

KOGNITÍV FOLYAMATOKAT TÜKRÖZŐ ESEMÉNYHEZ-KÖTÖTT POTENCIÁLOK AGYKÉRGI MECHANIZMUSAI*

KARMOS GYÖRGY

MTA Pszichológiai Kutatóintézet
E-mail: karmos@cogpsyphy.hu

Az állatkísérletes modelleken végzett vizsgálatok segítséget nyújthatnak a kognitív eseményhez-kötött potenciálok (EKP-k) agyi mechanizmusainak feltárásában. Jelen dolgozatban a szerző macskákön és majmokon végzett kísérletekröl számol be, amelyekben az akusztikus percepció folyamatok kísérő EKP-k legkorábbi kognitív komponensének, az eltérési negativitásnak (EN) keletkezési helyét és a létrejöttéért felelős intrakortikális folyamatokat elemezték.

Az agykéreg felszínére krónikusan beépített elektródokkal, macskákön meghatározták, hogy a frekvencia EN legnagyobb amplitúdóval az A II área első-alsó részéről vezethető el. Ez jellemzően eltér a korai P1 komponens és az N1 hullám lokalizációjától, amely összetevők amplitúdómaximuma az A I és A II área határán volt.

Intrakortikális multielektrodokkal felmérték a hallókéreg különböző rétegeiből standard és deviáns ingerekkel kiváltott mezőpotenciálok hullámalakját és a neuronális válaszokat. Áramforrás-sűrűség analízissel meghatározták az EN-t létrehozó szinaptikus áramok téri és időbeli eloszlását. Megállapították, hogy a standard ingerekkel kiváltott válaszban a korai aktivációt követően a hallókéreg felső rétegeiben lokális pozitív mezőpotenciál alakul ki, amely hiperpolarizációra, azaz gátlási folyamatra utaló áramforrást eredményez. A deviáns ingerekkel kiváltott válaszban ez a jelenség nem figyelhető meg, ugyancsak hiányzik a standard ingerrel kiváltott válasz esetén jelentkező sejtaktivitás-csökkenés.

Mindezekből az a következtetés vonható le, hogy a frekvencia EN a hallókéreg másodlagos áréájában keletkezik, létrejöttében gátlási folyamat csökkenése, azaz diszinhíció játszik szerepet. A standard inger esetén kialakuló hiperpolarizáció és sejtaktivitás-csökkenés az információfeldolgozás lezárását jelentheti, deviáns inger esetén ez nem alakul ki, ennek eredményeképpen az inger további feldolgozása lehetővé válhat.

Kulcsszavak: *hallókéreg, eseményhez-kötött potenciál, eltérési negativitás, N1 komponens, intrakortikális mezőpotenciál, soksejtaktivitás, macska, majom*

* A Magyar Pszichológiai Társaság XIV. Országos Tudományos Nagygyűlésén tartott „Grastyán Endre-előadás” rövidített változata.

Köszönettel tartozom, a Magyar Pszichológiai Társaság vezetőségének a megtisztelésért, hogy a Konferencia plénuma előtt számolhattam be kutatási eredményeinkről, az pedig külön örömet jelentett számomra, hogy ezt a Grastyán Endre-előadás keretében tehettem.

Grastyán Endre mesterem volt, húsz évig munkatársaként dolgoztam Pécsen az Élettani Intézetben. Ez a korszak a magyar pszichológia újjászületésének időszaka volt, Grastyán Endre neurofiziológusként mindent megtett, hogy ezt támogassa. Jól ismerte a pszichológia legújabb eredményeit és igyekezett tanítványaival is megszerettetni a pszichológiát. Az ELTE-n akkor újrainduló pszichológusképzés valamennyi évfolyama látogatást tett a pécsi laboratóriumban, a hallgatók közül többen hosszabb ideig is dolgoztak ott. Amikor 1976-ban meghívtak a Pszichológiai Intézetbe, bízott, hogy éljek a lehetőséggel. Engem, mint a központi idegrendszer mechanizmus szinten kutató elektrofiziológust azért vonzott a pszichológia, mert ez időben számos olyan új pszichológiai elmélet született, amelyeket fiziológiai eszközökkel is vizsgálni lehetett. Ekkor kezdett elterjedni a percepciókutatásban a kiváltott potenciál technika alkalmazása, amely önálló kutatási irányvá terebélyesedett, kognitív pszichofiziológiaként. Munkatársaimmal azóta is ezt a kutatási területet műveljük.

Tranziens szenzoros ingerek a fejbőrrel elvezetett agyi bioelektromos aktivitásban olyan potenciáloszcillációt váltanak ki, amelynek komponensei az ingerrel meghatározott idői viszonyban vannak. E válaszokra a neurobiológiában a *kiváltott potenciál* elnevezés terjedt el, a pszichológiában inkább az *eseményhez-kötött potenciál* (EKP) elnevezést használjuk. A rövid latenciájú komponensek elsősorban az inger fizikai tulajdonságaival mutatnak összefüggést, ezeket exogén komponenseknek nevezzük, míg a hosszabb latenciájú, késői hullámok az egyén állapotától, illetve az inger jelentőségétől függően változnak, ezek az endogén komponensek. Az EKP-k nagy előnye, hogy idői felbontása milliszekundum nagyságrendű, így kiválóan alkalmasak az információfeldolgozás idői viszonyainak elemzésére (PICTON, 1988; REGAN, 1989).

Az EKP-kat a pszichológusok a kezdeti időszakban csupán korrelatív indikátorként alkalmazták. Ha ugyanis az EKP-k egyes paraméterei és a vizsgált kognitív folyamat specifikus viselkedéses megnyilvánulásai között korreláció mutatható ki, akkor az EKP változásainak elemzésével következtetések vonhatók le a pszichés folyamat időviszonyaira, tartamára, erősségére, illetve általánosabb értelemben az információfeldolgozás párhuzamos, soros vagy hierarchikus természetére vonatkozóan (HILLYARD, 1984). A mind jelentősebb korrelatív eredmények indokolták tették, hogy a kognitív folyamatokat tükröző EKP komponenseket e folyamatokért felelős agyi mechanizmusok tanulmányozására is felhasználjuk (KARMOS és munkatársai, 1994a; OGURA és munkatársai, 1996).

Sajnos az emberi fejbőrrel elvezetett válaszok és az őket létrehozó idegi jelenségek között olyan bonyolult az összefüggés, hogy a humán EKP-k változásából nehezen tudunk következtetni az agykérgi neuronális mechanizmusokra. Az elmúlt évtizedben új vizsgálómódszerek jelentek meg, amelyek emberen is lehetővé tették az eseményhez-kötött potenciálok agyi eredetének vizsgálatát. A sokcsatornás elvezetéseket alkalmazva, számítógépes forráslokalizációs módszereket dolgoztak ki, amelyek az EKP-k skalp feletti eloszlásából inverz matematikai eljárással

meghatározzák, hogy egy adott komponenshez tartozó potenciálmezőt milyen elektromos forrás hozhatta létre, és ez „ekvivalens dipól”-al jellemezhető, amelynek helye az agyban meg is határozható. A dipollokalizáció azonban, még a magnetoencefalográfiás vizsgálatok esetén is, csak az aktív kéregterület súlypontját adja meg, de nem ad információt annak kiterjedéséről és semmit nem mond a potenciálmezőt létrehozó neuronális mechanizmusokról (SCHERG és munkatársai, 1989; HARI, 1990).

Még ígéretesebbek az elmúlt évtizedben kidolgozott funkcionális képalkotó eljárások. A pozitronemissziós tomográfia, valamint a funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás lehetővé teszi, hogy az élő emberi agy komplex működési folyamatait tanulmányozhassuk. A képalkotó eljárások térbeli felbontóképessége nagyon jó, de időbeli felbontóképességük sokkal rosszabb, mint a bioelektromos vizsgálómódszereké. A képalkotó eljárások is indirekt módszerek, hiszen a vérátáramlás, illetve a vér oxigéntartamának változásából következtetnek arra, hogy mely agyterület „aktiválódik” pl. egy adott percepció folyamat során (KANDEL és munkatársai, 2000). Ma már egyetértés van abban, hogy egyik vizsgálómódszer sem mindentudó, az elektrofiziológiai és leképező eljárások együttes, egymást kiegészítő alkalmazásától várhatjuk, hogy közelebb jussunk az emberi percepció folyamatok agyi mechanizmusainak megértéséhez (DALE és munkatársai, 2000).

Saját kutatásainkban azt kívántuk tanulmányozni, hogy milyen lokális bioelektromos folyamatok játszanak szerepet a hangingerekkel kiváltott agykérgi EKP-k létrejöttében. Konkrét neuronális folyamatok csak invazív vizsgálatokkal elemezhetők, emberen ilyen vizsgálatokat csak nagyon különleges esetekben, agyműtetre kerülő betegeken lehet végezni. Vizsgálatainkat ezért állatkísérletes modellhelyzetekben végeztük. Ezek a kísérletek összetett elektrofiziológiai módszerek alkalmazását kívánták meg, szabadon mozgó állatokon, olyan paradigmákat alkalmazva, amelyek megfelelnek a humán kognitív pszichofiziológiában alkalmazott ingerparamétereknek.

Az információfeldolgozás egyes folyamataival összefüggést mutató EKP komponensek intracerebrális generátorait viszonylag kevés laboratóriumban tanulmányozzák (BUCHWALD, 1990; KRAUS és munkatársai, 1994; PALLER, 1994; CAULLER és KULICS, 1988, SCHROEDER és munkatársai, 1994). Az EKP létrejöttét a hallókéreg különböző rétegeiben csak AREZZO és munkatársai (1980), valamint STEIN-SCHNEIDER és munkatársai (1992) vizsgálták majmokon, valamint BARTH és DI (1990) patkányokon. Saját kísérleteinkben macskákön és makákó majmokon vizsgáltuk az akusztikus információfeldolgozás korai folyamatait kísérő EKP komponensek létrejöttét a hallókéregben. Az exogén komponensek létrejöttéért felelős neuronális folyamatok sem teljesen ismertek, bár a szenzoros fiziológiai kutatások e válaszokat gondosan feltérképezték mélyen alzatott állatokon (WOOLSEY, 1960). Saját kísérleteinkben olyan EKP komponens keletkezését kívántuk elemezni, amely viszonylag egyszerű kognitív folyamatot tükröz, amely állatkísérletes modellhelyzetben is tanulmányozható.

Általánosan elfogadott, hogy a hallókéregben létrejövő legkorábbi kognitív EKP komponens az „eltérési negativitás” (EN). Az EN-t emberen először Risto Näätänen figyelte meg 1978-ban (NÄÄTÄNEN és munkatársai, 1978). Az akkor

jelentéktelennek tűnő EKP összetevő mára a kognitív pszichofiziológia egyik leg-többet vizsgált és széles körben alkalmazott komponensévé vált (NÄÄTÄNEN, ESCHERA, 2000). Az EN akkor jelenik meg az akusztikus EKP-ban, ha azonos akusztikus ingerek sorozatában, viszonylag ritkán, fizikai paramétereiben eltérő, „deviáns” ingerek fordulnak elő. Az EN korai preattentív folyamatot tükröz. NÄÄTÄNEN (1992) elmélete szerint az ismétlődő „standard” ingerek a szenzoros memóriában létrehozzák az inger emléknymát. Az információfeldolgozás korai szakaszában a beérkező új ingereket egy összemérési folyamat ezzel az emléknymmal hasonlítja össze. Azonosság esetén a további feldolgozás szükségtelen, míg eltérés esetén további feldolgozás indokolt, az emléknym módosítandó (WINKLER és munkatársai, 1996). A vizsgálatok azt bizonyították, hogy ez az összemérési folyamat automatikus, a figyelemtől független, akkor is létrejön, ha a vizsgált személy mással foglalkozik, olvas vagy filmet néz. Az EN akkor jelenik meg az akusztikus EKP-ban, ha az összemérési folyamat eltérést detektál. Emberen az akusztikus EKP N1 komponensét követően 120–250 ms latenciával jelentkezik, latenciája és részben amplitúdója is összefügg a standard és deviáns inger közötti eltérés mértékével; minél nagyobb az eltérés, annál nagyobb az EN amplitúdója és rövidebb a latenciája. Ilyenkor összeolvadhat az N1 komponenssel. Magneto-encefalográfiás vizsgálatok az EN létrejöttét emberen a temporális lebeny mélyén elhelyezkedő hallókérgi áréákba lokalizálták (TIITINEN és munkatársai, 1993; WINKLER és munkatársai, 1995), de még ma sem eldöntött, hogy a tonotópiásan organizált primer hallókéregben vagy a másodlagos hallókérgi áréákban keletkezik (ALHO, 1995; JAVITT és munkatársai, 1994; KROPOTOV és munkatársai, 2000).

Az EN olyan viszonylag elemi információfeldolgozási folyamatot tükröz, amely emlőállatokban is elemezhető, jelen dolgozatban az EN vizsgálatával kapcsolatos eredményeinket ismertetem.

MÓDSZEREK

Elektródok és beépítésük

Vizsgálatainkat felnőtt macskákön és makákó majmokon végeztük. Az elektródokat sebészi narkózisban (Nembutal i.p. 40 mg/kg) építettük be sztereotaxikus célzó berendezés alkalmazásával. A macskákön alkalmazott felszíni kéregelektródok 0,23 mm átmérőjű lakkszigetelt acéldrótból készültek és azokat epidurálisan a hallókéreg AI és AII areái (gyrus ectosylvius) fölé építettük be. Az elektródok helyének kijelölése úgy történt, hogy a műtét közben 0,1 ms időtartamú koppanó hangingereket adva a koponyacsontra helyezett elektródokkal feltérképeztük a legnagyobb amplitúdójú válaszokat adó helyeket. Az akusztikus ERP-k feltérképezésére a koponyacsontba úgy fúrtunk kis (kb. 1,5 mm átmérőjű) lyukakat, hogy az elektródokat 6×5-ös mátrix elrendezésben helyezhessük a hallókéreg fölé (lásd *1. ábra*). Az indifferens és földelő elektródokat a középvonalban a homlokcsontba, illetve a tarkócsontba helyeztük. Az elektródokat sokpólusú (Winchester, SREC 26-34) miniatűr csatlakozóhoz kötöttük, majd a csatlakozóval együtt fogászati akri-

lással rögzítettük az állat koponyájához. Majmoknál elvezető elektródként 1,5 mm átmérőjű rozsdamentes acélsavarakat alkalmaztunk, amelyeket a koponyacsontba csavaroztunk. Az elektródok elhelyezkedése megfelelt az emberi 10-20 nemzetközi elektródelhelyezési szabványnak. Az elektródokat lakkszigetelt acéldrótok kötötték a sokpólusú csatlakozóhoz és ugyanúgy akriláttal rögzítettük az állat koponyájához, mint macskák esetében.

Az intrakortikális multielektrod váza 0,4 mm átmérőjű acélcső volt, amelynek végét hosszában lándzsa formára csiszoltunk. Erre a felületre a KFKI lézerlaboratóriumában 14–18, egymástól 150 μm távolságban lévő 70 μm átmérőjű lyukat égettek lézersugárral. Ezekbe a lyukakba 50 μm átmérőjű lakkszigetelt acéldrótot vezetünk, és ott több réteg lakkal rögzítettük. A fémcső domború oldalán kilógó drótokat finoman elcsiszoltuk, a homorú oldalon készítettük a kivezetést. Így a drótok lecsiszolt ármérője szolgált elvezető felületként (3. ábra).

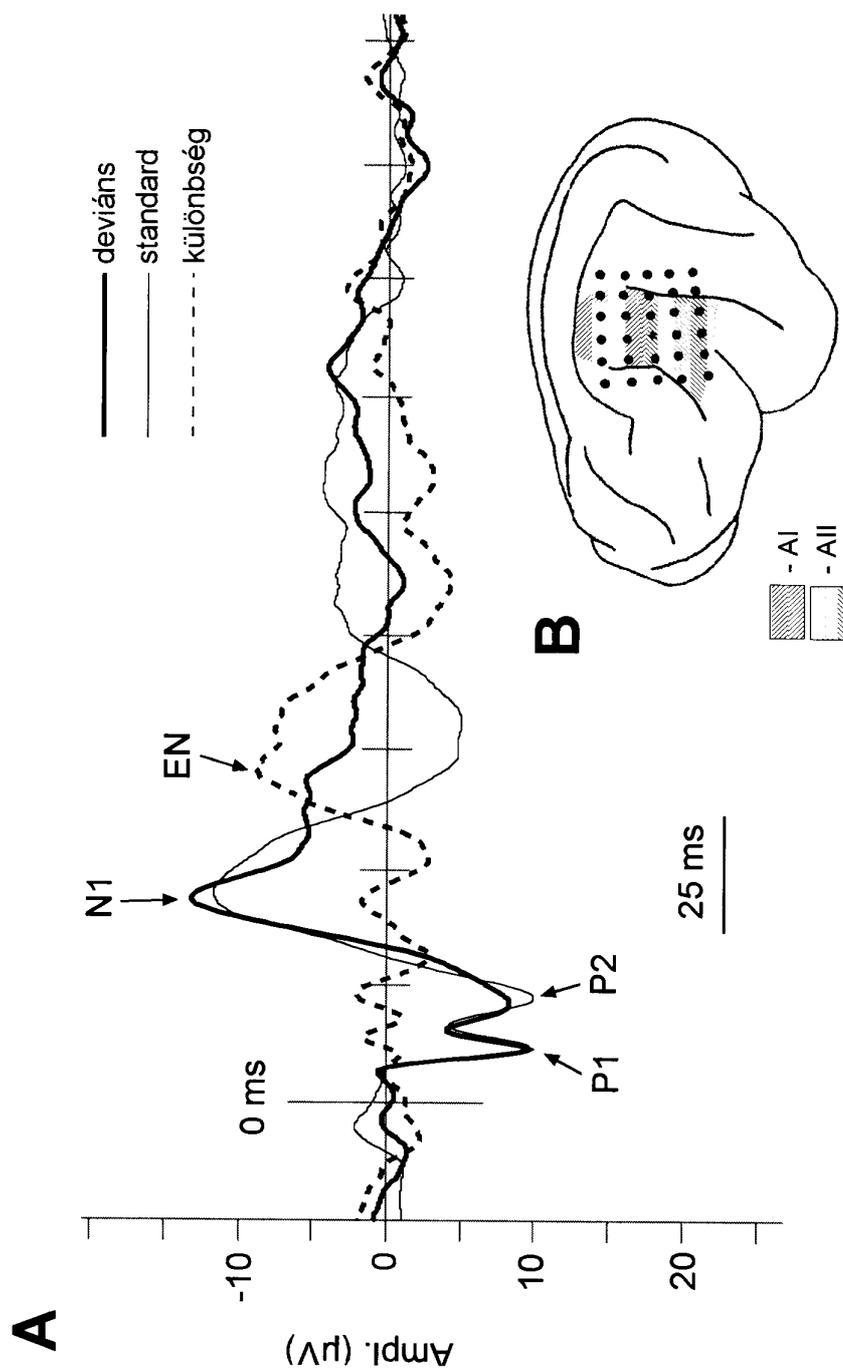
Az állatok fejére vezető kanülöket építettünk, amelyeken keresztül miniatűr mikromanipulátorral lehetett a multielektrodokat a hallókéregbe juttatni. Ez a megoldás lehetővé tette, hogy a multielektrod helyzetét éber állaton is változtathassuk. A multielektrod helyzetét az intrakortikális mezőpotenciálok hullámalakjából jól meg lehetett ítélni, a korai komponensek polaritásfordulása alapján.

Ingeradás, kísérleti helyzetek

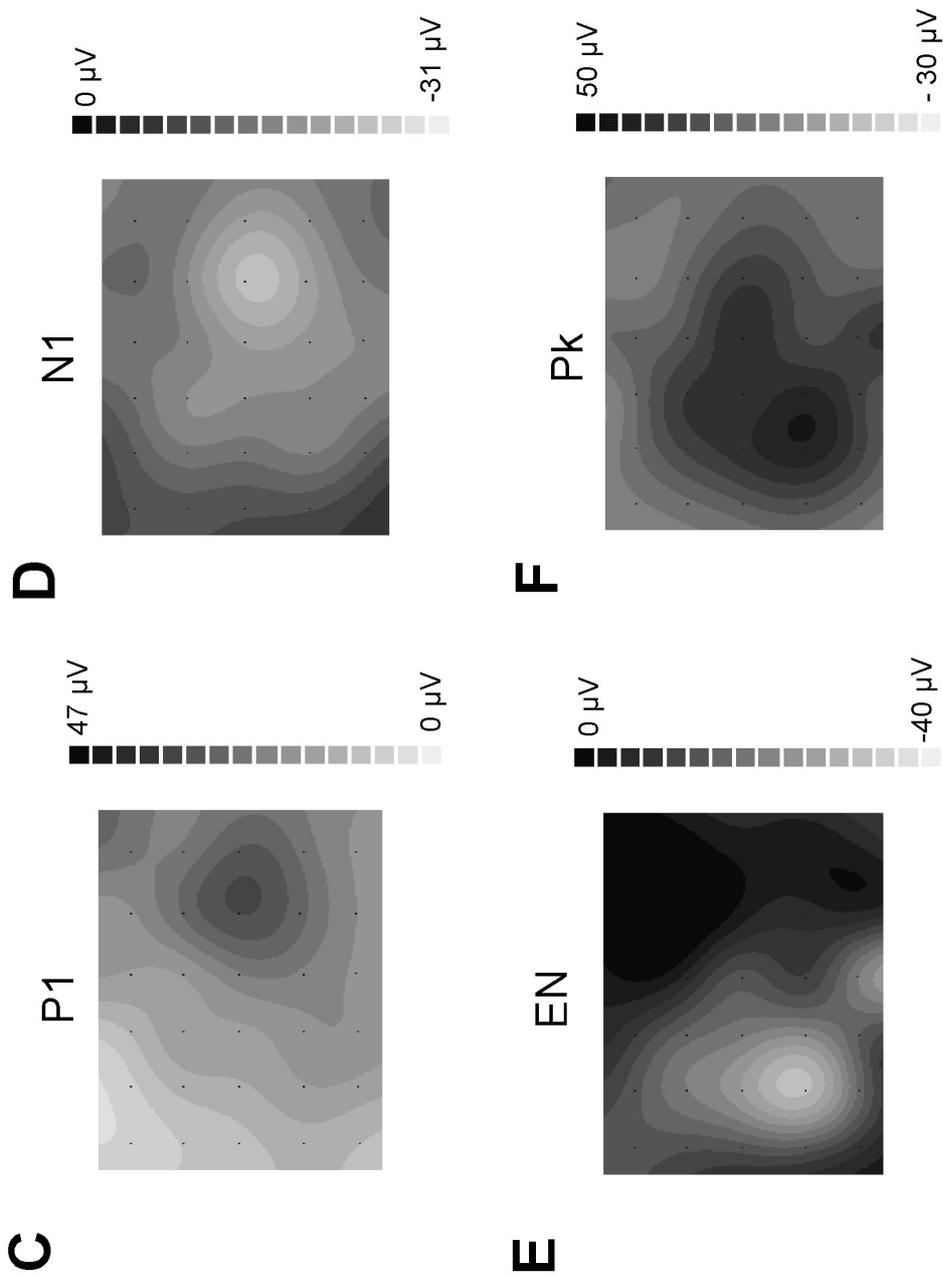
A vizsgálatokat az állatok teljes felépülése után kezdtük meg. A macskák a kísérletek idején $0,8 \times 0,8 \times 0,7$ m nagyságú ketrecben voltak, amelyet hangszigetelt kamrában helyeztük el. A majmok erre a célra szolgáló majomszékben ültek ugyancsak a hangszigetelt kamrában. Az állatok viselkedését zártláncú videorendszerrel figyeltük meg.

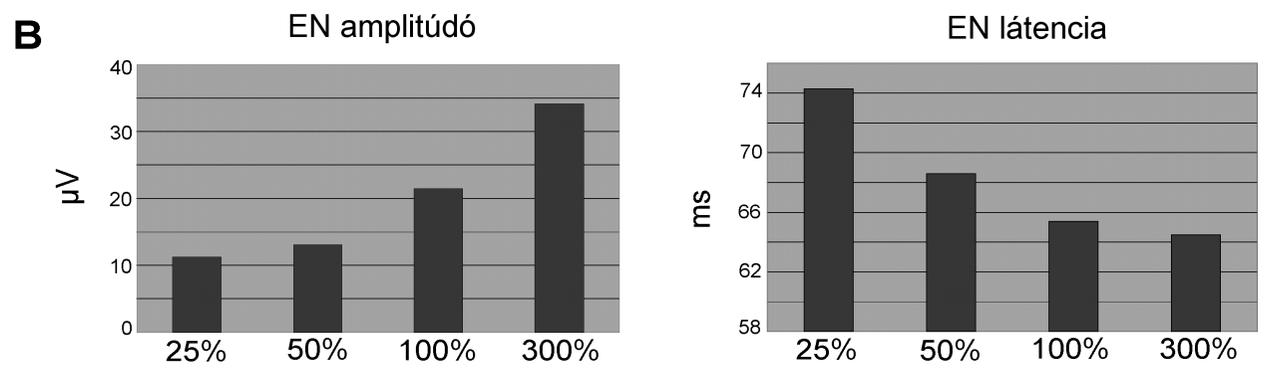
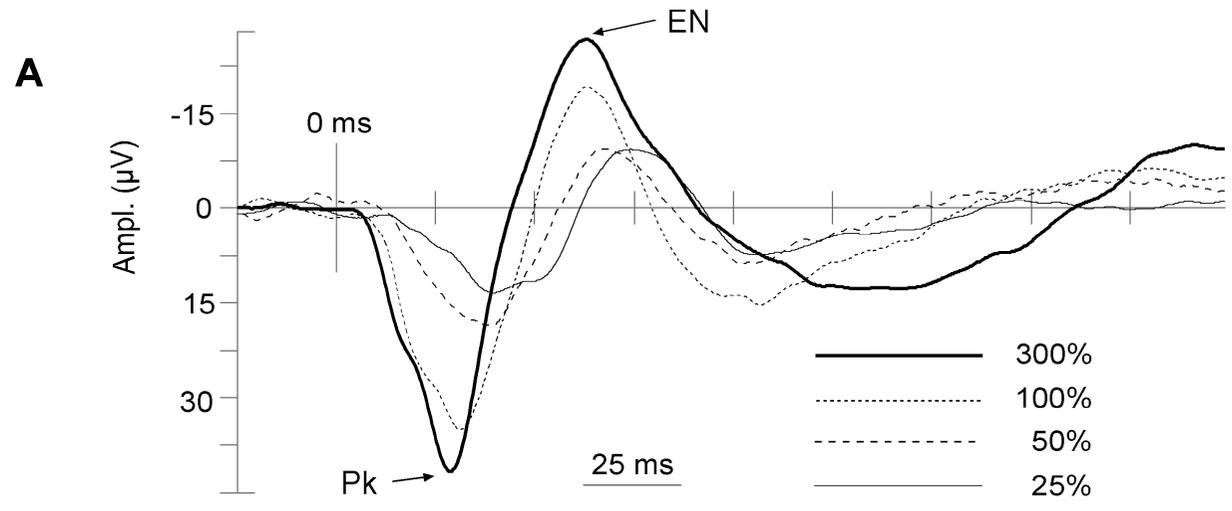
A szabadon mozgó macskáknál a hangingereket – az ingerbemenet állandóságának biztosítása érdekében – csontvezetővel (Oticon, 10380) adtuk, amelyeket a vizsgálat idejére az állat fejére, fogászati akrilátban kialakított mélyedésbe rögzítettünk csavarokkal (KARMOS és munkatársai, 1970). Majmoknál miniatűr fülhallgatót alkalmaztunk (Panasonic, RP-HV375). A hangingereket személyi számítógéppel vagy a számítógép által vezérelt jelgenerátorral állítottuk elő.

Az eltérési negativitás vizsgálatára a humán kísérletekben is alkalmazott passzív oddball (kakuktkojás) paradigmát használtuk. Humán vizsgálatokban a kísérleti személy figyelmét például olvasással terelik el az akusztikus ingerektől. Állatkísérleteinkben az ingerek előzetes habituációjával biztosítottuk, hogy az állat számára a hanginger hasonlóképpen közömbös legyen. Kísérleteinkben frekvencia EN paradigmát alkalmaztunk. Az 1–15 ms időtartamú hangingereket $3/s$ gyakorisággal adtuk. A standard és deviáns ingerekből álló egyes kísérleti blokkokban a deviáns inger megjelenési gyakorisága blokkonként eltérő volt (50 és 5%). Az ingerek frekvenciája az egyes kísérletekben 1–4 kHz között változott. A szinuszos hanginger fel és lefutó meredeksége az inger időtartamától függően 0,5 ms és 5 ms volt. Azért, hogy azonos hangmagasságú ingerekkel kiváltott válaszokat hasonlíthassunk össze, az ingerpárok mindkét tagja szerepelt standardként és deviánsként is.



1. ábra. A) 1 kHz standard és devians ingerekkel kiváltott hallókérgi EKP-k és különbséggörbéjük. Az elvezető elektrod helyét az ábra B részén a csillag jelzi. B) Az epidurális elektrod mátrix lokalizációja a macskaagy hallókérgi áréai felett (A I és A II). C) A korai pozitív komponens (P1) amplitúdóeloszlása az ábra B részén bemutatott elektrod mátrixon mérve. A pontok az elektrodok helyét mutatják. Pozitív irányú kitérést sötét, negatív irányú kitérést világos szín jelzi. D) Az N1 komponens amplitúdóeloszlása. E) Az eltérési negatívítás (EN) amplitúdóeloszlása. F) A 2. ábrán bemutatott pozitív különbség amplitúdóeloszlása. (Az ábra C), D), E) és F) részeit lásd a következő oldalon!)





2. ábra. A) A deviáns és standard ingerekkel kiváltott válaszok különbséggörbéi a standard és deviáns inger közötti frekvenciaeltérés függvényében
 B) Az eltérési negativitás amplitúdó és latencia változása a frekvenciaeltérés függvényében

Jelfeldolgozás

A felszíni elektródokkal elvezetett jeleket olyan, hajlékony, sokeres kábellel vezetjük az előerősítő bemenetéig, amely az állat mozgását nem akadályozta. A multi-elektrodok kivezetéseit az állat fejére rögzített miniatűr sokcsatornás előerősítőhöz csatlakoztattuk, majd ugyanolyan sokeres kábellel vezetjük az erősítőbe. Az erősítő rendszer frekvenciaátvittele 1 Hz–3 kHz volt. A „sokegység” aktivitást (multiunit activity, MUA) 500 Hz alsó határfrekvenciájú analóg szűrővel választottuk el a lassú jelektől, majd egyenirányítottuk. A felerősített jeleket FM mágnesszalagon rögzítettük vagy közvetlenül tápláltuk az adatfeldolgozó PC rendszerbe. A jeleket 1-2 kHz mintavételi frekvenciával digitalizáltuk és Neuroscan adatfeldolgozó rendszerrel dolgoztuk fel. Az átlagolt válaszokat 36–200 válasz átlagából képeztük.

Az EKP-k intrakortikális generátorainak lokalizálására az egydimenziós CSD analízist alkalmaztuk (WINKLER és munkatársai, 1988, ULBERT és munkatársai, 2001). A CSD analízis a mezőpotenciálokból inverz matematikai módszerrel határozza meg a lokális membránáramok irányát és nagyságát (MITZDORF, 1985). A lokális depolarizációt jelző „nyelők” (sink), illetve a hiperpolarizációra utaló „források” (source) időbeli és mélységbeli eloszlásának szemléletes megjelenítésére szintvonalas térképes ábrázolást alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK

Az EN azonosítása kéregfelszíni elvezetésekkel

Korábbi vizsgálatainkban szabadon mozgó macskák az agykéreg felszínére épített elektródokat alkalmazva feltérképeztük a hangingerekkel kiváltott válaszok jellemző paramétereit, és azok ébrenlét–alvás ciklusban bekövetkező változásait (KARMOS, 1982; KARMOS és munkatársai, 1988). Az EN állatkísérletes modelljét világviszonylatban elsőként macskákra írtuk le (CSÉPE és munkatársai, 1987, 1988). Megállapítottuk, felszíni elektródokkal elvezetve a frekvencia EN a korai pozitív komponenseket követő negatív hullám leszálló szárán, esetenként az emberi N1 komponensnek megfelelő negatív hullámmal összeolvadva jelentkezik. Az N1 komponens latenciája aktív ébrenlétben rövidebb, míg nyugodt állatnál megnő, amplitúdója pedig csökken. Így az állat ébrenlétbeli szintjétől függően az EN megjelenése az N1 hullámhoz viszonyítva változó lehet.

A primer és másodlagos hallókérgi területeket lefedő elektród mátrixot alkalmazva lehetőségünk volt arra, hogy feltérképezzük, milyen a viszony az EN és a többi EKP komponens területi eloszlása között, és választ kapjunk arra a kérdésre, hogy az EN a hallókéreg melyik áréáján keletkezik (KARMOS, 2000; PINCZE és munkatársai, 2001). Az *1. A) ábrán* frekvencia EN paradigmában 1 kHz standard és deviáns ingerrel kiváltott hallókérgi EKP-k, valamint különbséggörbékük látható. Az *1. B) ábra* az elektród mátrix elhelyezkedését mutatja a macska hallókérgi területei felett. Az ábra alsó részén az egyes komponensek amplitúdó eloszlási térképeit láthatjuk. Az exogén P1 komponens legnagyobb amplitúdóval és legrö-

videbb latenciával a gyrus ectosylvius középső részén jelentkezett, ez a terület az A I área alsó része, a másodlagos hallókéreg határa (1. C) ábra). Hasonló amplitúdóeloszlást mutatott az N1 komponens is (1. D) ábra). Ezek a komponensek mind a standard, mind a deviáns ingerekkel kiváltott válaszok esetében elvezethetők voltak. Ezzel szemben a deviáns inger esetén megjelenő EN – amelyet legjobban a különbséggörbén lehet felismerni – jelentősen eltérő amplitúdóeloszlást mutatott, maximuma a másodlagos hallókéregi área első-alsó részén volt (1. E) ábra).

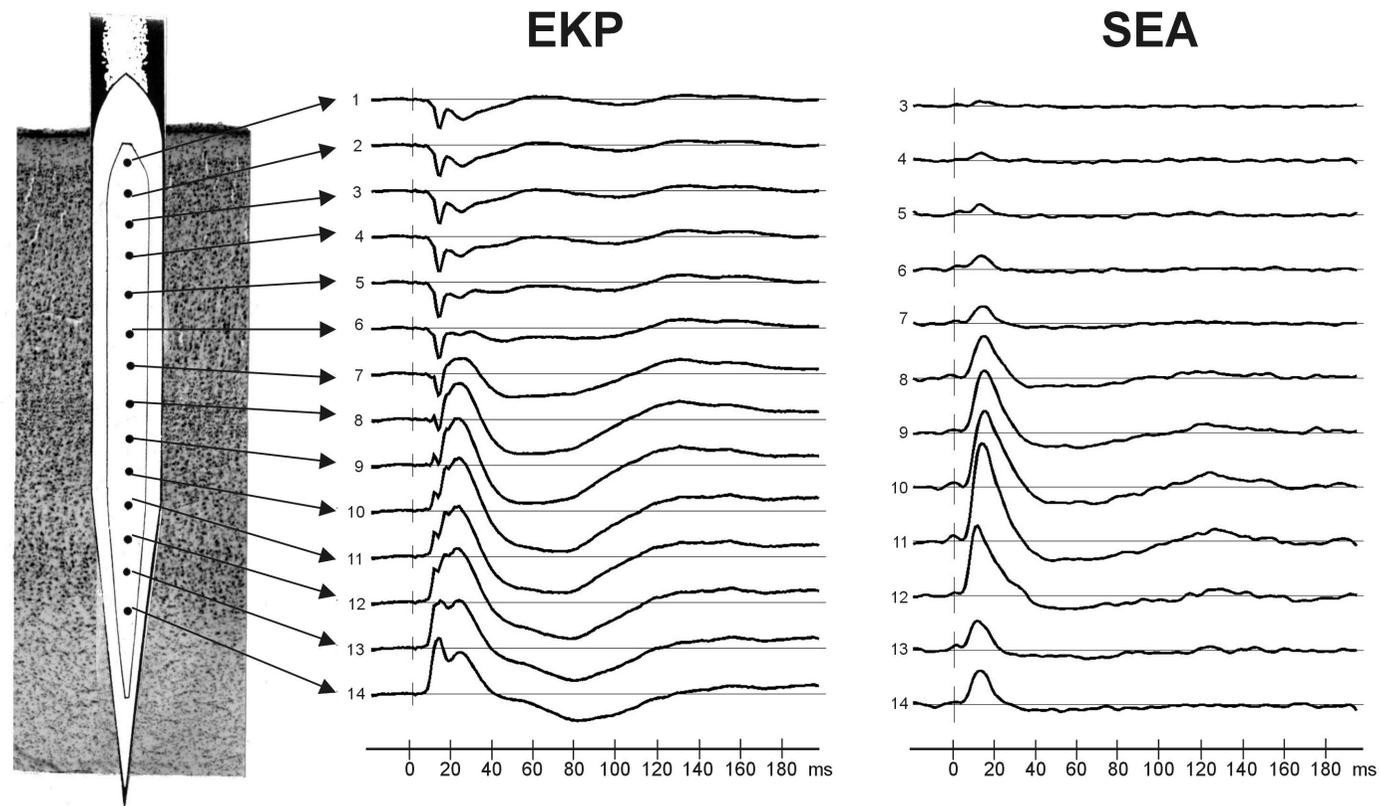
A macskákon regisztrált EN a humán frekvencia EN jellemző tulajdonságait mutatta. A 2. A) ábrán bemutatott különbséggörbéken látható, hogy a standard és a deviáns inger közötti frekvenciaeltérés növelésekor az EN amplitúdója növekedett, latenciája pedig 74 ms-ről 64 ms-re csökkent (2. B) ábra). Éber állaton nagy frekvenciaeltérés esetén az EN és az N1 hullám átfedte egymást, de kisebb eltérések esetén jól elkülönültek, területi eloszlásuk pedig, amint azt az 1. ábra mutatja, eltérő volt. A deviáns ingerekkel kiváltott válasz amplitúdója az EN csúcslatenciájának megfelelő időpontban, a standard válasszal összehasonlítva, szignifikánsan nagyobb volt.

A különbséggörbéken az EN előtt minden esetben jellegzetes pozitív kitérés figyelhető meg (Pk). E pozitív összetevő amplitúdója és latenciája az EN-nel párhuzamosan változott, az amplitúdóértékek szignifikáns korrelációt mutattak. A Pk és az EN amplitúdó maximuma azonos területen jelentkezett (1. F) ábra). A Pk csúcslatencia értéke a frekvenciaeltéréstől függően 29,5 ms és 41,7 ms között változott. A pozitív hullám megjelenését nem a P2 exogén komponens növekedése okozta, mert a P2 összetevő latenciája nem változott az oddball paradigmában és a Pk latenciája minden esetben szignifikánsan nagyobb volt.

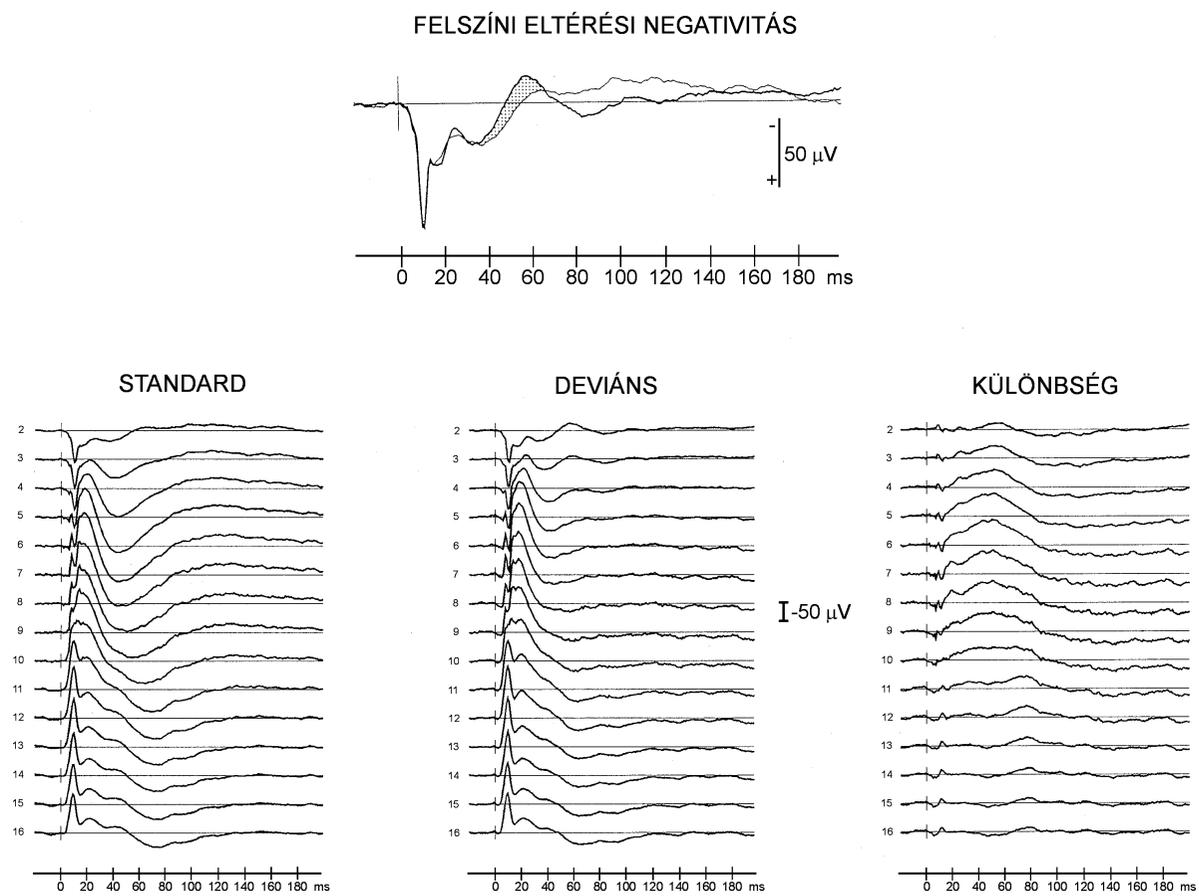
Az EN intrakortikális mechanizmusának vizsgálata

Az EN létrejöttéért felelős agykérgi folyamatok elemzésére sokcsatornás intrakortikális elvezetések alkalmaztunk. Korábbi vizsgálatainkban felmértük az agykérgi EKP-k intrakortikális összetevőit és azok változásait az állat izgalmi állapotának függvényében (KARMOS és munkatársai, 1982, 1986, 1988). Az agykérgi rétegelektrod elvét mutatja a 3. ábra bal oldalán lévő sematikus rajz. Az elvezető kontaktusok közötti távolság pontosan 150 μm , így kellő téri felbontásban lehetett elvezetni a kéreg különböző rétegeiben keletkező lokális mezőpotenciálokat és a sejtaktivitást. A sematikus ábrán látható, hogy a legfelső kontaktus (1) a kéreg felszínén, a legalsó (14) a fehér állomány határán helyezkedik el. Az egyidejű elvezetés elengedhetetlen, ha gyorsan változó viselkedéses helyzetben vizsgáljuk az EKP-k intrakortikális összetevőit.

A 3. ábra második oszlopában látható, hogy az akusztikus kéregből elvezetett EKP korai pozitív komponenseinek polaritása a kéreg mélyebb rétegei felé haladva megfordul. A hosszabb latenciájú komponensek esetén a pólusfordulás nem ilyen nyilvánvaló. A korai felszín pozitív komponenseket követő negatív hullámnak a mélyben nagy pozitív hullám felel meg, de ennek időtartama jóval hosszabb, mint a felszíni hullámé és csúcslatenciája fokozatosan nő a kéreg mélye felé.



3. ábra. Az intrakortikális rétegelektrod sematikus rajza a 14 elvezető elektród helyzetét mutatja a hallókéregben
 EKP: koppanó hangingerrel kiváltott intrakortikális mezőpotenciálok a macska hallókéreg különböző rétegeiből elvezetve
 SEA: A kéreg rétegeiből elvezetett sokegység-tevékenység kisülésgyakoriság görbéi



4. ábra. Standard és deviáns ingerekkel kiváltott EKP-k a hallókéreg különböző rétegeiből elvezetve, valamint különbséggörbék. Felül a felszínről elvezetett, egymásra rajzolt válaszok láthatók, a sátozott terület az eltérési negativitás

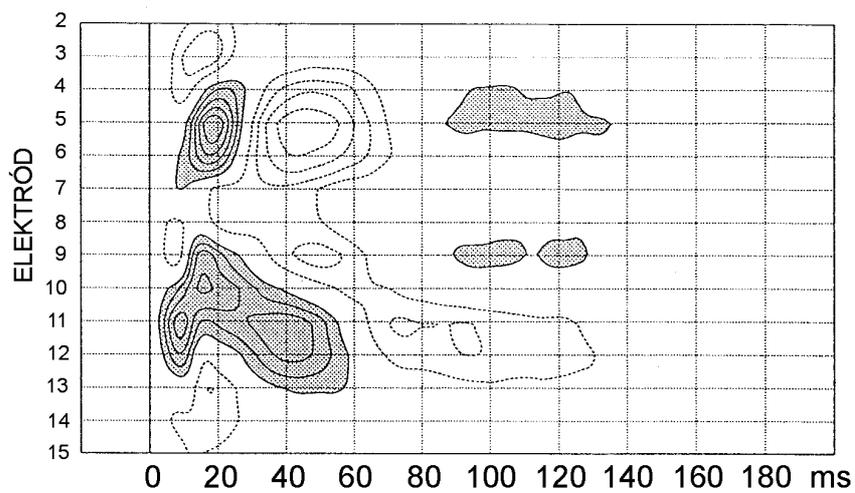
A multielektrod kontaktusaival egyidejűleg elvezetett neuronális „sokegység” aktivitást mutatja a 3. ábra harmadik oszlopa. A kontaktusoknak a klasszikus mikroelektrodokhoz képest viszonylag nagy mérete miatt egyes idegsejtek akciós potenciáljai csak ritkán azonosíthatók, az elvezetésekben a kontaktusok körül elhelyezkedő neuronpopuláció együttes aktivitása jelentkezik, ezt nevezzük sokegység aktivitásnak (SEA). A mezőpotenciálok korai mély negatív komponenseinek idején, a thalamokortikális afferens pálya aktiválja a hallókéreg harmadik-negyedik rétegének sejtjeit, ez az átlagolt görbéken felfelé irányuló kitérésként jelentkezik. Az ezt követő pozitív mezőpotenciál időtartama alatt a sejtaktivitás időlegesen a kontrollszint alá csökken. Konstans intenzitású hangingerlés esetén a korai összetevők változatlanok, az állat izgalmi állapotának változása csak a késői komponensek eltéréseiben tükröződik.

A 4. ábra első két oszlopában frekvencia EN paradigmában az A II áreából standard és deviáns ingerek által kiváltott válaszok intrakortikális eloszlása látható. Mivel a sok elvezetés miatt az egyes görbék amplitúdója kicsi, felül kinagyítva és egymásra rajzolva mutatjuk be a felszíni válaszokat. A sátrózott terület jelzi az EN-t. A harmadik oszlop a megfelelő kéregmélységben elvezetett mezőpotenciálok különbséggörbét mutatja.

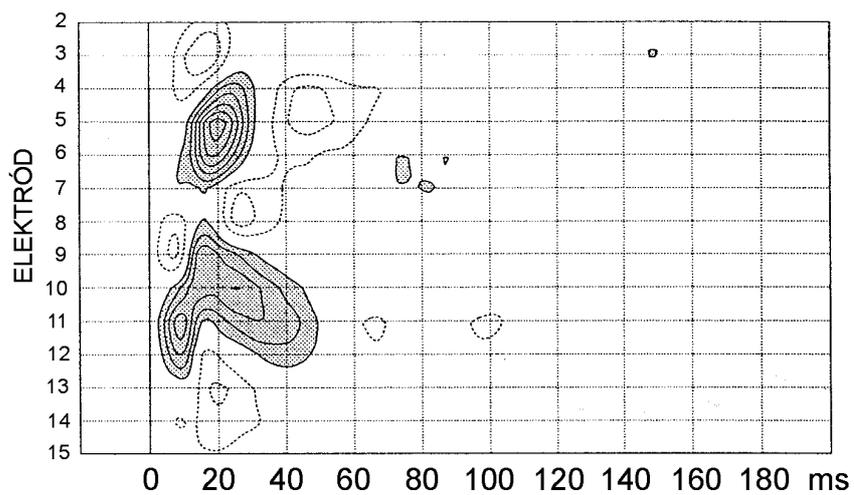
A standard és deviáns ingerekkel kiváltott válaszok korai, exogén komponensei intrakortikális elvezetésekben is alig különböznek egymástól. A korai komponensek után a standard ingerrel kiváltott válasz esetében a kéreg középső rétegeiben nagy amplitúdójú lokális pozitívitas figyelhető meg. Ez a deviáns ingerrel kiváltott válaszban sokkal kisebb. A különbséggörbéken jól látható, hogy az EN-nek megfelelő időszakokban a felszínen még kis amplitúdóval jelentkező negativitás a kéreg felső rétegeiben jóval nagyobb. Ez a különbséggörbéken megfigyelhető negativitás nem abból adódik, hogy a deviáns ingerre adott válaszban új lokális negatív komponens jelent meg, hanem abból, hogy a standard inger esetében jelentkező pozitív kitérés a deviáns ingerrel kiváltott válaszban hiányzik.

A válaszokat létrehozó szinaptikus hatásokra az áramforrás sűrűségeloszlás (current source density CSD) analízissel következtethetünk. Ez az inverz matematikai eljárás meghatározza azokat a „generátoroknak” az időbeli és mélységbeli eloszlását, amelyek a mezőpotenciálokat létrehozzák. A nyelőket (sink) az izgalmi szinaptikus aktivitás hozza létre. A forrásokat (source) vagy a nyelők passzív záródása okozza, vagy aktív hiperpolarizációs (gátlási) folyamatokat jeleznek. Az 5. ábra a 4. ábrán szereplő válaszok CSD analízisének eredményét mutatja szintvonalas eloszlás térkép formájában. Az árnyékolt terület mutatja a nyelőket, míg a szaggatott vonallal ábrázolt terület a forrásokat. A thalamokortikális afferensek által létrehozott első izgalmi hatás 8–10 ms latenciátartományban a 10–12-ik elektrod-kontaktusok mélységében figyelhető meg. Ezt követően másodlagos izgalmi göcök alakultak ki a kéreg középső és felsőbb rétegeiben. Mint az EKP-k leírásánál is említettük, a korai aktivációs folyamat a standard és a deviáns inger esetében nagyon hasonló. Feltűnő, hogy a korai aktivációt követően a standard inger esetében kialakuló nagy forrásnak nincs ellentétes polaritású párja, ez aktív hiperpolarizációra, azaz gátlási állapotra utal. A standard és deviáns inger által kiváltott válasz közötti különbség az áramgenerátorokat tekintve az, hogy deviáns inger esetében

STANDARD



DEVIÁNS



5. ábra. A 4. ábrán bemutatott standard és deviáns ingerekkel kiváltott válaszok CSD analízisének eredménye, szintvonalas eloszlástérképen ábrázolva. A sátrózott területek a nyelőket (sink), a szaggatott vonallal jelzett területek a forrásokat (source) jelölik

ez a forrás sokkal kisebb, azaz a gátlási folyamat a deviáns inger alkalmazásakor elmarad. Ezt a tényt, hogy a standard inger esetében megjelenő gátlási folyamat deviáns inger esetében nem hiányzik, diszinhibíciós folyamatként kell értékelnünk.

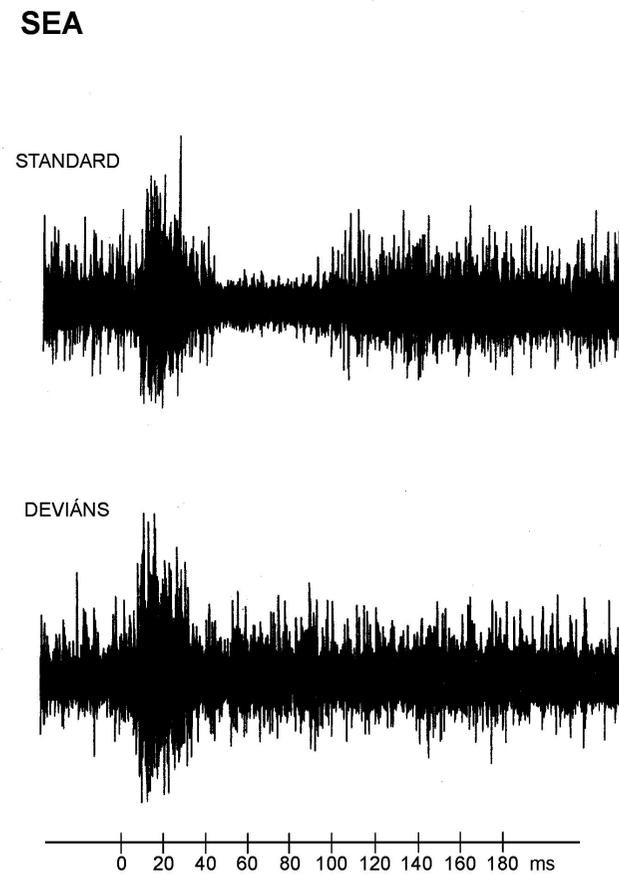
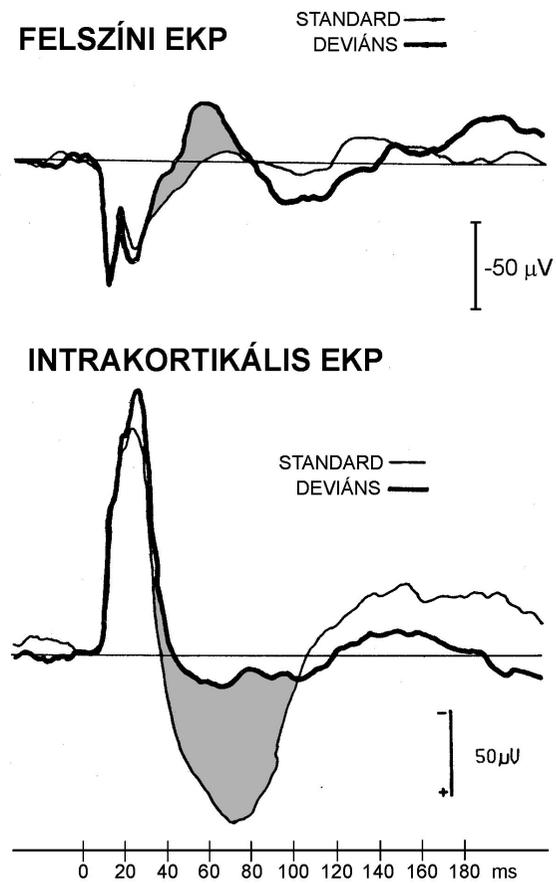
Következtetésünket alátámasztja a sejtaktivitás változása. A 6. ábrán standard és deviáns ingerekkel kiváltott EKP-k láthatók a felszíni és középső rétegekből származó intrakortikális elektródokkal elvezetve. A satírozott terület felel meg az EN-nek. Jól látható, hogy a felszíni EN időtartományában az intrakortikális elvezetésben a lokális pozitívitas nagymértékben csökkent. A SEA görbéken hús-hús szuperponált, standard, illetve deviáns ingerrel kiváltott sejtaktivitás válaszokat ábrázoltunk. Látható, hogy a korai aktivációt követően a standard ingerrel kiváltott SEA válaszban 40–80 ms latenciatartományban jelentős sejtaktivitás-csökkenés következett be. Ezzel szemben a deviáns ingerrel kiváltott válaszban a csökkenés nem következett be, ez azt igazolja, hogy valóban az aktivitáscsökkenés hiánya, azaz gátláscsökkenés (diszinhibíció) történt az EN megjelenésekor.

Macska és majom EN összehasonlítása

Macskákön a hallókéreg az agyfelszínen helyezkedik el, így mind felszíni, mind rétegelektródokkal viszonylag könnyen elérhető. Ezzel szemben primátáknál – az emberhez hasonlóan – a hallókéreg a temporális lebeny Sylvius-hasadékának mélyén található. Ezért elektródokkal közvetlenül nem, csak a fedő agyterületek átszúrásával érhető el. Amerikai partnerekkel (C. E. Schroeder és D. C. Javitt) végzett együttműködés keretében összehasonlítottuk a macskákön, illetve makákó majmókön elvezetett EN jellegzetességeit (KARMOS és munkatársai, 1994b, 1997). A 7. ábrán macska, illetve majom hallókérgének felszínéről standard, illetve deviáns ingerekkel elvezetett válaszok láthatók, a satírozott terület az EN. Megállapítható, hogy a válaszok hullámalakja macskánál és majomnál hasonló, a különbség az, hogy a majomnál a válasz valamennyi komponensének latenciája, így az EN-é is, arányosan hosszabb.

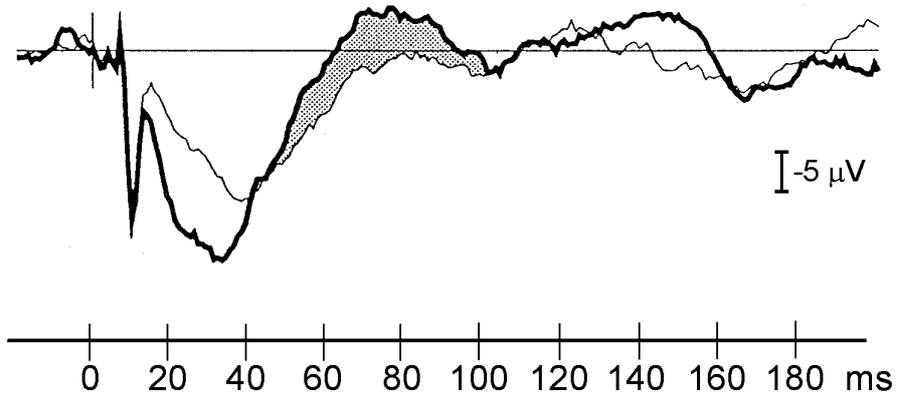
MEGBESZÉLÉS

Az emberi fejtetőről, illetve állatokön beépített elektródokkal elvezetett akusztikus EKP komponensek, mint pl. az N1 és EN, azonossága csak a megfelelő paradigmákban talált hasonló változásaik alapján állapítható meg. Macskáknál a komponensek latenciája rövidebb, mint embereknél, ez részben a kisebb agymérettel magyarázható, és már az agytörzsi válaszkönál is kimutatható (FULLERTON és munkatársai, 1987). A vizsgálatainkban elvezetett válaszkomponenseket az emberi hallókérgi EKP-k adataival (CELESIA, 1976; LIEGEOIS-CHAUVEL és munkatársai, 1994) összevetve megállapíthatjuk, hogy azok hasonlóak, de a macskától az emberig arányosan növekedő latenciával jelentkeznek. Vizsgálataink alapján tehát azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az EKP-k által tükröződő szenzoros agykérgi történések, alapvető jellemzőiket tekintve, mindhárom specicsnél hasonlóak.

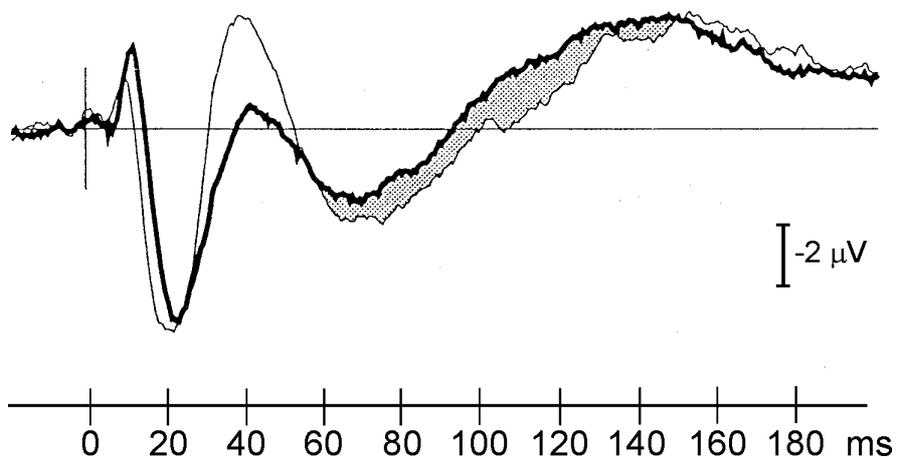


6. ábra. Az ábra bal oldalán felszíni és intrakortikális elektróddal elvezetett, standard és deviáns ingerrel kiváltott válaszok láthatók. A sötétített terület jelzi az eltérési negativitást. Az ábra jobb oldalán az intrakortikális elektróddal elvezetett, standard és deviáns ingerekkel kiváltott, sokegység-aktivitás (SEA) válaszok láthatók

MACSKA



MAJOM



7. ábra. Macska és majom hallókérgének felszínéről elvezetett eltérési negativitás (sátirozott terület).
Vékony és vastag vonalakkal rajzolt EKP-k a standard, illetve a deviáns ingerekkel
kiváltott válaszok

A macska korai P1 és P2 komponensének megfelelő összetevők az emberi fejbőrrel elvezetett válaszban nem ismerhetők fel, de közvetlen emberi agykérgi elvezetésekben megfigyelhetők (CELESIA, 1976; LIEGEOIS-CHAVUVEL és munkatársai, 1991). A korai komponenseket követő negatív hullám, amelyet N1 komponensként jelöltünk, sok jellemzőjében megfelel az emberi N1 hullámnak. Amplitúdója az ingergyakoriság függvényében hasonlóan változik, és a P1 hullámhoz hasonlóan tonotópiát mutat (PINCZE és munkatársai, 1997, 1998, 1999). Feltételes reflexes helyzetben szignál ingerek esetében amplitúdója hasonlóan változik, mint az emberi N1 szelektív figyelmi paradigmákban (MOLNÁR és munkatársai, 1988).

A macska hallókéreg primer és szekunder áréainak határai csak egysejtelvezetésekkel vagy szövettani vizsgálattal határozhatók meg, mert az EKP-k hullámalakja az A I és A II área felett meglehetősen hasonló. A felszíni elvezetést alkalmazó kísérleteinkben a legnagyobb amplitúdójú válaszokat az ectosylvius gyrus középső részén vezettük el, ez a terület az A I és A II área átmenetének felel meg. Az A I terület egyik fő jellegzetessége a sejtek frekvenciaszelektivitása. Az EKP-k éber állaton nem mutatnak tonotópiás eloszlást, ilyen hatást csak mélyen narkotizált állaton tapasztaltak (WOOLSEY, 1960; VOLKOV, GALAZYUK, 1998). Az általunk alkalmazott frekvenciatartományban (1–4 kHz) nem tapasztaltuk az EKP komponensek frekvenciafüggő eltérését.

Első közleményünk (CSÉPE és munkatársai, 1987) óta az EN-t más állatfajoknál is kimutatták. JAVITT és munkatársai (1992, 1994) éber majmokon regisztráltak EN-t epidurálisán és a hallókéregből is intrakortikális elektródokkal. Altatott tengerimalacokon KRAUS és munkatársai (1994) figyeltek meg EN-t, RUUSUVIRTA és munkatársai (1995, 1996) EN-szerű EKP és SEA változást vezettek el nyúl hippokampuszából és kisagyából. Felületesen narkotizált patkány primer hallókérgéről az EN-nek megfelelő latenciatartományban RUUSUVIRTA és munkatársai (1998) pozitív irányú eltérést figyeltek meg.

Az EN kutatás kritikus kérdése mind emberi, mind állatkísérletekben az N1 és EN összetevők megkülönböztetése. Vizsgálatainkban gondosan ügyeltünk arra, hogy egy adott frekvenciájú hang mind standardként, mind deviánsként szerepeljen egy kísérleti ülésben, így azonos frekvenciájú hanggal kiváltott válaszokat hasonlíthatunk össze. Így az N1 és EN komponenseket meg tudtuk különböztetni, mert az EN mind amplitúdójában, mind latenciájában változott a standard-deviáns frekvenciakülönbségtől függően, míg az N1 változatlan maradt. A két összetevő területi eloszlása is eltérő volt, kísérleteinkben az EN legnagyobb amplitúdóval az A II área alsó részén jelentkezett, míg az N1 amplitúdó maximuma az A I és A II terület határán volt. A megfigyelt eltérés jó megfelelést mutat az emberi forráslokalizációs adatokkal (SAMS és munkatársai, 1991, CSÉPE és munkatársai, 1992, HARI és munkatársai, 1992, WINKLER és munkatársai, 1995). A közelmúltban KROPOTOV és munkatársai (2000) emberi intrakraniális elvezetéseket alkalmazva arra a következtetésre jutottak, hogy az emberi EN a hallókéreg asszociációs területein keletkezik.

A különbséggörbékben az EN-t megelőzően pozitív irányú kitérést (Pk) figyelünk meg. Az, hogy amplitúdója és latenciája az EN-nel arányosan változott, arra utal, hogy a két hullám egymással összefüggő fiziológiai folyamatot tükröz. A Pk eltéréstől függő latenciaváltozása bizonyítja, hogy nem a P2 korai komponenshez tartozik, mert az exogén P2 hullám latenciája minden esetben változatlan maradt. EN-t megelőző pozitív hullám emberi EN regisztrátumokban is megfigyelhető (FISCHER és munkatársai, 2000), azonban EN-nel való kapcsolatának és pszichológiai jelentőségének feltárása további vizsgálatokat igényel.

Az EN értelmezésében fontos kérdések egyike, miszerint a másodlagos hallókéregben keletkező EN magát az összehasonlítási folyamatot vagy pedig annak eredményét reprezentálja, továbbra is nyitott. CSÉPE és munkatársai (1988), valamint KRAUS és munkatársai (1994) adatai szerint EN már a hallópálya thalamikus magvából, a corpus geniculatum medialéből is elvezethető, arra utal, hogy az összemérési folyamat már szubkortikális szinten elkezdődhet.

Az agykéregből elvezetett intrakortikális válaszok elemzése jelentősen hozzájárulhat az EN keletkezésében szerepet játszó neuronális folyamatok megismeréséhez. A hallókéreg aktivációs mintázata sok vonatkozásban hasonló ahhoz, amit MITZDORF (1985) a látókéregben, illetve CAULLER és KULICS (1988) a szomatoszenzoros kéregben tapasztalt. A korai aktivációt követő egységtevékenység-csökkenés intracelluláris mechanizmusait STERIADE és LLINAS (1988) értelmezték. Ebben az időszakban nagy tömegű neuroncsoport hiperpolarizált állapotba kerül, ennek szerepe lehet a szenzoros információ további feldolgozásának lezárásában. Legfontosabb megfigyelésünknek azt tartjuk, hogy az EN megjelenésével egy időben a középső és felső hallókérgi rétegekben a forrás, azaz a hiperpolarizáció csökken. Ez arra utal, hogy az EN egy diszinhibíciós jelenségnek felel meg a hallókéregben, melynek eredményeként a deviáns inger további feldolgozása lehetővé válik (KARMOS és munkatársai, 1993).

Az állatkísérletes modelleken nyert adatok hozzájárulhatnak a humán kognitív pszichofiziológiai adatok értelmezéséhez és a létrejöttükért felelős idegi folyamatok feltárásához. Az állatkísérletes modellek alkalmazásának természetesen korlátai is vannak. Nem alkalmazhatók olyan humánspecifikus folyamatok elemzésére, mint például a beszédészlelés. Ez motiválta kutatócsoportunkat arra, hogy az állatkísérletes célra kifejlesztett multielektrodokat emberi vizsgálatokra is adaptáljuk (ULBERT és munkatársai, 2001). Az elmúlt években amerikai kutatókkal együttműködve a Stanford és Harvard Egyetemek Idegsebészeti Klinikáin műtetre kerülő epilepsziás betegeknél már végezhetünk intrakortikális elvezetéseket. Ezek egyrészt az epilepsziás folyamat mechanizmusának feltárását célozzák, de lehetőséget adnak arra is, hogy e betegeken pszichológiai vizsgálatokat is végezzünk (ULBERT és munkatársai, 1999, 2001a, 2001b). A kognitív pszichofiziológia korszerű eszköztára, ezek között az állatkísérletes modelleken és embereken végzett intracerebrális EKP elemzések komoly szerepet játszhatnak a percepciók folyamatok megértésében és a létrejöttükért felelős agyi folyamatok feltárásában.

IRODALOM

- ALHO, K. (1995) Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16, 38–50.
- AREZZO, J. C., VAUGHAN, H. G. JR. (1980) Intracortical sources and surface topography of the motor potential and somatosensory evoked potential in the monkey. In Kornhuber, H. H., Deecke, L. (eds) *Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain Electrical Potentials, Behavior and Clinical Use. (Progr.: Brain Res., 54)* 77–83. Elsevier, Amsterdam
- BARTH, D. S., DI, S. (1990) Three dimensional analysis of auditory evoked potentials in rat neocortex. *Journal of Neurophysiology*, 64, 1527–2536.
- BUCHWALD, J. (1990) Animal models of cognitive event related potentials. In Rohrbaugh, J. W., Parasuramann, R., Johnson, R. (eds) *Event Related Brain Potentials*. 57–75. Oxford University Press, New York
- CAULLER, L. J., KULICS, A. T. (1988) A comparison of awake and sleeping cortical states by analysis of the somatosensory evoked response of postcentral area 1 in rhesus monkey. *Experimental Brain Research*, 72, 584–592.
- CELESIA, G. G. (1976) Organization of auditory cortical areas in man. *Brain*, 99, 403–414.
- CSÉPE, V., KARMOS, G., MOLNÁR, M. (1987) Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat: Animal model of mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 571–578.
- CSÉPE, V., KARMOS, G., MOLNÁR, M. (1988) Subcortical evoked potential correlates of sensory mismatch process in cats. In Bajic, M. (ed.) *Advances in biosciences*. 43–46. Pergamon Press, Oxford
- CSÉPE, V., PANTEV, C., HOKE, M., HAMPSON, S., ROSS, B. (1992) Evoked magnetic responses to minor pitch changes: localization of the mismatch field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84, 538–548.
- DALE, A. M., LIU, A. K., FISCHL, B. R., BRUCKNER, R. L., BELLIVEAU, J. W., LEWINE, J. D., HALGREN, E. (2000) Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, 16, 55–67.
- FISCHER, C., MORLET, D., GIARD, M. (2000) Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiology and Neuro-Otology*, 5, 192–197.
- FULLERTON, B. C., LEVINE, R. A., HOSFORD-DUNN, H. L., KIANG, N. Y. S. (1987) Comparison of cat and human brain-stem auditory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66, 547–570.
- HARI, R. (1990) The neuromagnetic method in the study of the human auditory cortex. In Grandori, F., Hoke, M., Romani, G. L. (eds) *Auditory Evoked Magnetic Fields and Electric Potentials, Advances in Audiology*. 223–282. Karger, Basel
- HARI, R., RIF, J., TIHONEN, J., SAMS, M. (1992) Neuromagnetic mismatch fields to single and paired tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, 152–154.
- HILLYARD, S. A. (1984) Event-related potentials and selective attention. In Donchin E. (ed.) *Cognitive Psychophysiology: Event-related potentials and the Study of Cognition*. 51–72. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
- JAVITT, D. C., SCHROEDER, C. E., STEINSCHNEIDER, M., AREZZO, J. C. VAUGHAN, H. G. JR. (1992) Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83, 87–90.

- JAVITT, D. C., STEINSCHNEIDER, M., SCHROEDER, C. E., VAUGHAN, H. G. JR., AREZZO, J. C. (1994) Detection of stimulus deviance within primate primary auditory cortex: intracortical mechanisms of mismatch negativity (MMN) generation. *Brain Research*, 682, 192–200.
- KANDEL, E. R., SCHWARTZ, J. H., JESSELL, T. M. (2000) *Principles of Neural Science, Part IV, The Neural Basis of Cognition*. 317–348. McGraw-Hill, New York
- KARMOS, G. (1982) Auditory cortical correlates of motivation. In Lissák, K., Molnár, P. (eds) *Recent Development in Hung. Neurobiol. Vol. X., Motivation and the Neural and Neurohumoral Factors in Regulation of Behaviour*. 141–158. Akadémiai Kiadó, Budapest
- KARMOS, G. (2000) Animal models of mismatch negativity. *Clinical Neurophysiology*, 111, S 116.
- KARMOS, G., MARTIN, J., KELLÉNYI, L., BAUER, M. (1970) Constant intensity sound stimulation with a bone conductor in the freely moving cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 28, 637–638.
- KARMOS, G., MOLNÁR, M., CSÉPE, V. (1992) A new multielectrode for chronic recording of intracortical field potentials in cats. *Physiology and Behavior*, 29, 567–571.
- KARMOS, G., MOLNÁR, M., CSÉPE, V., WINKLER, I. (1986) Evoked potential components in the layers of the auditory cortex of cats, *Acta Neurobiologica Experimentalis*, 46, 227–236.
- KARMOS, G., MOLNÁR, M., CSÉPE, V., CZIGLER, I., DESMEDT, J. (eds) (1994a) *Perspectives of Event-Related Potential Research, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement 44*, Elsevier, Amsterdam
- KARMOS, G., MOLNÁR, M., CSÉPE, V., WINKLER, I., GRINCHENKO, Y. V. (1988) Evoked cortical field potential and unit responses in the wakefulness-sleep cycle in cats. In Koella, W. P., Obál, F., Schulz, H., Visser P. (eds) *Sleep '86*. 287–289. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart–New York
- KARMOS, G., PINCZE, ZS., ULBERT, I., LAKATOS, P., CSONKA, P. (1997) Evoked potential distribution reflects tonotopic organization of the auditory cortex of macaque monkey. *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 23., Part 1, 1035.
- KARMOS, G., ULBERT, I., JAVITT, D. C., MOLNÁR, M., CSÉPE, V., PINCZE, ZS., SCHROEDER, C. E. (1994b) Comparative analysis of cortical generators of mismatch-negativity in the cat and monkey. *Society for Neuroscience Abstracts*, Vol. 20, Part 2, 1000.
- KARMOS, G., WINKLER, I., MOLNÁR, M., CSÉPE, V. (1993) Animal model of middle latency auditory evoked responses – Intracortical generators of mismatch negativity. In Heinze, H. J., Münte, T. F., Mangun, G. R. (eds) *New developments in event-related potentials*. 95–102. Birkhauser, Boston
- KRAUS, N., MCGEE, T., LITTMAN, T., NICOL, T., KING, C. (1994) Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change. *Journal of Neurophysiology*, 72, 1270–1277.
- KROPOTOV, J. D., ALHO, K., NÄÄTÄNEN, R., PONOMAREV, V. A., KROPOTOVA, O. V., ANICHKOV, A. D., NECHAEV, V. B. (2000) Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination. *Neuroscience Letters*, 280, 87–90.
- LIEGEOIS-CHAUVEL, C., MUSOLINO, A., CHAUVEL, P. (1991) Localization of the primary auditory area in man. *Brain*, 114, 139–153.
- LIEGEOIS-CHAUVEL, C., MUSOLINO, A., BADIER, J. M., MARQUIS, P., CHAUVEL, P. (1994) Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92, 204–214.

- MITZDORF, U. (1985) Current source density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews*, 65, 37–100.
- MOLNÁR, M., KARMOS, G., CSÉPE, V., WINKLER, I. (1988) Intracortical auditory evoked potentials during classical aversive conditioning in cats. *Biological Psychology*, 26, 339–350.
- NÄÄTÄNEN, R. (1992) *Attention and brain function*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale
- NÄÄTÄNEN, R., ESCERA, C. (2000) Mismatch negativity: Clinical and other applications. *Audiology and Neuro-Otology*, 5, 105–110.
- NÄÄTÄNEN, R., GAILLARD, A. W. K., MANTYSALO, S. (1978) Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 42, 313–329.
- OGURA, C., KOGA, Y., SHIMOKOCHI, M. (1996) *Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research*. Elsevier, Amsterdam
- PALLER, K. A. (1994) The neural substrates of cognitive event-related-potentials: A review of animal models of P3. In Heinze, H. J., Münte, T. F., Mangun, G. R. (eds) *Cognitive Electrophysiology*. 300–333. Birkhäuser, Boston
- PICTON, T. W. (ed.) (1988) *Human Event-Related Potentials, Handbook of Electroencephalography and Clinical neurophysiology, Revised series, Volume 3*, Elsevier, Amsterdam
- PINCZE, ZS., LAKATOS, P., RAJKAI, CS., ULBERT, I., KARMOS, G. (2001) Separation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study. *Clinical Neurophysiology*. Megjelenés alatt
- PINCZE, ZS., LAKATOS, P., ULBERT, I., KARMOS, G. (1998) Amplitude distribution of the mismatch negativity in the auditory cortex of cat. *European Journal of Neuroscience*, 10, Supplement 10, 411.
- PINCZE, ZS., LAKATOS, P., ULBERT, I., KARMOS, G. (1999) N1 wave and mismatch negativity show different distribution on the auditory neocortex in the cat. *Clinical Neurophysiology*, 110, Supplement 1, 213.
- PINCZE, ZS., ULBERT, I., CSONKA, P., KARMOS, G. (1997) Tonotopic characteristics of auditory evoked potentials in alert and anesthetized macaque monkeys. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 130, 108.
- REGAN, D. (1989) *Human Brain Electrophysiology*. Elsevier, New York
- RUUSUVIRTA, T., KORHONEN, T., ARIKOSKI, J., KIVIRIKKO, K. (1996) ERPs to pitch changes: a result of reduced responses to standard tones in rabbits. *NeuroReport*, 7, 413–416.
- RUUSUVIRTA, T., KORHONEN, T., PENTTONEN, M., ARIKOSKI, J. (1995) Hippocampal evoked potentials to pitch deviances in an auditory oddball situation in the rabbit: no human mismatch-like dependence on standard stimuli. *Neuroscience Letters*, 185, 123–126.
- RUUSUVIRTA, T., PENTTONEN, M., KORHONEN, T. (1998) Auditory cortical event-related potentials to pitch deviances in rats. *Neuroscience Letters*, 248, 45–48.
- SAMS, M., KAUKORANTA, E., HAÄMÄÄLÄÄINEN, M., NÄÄTÄNEN, R. (1991) Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology*, 28, 21–29.
- SCHERG, M., VAJSAR, J., PICTON, T. W. (1989) A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 36–355.

- SCHROEDER, C. E., STEINSCHNEIDER, M., JAVITT, D. C., TENKE, C. E., GIVRE, S. J., MEHTA, A. D., AREZZO, J. C., VAUGHAN, H. G. JR. (1994) Localization of ERP generators and identification of underlying neural processes. In Karmos, G., Molnár, M., Csépe, V., Czigler, I., Desmedt, J. (eds) *Perspectives of Event-Related Potential Research, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Supplement 44*, Elsevier, Amsterdam
- STARR, A., FARLEY, G. R. (1983) Middle and long-latency auditory evoked potentials in cat. II. Component distribution and dependence on stimulus factors. *Hearing Research*, 10, 139–152.
- STEINSCHNEIDER, M., TENKE, C. E., SCHROEDER, C. E., JAVITT, D. C., SIMPSON, G. V., AREZZO, J. C., VAUGHAN, H. G. JR. (1992) Cellular generators of the cortical auditory evoked potential initial component. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84, 196–200.
- STERIADE, M., LLINAS, R. R. (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological Reviews*, 68, 639–742.
- TIITINEN, H., ALHO, K., HOUTILAINEN, M., ILMONIEMI, R. J., SIMOLA, J., NÄÄTÄNEN, R. (1993) Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 537–540.
- ULBERT, I., HALGREN, E., HEIT, G., KARMOS, G. (2001a) Multiple microelectrode-recording system for human intracortical applications. *Journal of Neuroscience Methods*, 106, 69–79.
- ULBERT, I., HEIT, G., HALGREN, E., SHUER, L., KARMOS, G. (1999) Intracortical distribution of current source density and multiple unit activity of the human interictal spikes. *Clinical Neurophysiology*, 110, Suppl. 1. 240.
- ULBERT, I., KARMOS, G., HEIR, G., HALGREN, E. (2001b) Early discrimination of coherent vs incoherent motion by multiunit and synaptic activity in human putative MSTd. *Human Brain Mapping*, Megjelenés alatt
- VOLKOV, I. O., GALAZYUK, A. V. (1998) Cochleo- and tonotopic organization of the second auditory cortical area in the cat. *Neuroscience*, 82, 499–509.
- WINKLER, I., KARMOS, G., MOLNÁR M. (1988) A practical approach to current source density analysis. In Willems, J. L., van Bresselt, J. H., Michel, J. (eds) *Progress in computer-Assisted Function Analysis*. 261–266. Elsevier, North-Holland
- WINKLER, I., KARMOS, G., NÄÄTÄNEN, R. (1996) Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742, 239–252.
- WINKLER, I., TERVANIEMI, M., HUOTILAINEN, M., ILMONIEMI, R., AHONEN, A., SALONEN, O., STANDERTSKJÖLD-NORDENSTAM C., NÄÄTÄNEN R. (1995) From objective to subjective: pitch representation in the human auditory cortex. *NeuroReport*, 6, 2317–2320.
- WOOLSEY, C. N. (1960) Organization of cortical auditory system: A review and a synthesis. In Rasmussen, G. L., Windle, W. F. (eds) *Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems*. 165–180. Thomas, Springfield

INTRACORTICAL MECHANISMS OF EVENT-RELATED POTENTIALS
REFLECTING COGNITIVE PROCESSES

KARMOS, GYÖRGY

Experiments carried out in animal models can help to reveal brain mechanisms of cognitive event-related potentials (ERPs). In the present paper cat and monkey experiments are described, in which the site of origin and intracortical generation of mismatch negativity (MMN), the earliest cognitive auditory ERP component, were studied.

In cats surface electrodes were implanted above the auditory cortex. It was found that the frequency MMN appeared with highest amplitude in the antero-ventral part of the A II area. This is different from the location of the early P1 component and the N1 wave which had their maximal amplitude at the border region of the A I and A II areas.

With intracortical multielectrodes the distribution of field potentials and multiunit activity, elicited by standard and deviant stimuli was mapped. Current source density analysis was used to localize the time and depth profile of the synaptic currents responsible for the EN generation. In responses elicited by standard stimuli, an early activation is followed by the development of local positive field potential in the superficial layers of the auditory cortex. Current source density analysis indicates a hyperpolarization source, which may represent inhibitory process. In ERPs elicited by the deviant stimuli this process does not develop and the suppression of the multiunit activity, which appears at the standard stimuli, is also missing.

The conclusion is made that the frequency MMN is generated in the A II area of the auditory cortex, it represents disinhibition in the superficial layers. The hyperpolarization and suppression of unit firing, which develop in the ERP, elicited by standard stimuli, may represent the closure of the information processing. This is missing in the response elicited by the deviant stimuli and as a result, processing of the stimulus may further continue.

Key words: *auditory cortex, event-related potentials, mismatch negativity, N1 component, intracortical field potential, multiunit activity, cat, monkey*