

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Kvantitatív EEG vizsgálatok epilepsziás betegeken

Dr. Puskás Szilvia



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2011

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
2.1. Az epilepsziás roham és epilepszia- szindrómák fogalma, kórélettani és patológiai összetevői, klasszifikációja	7
2.2. Az epilepszia diagnózisa	8
2.3. Az epilepszia kezelése	8
2.4. EEG forráslokalizáció mint vizsgálataink fő módszere	8
2.4.1. Az elektroencefalográfia (EEG)	8
2.4.2. Kvantitatív EEG analízis	10
2.4.3. EEG forráslokalizálás	11
2.4.3.1. A LORETA módszer	12
3. CÉLKITŰZÉSEK	19
4. VIZSGÁLATI CSOPORTOK ÉS MÓDSZEREK	21
4.1. Vizsgált személyek, beválasztási és kizárási kritériumok	21
4.1.1. Az epilepsziás készség vizsgálata	21
4.1.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben	22
4.1.3. Interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata	25
4.2. Módszerek	25
4.2.1. Nyugalmi EEG rögzítése, a QEEG vizsgálatra szánt minta válogatása és jellemzése	25
4.2.2. Kvantitatív EEG vizsgálatok	26
4.2.2.1. Spektrális elemzés	27
4.2.2.2. LORETA elemzés	28
4.2.2.3. Abszolút és Z értékek	29
4.2.3. Az epilepsziás készség vizsgálata	29
4.2.4. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben	29
4.2.5. Interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata	30
5. EREDMÉNYEK	32
5.1. Az epilepsziás készség vizsgálata	32
5.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben	36
5.3. Interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata	47

6. MEGBESZÉLÉS	51
6.1. Az epilepsziás készség vizsgálata	51
6.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben	52
6.3. Interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata	54
7. ÖSSZEFOGLALÁS	56
8. SUMMARY	57
9. IRODALOMJEGYZÉK	58
9.1. Hivatkozások	58
9.2. Az értekezés alapját képező teljes terjedelmű közlemények	73
10. TÁRGYSZAVAK	74
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	75
12. FÜGGELÉK	76

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

BA – Brodmann area

BOLD – blood oxygenization level dependent

EEG - elektroenkefalográfia

EGMA - epilepsy with grand mal seizures on awakening

EKP – eseményhez kötött potenciál

EPSP – excitatórikus posztzinaptikus potenciál

FFT – gyors Fourier Transzformáció (Fast Fourier Transformation)

fMRI – funkcionális mágneses rezonancia (functional Magnetic Resonance Imaging)

FOI – frequency of interest

FTA - frontalis theta area

Hz – Hertz

ILAE – Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (International League Against Epilepsy)

IPSP – inhibitoros posztzinaptikus potenciál

IS – interspike

kOhm – kilo-Ohm

LORETA – Low Resolution Electromagnetic Tomography

MNI – Montreal Neurological Institute

MRI – mágneses rezonancia vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging)

PS – postspike

PTA - parietalis theta area

QEEG – kvantitatív elektroenkefalográfia

ROI – region of interest

TTA - temporalis theta area

VNB – very narrow band

1. BEVEZETÉS

A hagyományos elektroencefalográfia (EEG) az agyi folyamatok tanulmányozásának nélkülözhetetlen eszköze mind a kutatásban, mind a klinikumban. Az elmúlt években a funkcionális képalkotó technikák területén jelentős fejlesztések történtek, ennek ellenére az EEG továbbra is alapvető jelentőségű a neurológiai diagnosztikában. Elsősorban olyan agyi kórképekben értékes diagnosztikai eszköz, amelyek inkább a funkciózavar mintsem a strukturális eltérés oldaláról közelíthetők meg. Az EEG alkalmas az agyi működészavar súlyosságának és kiterjedésének kimutatására.

Az agyi aktivitás elektromágneses oszcillációi a többi vizsgálóeljárás számára – a magnetoencefalográfiát leszámítva – láthatatlanok, emellett az EEG kiváló időbeli felbontással is rendelkezik, segítségével milliszekundumos pontossággal követhetők az agyban lejátszódó igen gyors elektromos potenciálváltozások.

Az epilepsziák esetében a működészavar leginkább elektromágneses oszcillációkkal jellemezhető (McCormick és Contreras, 2001). Így érthető, hogy a legspecifikusabban az EEG tükrözi az epilepsziás működészavart, ezért nélkülözhetetlen az epilepszia diagnosztikájában, az epilepszia-szindróma megjelölésében, a betegség során fellépő különféle komplikációk elbírálásában, szükség esetén a betegség, esetleg a terápia követésében.

Az EEG diagnosztika egyik célja a lokalizáció, a kóros EEG tevékenység agykérgi forrásának a meghatározása. A skalp EEG térbeli felbontása azonban messze nem olyan jó, mint az időbeli felbontása, így a módszer alacsony lokalizációs képessége határt szab a potenciálváltozások helyének precíz meghatározásában.

Több tényező is korlátozza a skalpról elvezetett EEG lokalizációs pontosságát. Egyrészt a Nemzetközi 10-20 Rendszer szerint felhelyezett elektródák között a távolság 6-7 cm, tehát a vizsgált agyfelszín méretéhez képest igen kevés ponton történik feszültségmérés. A keletkezés helyétől az elektródáig a különböző rétegek (fejbőr, koponyacsont, dura, liquor) eltérő vezetési tulajdonságai miatt a potenciálok jelentősen torzulnak, intracranialisan pedig a forrásuktól volumen-vezetés és axonvezetés útján távolabbra is terjednek. A lokalizálást nehezíti az is, hogy a sulcusok, illetve fissurák mélyén vagy falában fekvő források által generált elektromos aktivitás maximális amplitúdója a forrástól távolabb fekvő elektródában jelentkezik, nem közvetlenül a forrás felett.

Az újonnan kidolgozott, az EEG aktivitás kérgi forrását anatómiai hűséggel ábrázoló ún. forráslokalizáló módszerek a skalp-EEG adatok felhasználásával, különböző

peremfeltételeken alapuló matematikai algoritmusokat használnak. Segítségükkel az agykérgi elektromos működés forrásai három-dimenzióban ábrázolhatóak.

Széles körben alkalmazott forráslokalizáló módszer a LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) felhasználásával számos fiziológias és kóros állapotban jellemző agyi aktivitás-mintázatot írtak le. Az epilepsziás működészavar alapja a fokozott neuronális szinkronizáció; a LORETA az elektromos mező skalpi eloszlásából a szinkron aktiválódó neuronpopulációkat ábrázolja, így különösen alkalmas módszernek tűnik az epilepszia kutatáshoz és az epilepsziás betegek vizsgálatára.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Az epilepsziás roham és epilepszia- szindrómák fogalma, kórélettani és patológiai összetevői, klasszifikációja

Az epilepszia a cerebrovasculáris betegségcsoport után a második leggyakoribb idegrendszeri megbetegedés. Az epilepszia a népesség 0.3-1%-át érinti (Rajna, 1996; Halász, 1997). Magyarországon hozzávetőleg minden 200. felnőtt és minden 100. gyermek, azaz 70-80 ezer ember epilepsziás.

Az epilepszia azon tünetegyüttesek összefoglaló neve, amelyeket spontán kezdődő és megszűnő, többé-kevésbé azonos módon visszatérő epilepsziás rohamok jellemeznek, amelyek az agykérgi idegsejtek egy csoportjának átmeneti, kórosan fokozott mértékű működése folytán alakulnak ki (Jackson, 1879). Heterogén betegségcsoport, mivel különböző okú, eltérő formában és kórlefolyással zajló, és gyógyszeres befolyásolhatóság szempontjából sem azonos tünetegyütteseket tartalmaz (Panayiotopoulos, 2010).

Az epilepsziás működészavar kialakulásában alapvető a fiziológiás ingerület-gátlás mintázatának megváltozása, illetve a nagyobb, valószínűleg néhányszor tízezres neuronpopuláció együttes kisülésének létrejötte (Stead és mtsai, 2010). A központi idegrendszer normális működésének alapfeltétele a neuronális hálózatokban zajló serkentő és gátló folyamatok kiegyensúlyozottsága. Az epilepsziás rohamok hátterében ennek az egyensúlynak a felborulása áll a serkentő folyamatok javára (Bradford, 1995). Minden olyan tényező, amely ezeket a változásokat elősegíti epileptogén hatású.

Minden epilepszia több, öröklött és szerzett tényező együttállására vezethető vissza (Lennox, 1960). Az epilepszia mögött álló agyi morfológiai eltérések (epileptogén léziók) maguk is lehetnek szerzetek (pl. traumás agyi károsodás), vagy genetikailag meghatározottak, mint némely agyi fejlődési zavarok, pl. a lissencephalia. Az öröklött epilepsziás készség határozza meg azt, hogy egy adott agyi ártalom nyomán kialakul-e az epilepsziás működészavar (Halász, 1997). A jelenleg is érvényben lévő „Epilepsziás rohamok klasszifikációjá”-t 1981-ben (ILAE Commission of Classification and Terminology, 1981), míg „Az epilepszia és az epilepszia szindrómák klasszifikációjá”-t 1989-ben (ILAE Commission of Classification and Terminology, 1989) fogadta el a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE). Az epilepsziás rohamok és szindrómák standard terminológiájának és beosztási rendszerének alapvető szerepe van a különféle epilepsziák elkülönítésében. A kategorizálás elengedhetetlen a mindennapi klinikai gyakorlatban és a betegség kutatásában.

2.2. Az epilepszia diagnóza

Az epilepszia klinikai diagnóza. Alapja az epilepsziás rohamok felismerése és osztályozása, amelyhez többnyire az alapos kórelőzmény-felvétel is elégséges, de vitatott esetekben szimultán videó-EEG felvétel elemzésére is szükség lehet. Az EEG szerepe az agy általános, elektromos működésének megismerése az ún. háttértevékenység, valamint az ún. epileptiform hullámok (tüske, meredek hullám, tüske-hullám) elemzése, ami elsősorban az epilepszia típusának (epilepszia szindróma) meghatározását szolgálja. Az MRI pedig az epilepszia mögött álló morfológiai eltérés felderítésére szolgál. A funkcionális képalkotó eljárások, valamint a genetikai vizsgálatok speciális esetben szükségesek.

2.3. Az epilepszia kezelése

Az epilepszia terápiájában elsődleges szerepe van a különböző antiepileptikumoknak. Az epilepszia jól kezelhető betegség, a betegek nagyjából kétharmada előbb vagy utóbb rohammentessé válik a megfelelően kiválasztott antiepileptikumok hatására. A gyógyszerrezisztens betegek 30-40%-nál az epileptogén lézió műtéti eltávolítása szüntetheti meg a rohamokat, az egyéb, ritkább eljárások ismertetését a jelen értekezés nem igényli.

2.4. EEG forráslokalizáció mint vizsgálataink fő módszere

2.4.1. Elektroenkefalográfia (EEG)

Az elektroenkefalográfia az epilepszia diagnosztikájának nélkülözhetetlen eszköze. Az agykéreg elektromos tevékenységét rögzíti non-invazív módon a hajas fejbőrön (skalpon) elhelyezett elektródák segítségével.

Az EEG-szignál generátorai a kortex mentén oszlopsor-szerűen, az agykéreg felszínére merőlegesen elhelyezkedő piramis-sejtek. A sejttestek a kortex mélyebben fekvő III. és IV. rétegében, a dendritok elsősorban a felszínebben fekvő I. és II. rétegben helyezkednek el. Az axonokon érkező akciós potenciálok szinaptikus úton áttevődnek a piramis-sejtek dendritfáinak posztszinaptikus membránjára és ott izgalmi (EPSP) vagy gátló (IPSP) posztszinaptikus potenciál jön létre. Amennyiben az impulzus kation-csatornák megnyílásához vezet, a pozitív töltésű ionok beáramlása a membránt lokálisan depolarizálja és excitátoros potenciál keletkezik. Inhibitoros ingerület-átvitel esetében éppen ellenkezőleg:

negatív töltésű ionok áramlanak be a sejtbe vagy pozitív töltésű ionok áramlanak ki az extracelluláris térbe. Ezen folyamatok eredménye a membrán lokális hiperpolarizációja.

A nyugalmi membránpotenciál lokális változásai töltésvándorlást indukálnak a sejtmembrán külső és belső felszíne mentén. A keletkező extracelluláris hosszanti áramok összegződéséből épül fel az EEG által rögzített tevékenység. Az utóbbi évek irodalmában újra és újra felvetik, hogy az EEG szignál generálásában részt vesz a piramis-sejtek axonpotenciálja, a neuroglia, és egyéb források, azonban ezek az adatok bizonytalanok és a szerzők egyetértenek abban, hogy a szignálban való részvételük, ha van is, elhanyagolható. Természetesen az EEG indirekt módon tükrözi mindazokat a behatásokat is, amelyek a piramis-sejtek elektromos állapotát befolyásolják, beleértve a közeli és távoli szinaptikus afferenciációt és a nem-szinaptikus hatásokat. Ezeket azonban nem szokás az EEG forrásai közé sorolni.

Több feltételnek kell teljesülnie ahhoz, hogy EEG hullám a skalpon megjelenjen (Gloor, 1985). Először is megfelelő számú EEG generátort kell egyidejűleg azonos elektromos állapotba hozni. Vizsgálatok alapján legkevesebb 10-20 cm² összefüggő kortikális területen kell a piramis-sejteknek szinkron módon aktiválódni, hogy a fejbőrrel EEG jelet rögzíthessünk (Tao és mtsai, 2007). A szinkronizáció a thalamokortikális afferenseken keresztül (Steriade és mtsai, 1990) és a glutamáterg neurotranszmisszióval működő rövid, azaz 1-3 mm hosszúságú intrakortikális axonok (Braitenberg, 1978) útján történik, de egyéb, még nem teljesen tisztázott mechanizmusok is szolgálják az EEG-szinkronizációt. További fontos tényező az agykéreg neuronjainak geometriai elrendeződése is. Azon piramis-sejtek esetében, amelyeknek a hossz tengelye a koponya görbületére merőleges, az extracelluláris áramok összeadódnak, míg a sulcusokban lévő, a koponya érintőjével párhuzamosan elhelyezkedő generátorok esetében az áramok nagy valószínűséggel kioltják egymást, így nem képeznek EEG hullámot. Az EEG jelet skalpon egyenletesen elhelyezett elektródák rögzítik, az egyének eltérő koponya méretéből adódó különbségeket a nemzetközi 10-20 rendszer bevezetésével (Jasper, 1958) küszöbölték ki.

Az EEG hagyományos elemzése a skalpról elvezetett elektromos tevékenység időbeli és térbeli jellemzőinek vizuális értékelésén alapszik. A háttértevékenység különböző frekvenciáit négy „széles” frekvenciatartományban - alfa (8.5-12.0 Hz), béta (12.5-30.0 Hz), theta (4.5-8.0 Hz), delta (0.5-4.0 Hz) - vizsgáljuk. Az EEG frekvencia-összetételét számos tényező befolyásolja, elsősorban a genom, az életkor, a tudatállapot, egyes gyógyszerek, az aktuális metabolikus állapot, illetve központi idegrendszeri betegségek.

2.4.2. Kvantitatív EEG analízis

Az EEG-szignál hagyományos elemzésének lényege az idő függvényében változó feszültség szabad szemmel történő becslése és a különféle minták felismerése egyidőben az összes elvezetésben. E módszerrel a biológiai jellegű információnak csak egy részét tudjuk kinyerni. Más része nem jut tudomásunkra, mert szemünk nem elég érzékeny, pl. az alfa-ritmus frekvenciájának 0.1 Hz pontossággal történő mérésére; másfelől, az EEG-görbében rejtőző információ egy része érzékszerveinkkel eleve észlelhetetlen, mint például a komplexitás vagy a változások lineáris-nonlineáris jellege. Ezek az adatok csakis a digitalizált EEG-tevékenység számítógépes elemzésével ismerhetők meg. Már az 1930-as években történtek próbálkozások a hagyományos EEG interpretáció mellett az agyi elektromos aktivitás, elsősorban a háttértevékenység Fourier transzformáción alapuló kvantitatív analízisére (Dietsch, 1932). Az EEG jel különböző frekvenciájú komponensek összessége; a Fourier transzformáció segítségével a rögzített tevékenység különböző frekvenciájú szinuszos komponensekre bontható, ehhez azonban hosszú és időigényes számítások szükségesek, így az igazi áttörést a kvantitatív EEG analízis területén egyrészt a nagy teljesítményű számítógépek, másrészt a gyors Fourier Transzformáció (Fast Fourier Transformation - FFT) megjelenése jelentette (Cooley és Tukey, 1965).

Az agyi elektromos jelek számítógépes módszerrel történő elemzése új lehetőséget nyitott a központi idegrendszer működéseinek vizsgálatára. Az EEG hagyományos, vizuális analízisével nem látható, finomabb eltérések kimutatása mellett a kvantitatív módszerek lehetővé tették a skalpról rögzített EEG aktivitás számszerű kezelését.

A FFT a frekvenciatartományban történő elemzés alapja; a feldolgozás során vizsgálható az egyes frekvenciák, illetve több frekvencia átlagolásából előállított ún. frekvenciasávok amplitúdóspektruma, abszolút és relatív teljesítménysűrűségi spektruma (power spektrum), átlagfrekvenciája, csúcsfrekvenciája, koherenciája, valamint az EEG tevékenység számos egyéb jellemzője. A egyes elektródokon mért feszültségkülönbség-értékek matematikai interpolációt követően színekódolt formában topografikusan is feltüntethetők egy fejsémán, ily módon ún. agytérképek ("brain map") állíthatóak elő (Nuwer, 1988).

Tranziens EEG elemek potenciálmezejének kvantitatív elemzésére alkalmas eljárás az ún. amplitúdótérkép technika (amplitúdómapping). A dinamikus amplitúdómapping vagy multimapping módszer a potenciálmező időbeni változásainak ábrázolását teszi lehetővé több, egymás utáni időpontban készített amplitúdómap alapján (Clemens, 2000).

Nagyszámú egészséges személy EEG regisztrátumának kvantitatív analízisén alapuló normatív QEEG adatbázisok létrehozása lehetővé tette a vizsgált személyek QEEG-paramétereinek összehasonlítását normatív adatokkal, az agyi elektromos aktivitás normális és kóros változatainak meghatározását QEEG jellemzők alapján, emellett az adatok statisztikai analízisére is mód nyílt (John és mtsai, 1983, 1988).

A kvantitatív EEG analízis során gyakran alkalmazott eljárás az ún. Z-transzformáció. Ennek során a vizsgált személy életkorának megfelelő normatív kontrollcsoport középértékéhez hasonlítjuk a vizsgált beteg QEEG értékeit; az így nyert ún. Z érték (Z score) abszolút értéke a normál átlagtól való eltérés (SD-standard deviáció) mértékét mutatja.

Az 1990-es évektől a nemlineáris dinamikus rendszerek matematikai elmélet-rendszerén (népszerű nevén a káosz-elméleten), illetve információelméleten alapuló módszereket is alkalmaztak az EEG jelek elemzésére, amelyek új megközelítési utakat nyitottak meg (Pritchard és Duke, 1992, 1995; Wackermann, 1999; Thakor és Tong, 2004).

2.4.3. EEG forráslokalizálás

Az 1990-es évek elejétől a kvantitatív EEG technikák fejlődése új irányba indult; a cél a skalpon regisztrálható elektromágneses aktivitás agyi forrásainak meghatározása volt, ezzel javítva az EEG alacsony térbeli felbontását.

Ahhoz, hogy az aktivitás térbeli elhelyezkedésével kapcsolatban pontosabb információt kapjunk a skalp EEG-ből, meg kellett oldani az EEG ún. inverz problémáját. 1853-ban Helmholtz (Helmholtz, 1853, cit.: Michel és mtsai, 2004) fogalmazta meg az inverz problémát, melynek lényege, hogy ha egy gömbszerű test felszínén elektromos aktivitást regisztrálunk, akkor ebből egyértelműen nem lehet következtetni arra, hogy az aktivitás forrása a gömb belsejében hol helyezkedik el. Ez az EEG esetében azt jelenti, hogy a felszínen regisztrálható aktivitásmintázatnak elvileg végtelen számú, egyenértékű forráseloszlás feleltethető meg, tehát az inverz problémának végtelen számú megoldása létezik. Ezeknek a száma csak úgy csökkenthető, ha előzetes elektrofiziológiai és neuroanatómiai ismeretek felhasználásával bizonyos matematikai, élettani és biofizikai előfeltételeket szabunk, amelyek segítségével meghatározzuk a legvalószínűbb megoldást. Az elmúlt évtizedekben az inverz probléma megoldására számos algoritmus került bemutatásra, amelyek különböző előfeltételeket alkalmaznak.

Két alapvető típusba sorolhatóak a forráselemző technikák. Az ún. ekvivalens dipól módszerek azon alapulnak, hogy egyetlen vagy igen kisszámú áramforrás (dipól) segítségével

modellezhető a felszínen mért aktivitás. A dipólok száma kisebb, vagy megegyezik a skalpon elhelyezett elektródák számával. Az ilyen forráselemző eljárással ábrázolt ekvivalens dipólok – némi egyszerűsítéssel - pontszerűek, az aktív kéregterület súlypontjában helyezkednek el, így nem adnak felvilágosítást ennek a területnek a kiterjedéséről. Gyakran használt ekvivalens dipól módszer a Brain Electric Source Analysis (BESA) (Miltner és mtsai, 1994), vagy a Multiple-signal Classification Algorithm (MUSIC) (Mosher és mtsai, 1999).

A másik típusba az ún. elosztott forráslokalizáló („distributed sources”) módszerek tartoznak, amelyek az agyi elektromos aktivitást egy három-dimenziós rácsozaton ábrázolják, ahol minden rácspont, vagy voxel megfelelhet egy forrás (tulajdonképpen egy dipól) helyének, a rácspontok száma pedig sokkal nagyobb, mint a mérési pontok (elektródok) száma a felszínen. Ilyen elosztott forráslokalizáló módszer többek között a Minimum Norm (MN) (Hämäläinen és Ilmoniemi, 1984, 1994), a Weighted Minimum Norm (WMN), a Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) (Pascual-Marqui és mtsai, 1994, 2002a, 2002b), a Local Autoregressive Average (LAURA), és az EPIFOCUS. Jelen értekezés vizsgálataihoz a LORETA módszert használtuk.

2.4.3.1 A LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) módszer

A módszer lényege, technikai alapjai

Első alkalommal 1994-ben számoltak be Pascual-Marqui és munkatársai (1994) az általuk kidolgozott forráslokalizáló módszerről, a LORETA-ról. Ez volt az első olyan elosztott forrás-lokalizáló módszer, amely valóban három dimenzióban ábrázolta az aktív kéregterületeket. A LORETA esetében a forrás-lokalizálás alapja az agykéreg anatómiájára épülő és idegélettanilag igazolt elv, amely szerint az agykéregben a szomszédos neuron-csoportok egy időben közel azonos erősségű és irányú áramokat hoznak létre (Bland, 1986; Llinás, 1988; Steriade és mtsai, 1990). LORETA az elektromos mező skalpi eloszlásából határozza meg a szinkron aktiválódó neuron populációk kortikális lokalizációját. Ehhez egy olyan három rétegből (skalp, koponya, agy) álló fej-modellt vesz segítségül, amely az MNI (Montreal Neurologic Institute) T1 súlyozott MRI képek alapján készített digitális agyatlaszára vetített Talairach-féle agyi koordináta rendszerre épül (Talairach és Tournoux, 1988). A modell agyi rétege a kortikális szürkeállományra és a hippocampusra korlátozódik, amelyek meghatározása azon alapul, hogy az agy rétegében egy voxel akkor tartozik a szürkeállományhoz, ha kisebb valószínűséggel tartozik a fehérállományhoz, vagy a liquor-

térhez és nagyobb, mint 33% annak a valószínűsége, hogy az érintett voxel a szürkeállomány része. Az összes szürkeállományhoz sorolt voxel közül a LORETA azokat veszi figyelembe, amelyek a Talairach-atlasz alapján a kortextben, vagy a hippocampusban helyezkednek el. Így a LORETA 2394 darab 7x7x7 mm-es voxelből álló térben oldja meg az inverz problémát, a térbeli felbontás tehát 7 mm-es.

A LORETA ún. áramforrás-sűrűséget (current source density, Amper/m²) számol voxelenként, amelyet az egyszerűség kedvéért a LORETA-irodalomban elterjedt szóval "aktivitás"-nak nevezünk. A lehetséges forrás-eloszlásokból azt ábrázolja, amelyben egy voxel áramforrás-sűrűsége és a szomszédos voxelek áramforrás-sűrűségének átlaga közötti különbség a legkisebb. Ezt idegen szóval „smoothing”-nak hívják, az említett előfeltételt pedig "smoothness assumption" néven ismerik. Emiatt a LORETA képeken megjelenő aktivitás-mintázat elmosódottan ábrázolódik, innen a módszer nevében szereplő alacsony felbontás (low resolution), ugyanakkor a maximális aktivitás helyét bizonyos fokú szóródással megőrzi.

A voxelenként számított aktivitást a LORETA színekódolt formában jeleníti meg a tetszőlegesen meghatározott frekvenciaértéken 1.0-40.0 Hz-ig, az axiálisan elrendezett MR képekre vetítve. Az ún. LORETA Viewer mozgatható kurzorát az egyes agyterületek felé helyezve leolvasható a mért aktivitás pontos értéke, valamint a gyrus neve és a Brodmann area (Brodmann, 1908) száma.

A LORETA esetében az aktivitás a mezőpotenciál második térbeli deriváltja. Ezzel kapcsolatos, hogy a forrás-lokalizáció független az EEG regisztrálás során használt referenciától (reference-independent). A hagyományos EEG-frekvenciatartományban az elektromágneses oszcillációk erőteljesek és az agyban kiterjedten detektálhatók, ezért a rutinszerűen használt 19 elektróda is elegendő a lokalizációhoz, amennyiben ezek egyenletesen helyezkednek el a skalpon. A lokalizáció pontosítható 19-nél több elektróda felhelyezésével, de 100 feletti elektróda használatával már nem érhető el lényeges javulás a lokalizáció pontosságában (Michel és mtsai, 2004). A LORETA módszer kidolgozói az utóbbi időben jelentős fejlesztéseket hajtottak végre az eredeti szoftveren, ezek célja elsősorban a minél pontosabb lokalizáció és a még finomabb térbeli felbontás elérése volt. Az ún. standardizált áramforrás-sűrűséget számoló sLORETA (standardized low resolution electromagnetic tomography), valamint az eLORETA (exact low resolution electromagnetic tomography) módszerek szimulációs vizsgálatok során még biológiai és mérési zaj jelenlétében is pontosan lokalizáltak (Pascual-Marqui, 2002, 2007, 2009)

A LORETA szoftver interneten keresztül ingyenesen letölthető a zürichi Key Institute for Brain-Mind Research weboldaláról (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>). A program ilyen feltételek melletti alkalmazása komoly informatikai felkészültséget igényel, ami a módszer elterjedését akadályozta. Ezen segített, hogy a LORETA-t egyéb kvantitatív EEG-szoftverekhez csatolták, amelyek felhasználó-barát módon lehetővé teszik alkalmazását és egyben a LORETA adatok utólagos feldolgozására is mód van, részben automatizált módon, részben Excel formátumú adattáblákba rendezett, szabadon kezelhető formában. A disszertációban szereplő vizsgálatokhoz Robert Thatcher és kollégái által kidolgozott NeuroGuide programot használtuk (<http://www.appliedneuroscience.com>). E software része egy ún. Normatív EEG Database is, amely több száz egészséges egyén (2 hónapostól 82 éves korig) EEG és LORETA adatait tartalmazza, így lehetőség van az egyes betegek statisztikai (Z-statisztika) LORETA vizsgálatára, önkontrollos és csoportos LORETA vizsgálatokra is (Thatcher és mtsai, 2005).

A módszer validálása

A LORETA módszer lokalizációs értékét egészséges és patológiás körülmények között számos szerző igazolta. Leggyakrabban a különböző képalkotó technikák eredményeivel történő összehasonlításra alapuló, ún. cross-modális validációkat alkalmaztak annak megítélésére, hogy a LORETA-val végzett forráslokalizálás mennyire tükrözi a források valódi helyét az agyban.

A strukturális MR vizsgálattal igazolt fokális lézió, valamint LORETA módszerrel lokalizált interiktális tüske generátorok, és iktális generátorok közötti átfedést vizsgálták Worrell és munkatársai (2000). Azt találták, hogy az iktális generátorok helyét lebeny szinten az MR-en látható lézió helyével konkordánsan jelezte a LORETA. Sgouros és munkatársai (2001) két beteg esetében – az egyiküknél egy jobb frontális tumor, a másikuknál egy jobb medialis temporalis arterio-venosus malformáció igazolódott MR vizsgálattal – demonstrálták a LORETA által jelzett maximális fokális abnormalitást mutató kéregterület és a lézió közötti nagy pontosságú három-dimenziós topografikus kapcsolatot.

A LORETA lokalizáció pontosságát Mulert és munkatársai (2004), valamint Vitacco és munkatársai (2002) EEG/fMRI vizsgálatok eredményeivel igazolták. A BOLD aktivitás középpontja és a LORETA által jelzett maximális aktivitás helye közötti távolság Mulert és munkatársai mérései alapján 16 ± 6 mm-nek igazolódott, míg Vitacco és munkatársai 14.5 mm-nek találták. Seeck és munkatársai (1998) vizsgálatában egy gyógyszer-rezisztens frontális

lebeny epilepsziás beteg esetében az interiktális epileptiform kisülésekkel egyidőben fMRI-vel több területben is jelentkezett aktivitás-emelkedés; a LORETA ugyanezekben a régiókban jelzett aktivitás-emelkedést.

LORETA és PET vizsgálatok eredményét vetették össze Zumsteg és munkatársai (2005a) három beteg esetében, akiknél fokális status epilepticus zajlott. A két vizsgálómódszer eredményei mind a három esetben konkordánsnak bizonyultak. Dierks és munkatársai (2000) egészséges és különböző fokú kognitív zavarban szenvedő egyének esetében FDG-PET vizsgálattal igazoltak nagyfokú korrelációt a glükóz metabolizmus és a LORETA által jelzett EEG generátorok helye között. Pizzagalli és munkatársai (2004) melankóliás depressziós betegek vizsgálata során találták a prefrontalis kéreg ugyanazon területében a nagyobb delta aktivitás LORETA-val, ahol az FDG-PET relatíve alacsonyabb glükóz metabolizmus jelzett.

Epilepsziás működészavar tekintetében a képalkotó módszereknél közvetlenebb összehasonlítást tesz lehetővé a szimultán módon, extra- és intracranialis elektródákkal végzett EEG regisztrálás. Lantz és munkatársai (1997) gyógyszer-rezisztens fokális epilepsziás betegekben regisztráltak interiktális tüskéket egyidejűleg skalp EEG-vel és intracranialisan elhelyezett elektródákkal. A LORETA szignifikánsan magasabb áramforrások sűrűséget jelzett a subduralis elektródokkal regisztrált tüskéknél megfelelő területben. Zumsteg és munkatársai (2005b) szimultán rögzített skalp és foramen ovale elektródákkal, 15 medialis temporalis lebeny epilepsziás betegben az interiktális epileptiform kisüléseket a morfológia alapján 19 csoportba sorolták. A LORETA eredmények statisztikai analízisével 14 minta esetében ugyanazon kérgi területben találták a forrást, ahol az az intracranialis EEG regisztrátum alapján elhelyezkedett.

A különböző inverz módszerek eredményei eseményhez kötött potenciálokkal (EKP) is validálhatóak. A LORETA első ilyen tesztelését 1994-ben Pascual-Marqui és munkatársai végezték vizuális, illetve auditoros kiváltott potenciálokkal; a LORETA a látókéregnek és a hallókéregnek megfelelő területben jelezte az aktivitás-emelkedést.

A módszer felhasználási területei

A LORETA módszer bemutatása óta folyamatosan bővül azoknak a kutatócsoportoknak a száma, akik felismerték a forráslokalizáció nyújtotta kiváló lehetőséget a különböző fiziológiás és kóros állapotok elemzésére. A módszer széleskörű elterjedéséhez az is hozzájárult, hogy a LORETA nemcsak az EEG tevékenység analízisére használható,

hanem a kiváltott válaszok kortikális komponenseinek a lokalizálására is. Az alábbiakban vázlatos összefoglalást nyújtok arról, hogy egészséges személyekben és különféle agyi betegségekben milyen eredményeket hoztak az eddigi LORETA vizsgálatok.

Tóth és munkatársai (2007) egészséges egyének agyi aktivitásának diurnális változásait vizsgálták LORETÁ-val és napszaktól függő különbségeket találtak a 10.0 Hz-nél szaporább frekvenciák térbeli eloszlásában. Más szerzők forrásanalízissel különféle személyiségjegyek és frekvencia-eloszlások kapcsolatát állapították meg (Jaušovec és Jaušovec, 2007), illetve vizsgálták a gyakori meditáció hatását az agyi aktivitás-mintázatra (Tei és mtsai, 2009). Több közleményben számoltak be egyebek mellett az alvás-kutatás területén végzett LORETA vizsgálatok eredményeiről (Connemann és mtsai, 2001; Ogawa és mtsai, 2005; Ferri és mtsai, 2005). Az alvási orsók forrásait LORETA vizsgálattal Anderer és munkatársai (2001) egyidejűleg aktív frontális és parietális kérgi területekben találták, ezzel megerősítve a már ismert EEG adatokat. Az egészséges egyéneken történt EKP-LORETA vizsgálatok értékes térbeli információval szolgáltak többek között szenzo-motoros területek lokalizálásához (Thut és mtsai, 1999, 2000), vagy különböző kognitív folyamatok analizéséhez, úgymint nyelv (Khateb és mtsai, 1999, 2001), a memória (Kounios és mtsai, 2001) vagy az arcfelismerés (Pizzagalli és mtsai, 2000).

A különböző eseményhez kötött potenciálok összetevői közül legintenzívebben a figyelmi folyamatokhoz köthető P300 komponens tanulmányozták. Anderer és munkatársai (1997) elsőként lokalizálták LORETÁ-val a P300 hullám kérgi generátorait, majd a későbbi kutatások során felfedezett P3a és P3b komponensek agyi forrásait Volpe és munkatársai (2007) analizálták.

Eltérő életkorú egyének EKP-LORETA vizsgálta alapján leírták a P300 komponens agykérgi forrásaiban az öregedés hatására bekövetkező változást: a LORETA aktivitás elsősorban a tartós figyelemhez kapcsolható fronto-parietalis hálózatnak megfelelő régiókban csökkent (Anderer és mtsai, 1998). Jaušovec és Jaušovec (2001) különböző intelligencia hányadosú egyének P300 hullámát analizálták LORETÁ-val. Megállapították, hogy a magasabb IQ-val rendelkező egyéneknél a kognitív folyamatok hatékonyabb használata állhat a kisebb kéregterületre lokalizálódó, magasabb aktivitás hátterében.

Több, különböző neurológiai és pszichiátriai kórképben - többek között skizofréniában (Pascual-Marqui és mtsai, 1999), depresszióban (Lubar és mtsai, 2003), migrénben (Clemens és mtsai, 2008), Alzheimer dementiában (Rossini és mtsai, 2006; Babiloni és mtsai, 2004), Parkinson-kórban (Moazami-Goudarzi és mtsai, 2008), neurogén fájdalomban (Stern és mtsai, 2006) és alvási apnoeában (Lee és mtsai, 2008) – neurobiológiailag és klinikailag jól

értelmezhető eredményeket szolgáltatott a LORETA-vizsgálat, ami arra utal, hogy e betegségekben és feltehetően több, más ideg-és elmebetegségekben is alkalmas lehet a kóros agyi állapot elektromos jellemzésére. Az eredmények hozzájárulhatnak az egyes betegségek pathomechanizmusának megismeréséhez és megalapozhatják a további kutatások irányvonalát.

Több közleményben számoltak be az epilepszia terén végzett LORETA vizsgálatok eredményeiről. A szerzők úgy vélik, hogy a klinikumban a forráslokalizáció ígéretes non-invazív kiegészítő eljárás lehet, különös tekintettel a gyógyszer-rezisztens epilepsziák műtét előtti átvizsgálására. Többben beszámoltak arról, hogy a LORETA az MRI felvételen látható lézió közelébe lokalizálta a tüskék forrását (Stern és mtsai, 2009; Worrell és mtsai, 2000; Sgouros és mtsai, 2001), valamint az intracranialis EEG alapján azonosított iktogén kérgi területtel (Lantz és mtsai, 1997; Zumsteg és mtsai, 2005), illetve a tüskével egyidőben mért BOLD aktivitás-emelkedés helyével egybehangzóan lokalizálta azt (Seeck és mtsai, 1998). A LORETA rutinszerű klinikai alkalmazása e téren elsősorban azért várat magára, mert az epileptogén zóna meghatározásában egyébként sem létezik "gold standard" módszer, amelyhez a LORETA-lokalizációt hasonlíthatnánk (Lüders és Awad, 1991).

A LORETA absence rohamokban alkalmasnak bizonyult az iktális aktivitás terjedésének a tanulmányozására (Holmes és mtsai, 2004), valamint temporalis lebeny epilepsziában (Lee és mtsai, 2009). Zumsteg és munkatársai (2006) az interiktális epileptiform kisülések terjedését vizsgálták, ugyancsak temporalis lebeny epilepsziában.

A LORETA vizsgálatok másik része különböző epilepsziás betegcsoportok EEG háttértevékenységének analízisén alapul. Clemens és munkatársai (2007a, 2008, 2007b) több közleményben is beszámoltak idiopátiás generalizált epilepsziás betegcsoporton történt vizsgálataikról. A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt az interiktális EEG aktivitás generátorait lokalizálták LORETA-val, majd három hónapos valproát, vagy lamotrigin terápiát követően vizsgálták a forráseloszlásban bekövetkező változásokat.

Egyes neurológiai és pszichiátriai kórképek diagnózisához, valamint a betegségek lefolyásának követéséhez az eseményhez kötött potenciálok LORETA vizsgálata is hozzájárulhat. Több közleményben számoltak be skizofréniás betegek P300 komponensének forrásanalízisééről (Winterer és mtsai, 2001; Wang és mtsai, 2003, Pae és mtsai, 2003). A szerzők következetesen a bal féltekében találtak csökkent aktivitást, Kawasaki és munkatársai (2007) a skizofrénia pozitív és negatív tüneteivel összefüggésben a bal gyrus temporalis superior aktivitás-csökkenését írták le.

A P300-at vizsgálták még többek között temporalis lebeny epilepsziában (Bocquillon és mtsai, 2009), kortikális cerebellaris atrófiában (Tanaka és mtsai, 2003), depressziós betegekben (Kawasaki és mtsai, 2004), illetve narcolepsziásokban is (Saletu és mtsai, 2008). Emellett egyéb eseményhez kötött potenciál összetevőket is tanulmányoztak insomniában (Szelenberger és Niemcewicz, 2001), obszesszív-kompulzív zavarban (Zhang és mtsai, 2008), figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban (Prox és mtsai, 2007), dyslexiában (Maurer és mtsai, 2007), és Huntington-kórban (de Tommaso és mtsai, 2007).

Az EKP komponensek egyéni belüli érzékenységük miatt alkalmasak arra is, hogy segítségével a gyógyszeres vagy egyéb kezelés hatására bekövetkező változásokat kövessük. Ilyen típusú EKP-LORETA vizsgálatokról több szerző is beszámolt (Saletu és mtsai, 2009; Papageorgiou és mtsai, 2007; Anderer és mtsai, 2004).

3. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatainkban a LORETA forráslokalizáló módszer alkalmazásával különböző epilepsziás betegcsoportok EEG aktivitásának forrásait kívántuk analizálni. Ezen belül három, speciális kérdést kívántunk vizsgálni. E területek kapcsolatban állnak egymással, így az első vizsgálatokban a genetikailag meghatározott epilepsziás készség EEG megnyilvánulásait kerestük, a másodikban az eredetileg encephalopathiás eredetűnek gondolt theta szinkronizációt vizsgáltuk, végül a harmadikban a már meglevő agyi betegség következményeivel foglalkoztunk.

1. Az epilepsziák hátterében szerzett és öröklött tényezők állnak. A szerzett tényezőket és a strukturális anomáliákat képalkotó módszerekkel (elsősorban MRI-vel) pontosan tudjuk vizsgálni. Azonban az öröklött, genetikailag meghatározott fokozott rohamkészség műszeres vizsgálatának nincs tudományos múltja. Ennek fő oka, hogy a fokozott rohamkészség önmagában nem okoz panaszt vagy tünetet, ezért csak akkor szerzünk róla tudomást, amikor epilepsziás rohamok jelentkeznek. A vizsgáló eljárások (EEG, PET) ekkor azonban már a rohamkészség és a kialakult epilepszia együttes hatásait észlelik. Ez a helyzet nem alkalmas a "tisztá" epilepsziás rohamkészség megragadására. **Emberben a manifeszt epilepszia nélkül fennálló epilepsziás készséget olyan egyénekben szándékoztuk vizsgálni, akiknél fizioiógias, a természeteshez közeli ingerek vagy helyzetek váltanak ki generalizált, tónusos-klónusos rohamokat, de spontán rohamaik soha nem jelentkeznek.** Ilyen személyekről a II. világháború óta tudunk, amikor fiatal, minden tekintetben egészséges pilóták és őrséget adó katonák szenvedtek el generalizált, tónusos-klónusos rohamot többszöri, alvás és pihenés nélküli bevetések, hosszas őrszolgálat kapcsán (Schulte, 1944).

Állatkísérletek szegényes adatai alapján az epilepsziás készség EEG megfelelője köztes helyet foglal el az egészséges és az epilepsziás cortex között a szinkronizáció mértéke alapján (van Gelder és mtsai, 1983; Kostopoulos, 1986). Ez alapján állítottuk fel a hipotézisünket, hogy az epilepsziás készséget fokozott EEG szinkronizáció jellemzi. **A LORETA módszerrel az epilepsziás készséget jellemző szinkronizáció mértékét és a kóros aktivitás anatómiai elhelyezkedését vizsgáltuk.**

2. Néhány, korábbi kvantitatív EEG vizsgálat már beszámolt arról, hogy a theta frekvenciasáv teljesítménye (Nuwer, 1988) az egész skalp felett emelkedett mind léziós, mind nem-léziós fokális epilepsziás betegekben (Miyauchi és mtsai, 1991; Diaz és mtsai, 1998,

Braga és mtsai, 2000). Ez meglepő, mert a fokális epilepszia koncepciójából inkább az következne, hogy theta aktivitás (a klasszikus EEG interpretáció értelmében) inkább az epileptogén lézió vagy epileptogén area (Lüders és Awad, 1991) közelében várható.

LORETA segítségével újra kívántuk vizsgálni a diffúz theta-aktivitás kérdését, különös tekintettel a theta-generátorok agykérgi lokalizációjára, amelyet az említett vizsgálatok a módszertani korlátok miatt nem érinthettek. A tartósan fennálló betegség esetleges zavaró hatását és a gyógyszerek ismert theta-fokozó hatását (Clemens és mtsai, 2006) kiküszöbölendő, újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt fokális epilepsziás betegek csoportját és már gondozott, antiepileptikumot szedő fokális epilepsziás betegek csoportját külön-külön vizsgáltuk e célból.

3. Az EEG-ben látható, ún. interiktális epileptiform kisülések – a régebbi elképzeléssel ellentétben - gyakran nem ártalmatlan jelenségek, mert az általuk okozott tranziens agykérgi működészavar klinikai tünetekkel járhat. Ezek közül a kognitív működések zavarai a legjelentősebbek. A "tranziens" jelző arra vonatkozik, hogy a működészavar az EEG paroxizmus idejére szorítkozik. Az epileptiform kisülésnek nem a tüske, hanem az időben hosszabb hullám komponense (néhány száz millisekundum) okozza a zavarokat (Prince és Wilder, 1967; Shewmon és Erwin, 1988). Kimutatták, hogy a kisülés zavaró hatása egyenesen arányos a lassú hullám feszültségével (Shewmon és Erwin, 1988), térbeli kiterjedésével, illetve gyakoriságával (Massa és mtsai, 2001). A közleményekben gyakran előfordul a "szinkronizáció" kifejezés, amely jelen esetben nagyszámú kortikális neuron egyidejű aktivációjára utal (Nunez, 1995), amely az EEG jel feszültségének növekedésében tükröződik (Pfurtscheller és Lopes da Silva, 1999). Egyéb okkal nem magyarázható kognitív működészavar tünetei azonban nemcsak az izgalmi jelekkel egyidőben, hanem akkor is fennállhatnak, amikor az EEG-felvételen ilyenek nem láthatók. Az ellentmondás oka nem tisztázott. Figyelembe véve, hogy az agyi oszcillációk fokozatosan, lecsengő módon szűnnek meg (Buzsáki és Draguhn, 2004), feltételeztük, hogy a paroxizmusok, elsősorban azok hullám-komponense hasonló módon fokozatosan szűnik meg, bár ez a hagyományos EEG felvételen rendszerint nem látható. E lecsengő oszcilláció legalábbis részben felelős lehet az elhúzódó hatásért. **A LORETA módszer alkalmazásával három dimenzióban kívántuk vizsgálni az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi elektromos működészavar időbeli lefolyását, térbeli kiterjedését.**

4. VIZSGÁLATI CSOPORTOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Vizsgált személyek, beválasztási és kizárási kritériumok

4.1.1. Az epilepsziás készség vizsgálata

Az epilepsziás készség vizsgálatához prospektív módon gyűjtöttünk olyan 10 és 30 év közötti betegeket, akik lezajlott epilepsziás roham miatt jelentkeztek a debreceni vagy a pécsi epilepszia ambulancián. Közülük olyan egyéneket válogattunk, akiknek kórelőzménye a rohamot leszámítva belgyógyászati, illetve neuro-pszichiátriai tekintetben eseménytelen volt és 24 vagy annál több órányi alvásmegvonást követően egy, vagy több alkalommal generalizált tónusos-klónusos rohama volt. Azokat a betegeket, akiknek nem provokált rohama zajlott, kihagytuk a vizsgálatból. Kizárási kritérium volt továbbá a rendszeres alkoholfogyasztás vagy gyógyszereszedés, illetve a rohamot megelőző 48 órában élénkítőszer, vagy nagy mennyiségű ún. energiával fogyasztása. Azokat a személyeket is kihagytuk a vizsgálatból, akik diszkóban lettek rosszul, a fényvillózás esetleges rohamprovokáló hatása miatt.

A betegek rutin neurológiai fizikális vizsgálata után EEG és koponya MR vizsgálat történt, majd QEEG-t rögzítettünk. Azokat, akiknél kóros MRI vagy EEG igazolódott, kizártuk a további vizsgálatból, kivéve az EEG felvételen látható szabályos interiktális generalizált tüske-hullám paroxysmust; ezt a mintát korábban mind egészségesekben mind alvásmegvonás után rohamozó személyekben leírták (Cavazzuti és mtsai, 1980; Ellingson és mtsai, 1984). A betegeknél antiepileptikum terápiát nem indítottunk, felhívtuk a figyelmüket arra, hogy kerüljék az alváshiányt, emellett rohamnapló vezetésére kértük őket. A betegek legalább két éven keresztül történő rendszeres követésével biztosítottuk, hogy az észlelt roham nagy valószínűséggel alvásmegvonás utáni alkalmi roham volt, nem pedig induló epilepszia. Mivel előfordul, hogy az epilepszia provokált rohammal indul, valamint epilepszia betegség kezdetén az első rohamot legtöbbször három hónapon belül követi a második (Sander és Sillanpaa, 1997), a spontán rohamok nélküli két éves periódus nagy valószínűséggel kizárja az epilepszia betegség fennállását. Így azokat a betegeket, akiknek a követési időszak alatt egy vagy több nem provokált rohama volt kizártuk a vizsgálatból, illetve azokat a személyeket is, akik nem jelentek meg a rendszeres felülvizsgálatokon.

A fenti kritériumoknak megfelelően 10 beteg maradt a vizsgálatunkban a két éves követési időszak végére (2 férfi, 8 nő; életkor: 18-29 év; átlagéletkor: 21.7 év). Közülük 4

személynek egyetlen alkalommal zajlott epilepsziás rohama, 6 személynek pedig ismételt alvásmegvonás kapcsán 2-4 epilepsziás rohama volt. Két személy EEG regisztrátumában észleltünk rövid interiktális, generalizált tüske-hullám paroxysmust. Esetükben video-EEG rögzítés, illetve tesztelés történt a paroxysmusokkal egyidőben zajló kis klinikai rohamok kizárására.

Kontrollcsoportként normatív EEG adatbázisunkból 10, kor és nem szerint illesztett személyt választottunk (átlagéletkor: 21.1 év). A beteg és a kontrollcsoport között nem volt szignifikáns életkorbeli különbség ($p=0.66$).

4.1.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben

Vizsgálatunkhoz három magyarországi epilepszia ambulanciáról gyűjtöttünk betegeket. Az 1. csoport újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt fokális epilepsziás betegekből állt (5 férfi, 4 nő; életkor: 13-43 év, átlagéletkor: 22.6 év). Ezeknél a betegeknél a rutin átvizsgálási protokollnak megfelelően neurológiai fizikális vizsgálat, EEG és MRI (epilepszia protokollal, 1.5 Tesla) történt, majd QEEG-t rögzítettünk.

A 2. csoport krónikus, antiepileptikummal már kezelt, fokális epilepsziás betegekből állt (8 férfi, 23 nő; életkor: 13-56 év, átlagéletkor: 27 év), őket korábban, ugyanezen protokoll szerint már átvizsgáltuk. A 2. csoport betegeinél különböző volt mind az epilepszia fennállásának időtartama (2 és 17 év között; átlag: 12.3 év), mind a megelőző 6 hónapban lezajlott rohamok száma (1 és 30 között). 24 beteg kapott monoterápiában karbamazepint, 7 beteg pedig másfajta antiepileptikum-kezelésben, vagy biterápiában részesült. A betegek panaszmentesek voltak, nem volt neurológiai vagy pszichés tünetük, ami gyógyszerrel összefüggő neurotoxicitásra utalt volna. A két csoport klinikai adatait az **1. és 2. táblázat** tartalmazza.

Az 1. csoport betegeinek klinikai adatai

Beteg sorszáma	Beteg neme	Beteg kora (év)	MRI eredmény	Antiepileptikum
1	F	16	Normális	Nincs
2	F	43	Jobb temporalis AV malformáció	Nincs
3	N	36	Bal temporalis cavernoma	Nincs
4	N	17	Normális	Nincs
5	F	16	Normális	Nincs
6	N	24	Bal temporalis lézió	Nincs
7	N	13	Jobb temporalis tumor	Nincs
8	F	22	Normális	Nincs
9	F	16	Bal temporalis DVA	Nincs

1. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai. Az 1. csoportba újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt fokális epilepsziás betegeket válogattunk. Rövidítések: AV= arterio-venosus, DVA= fejlődési eredetű vénás anomália (developmental venous anomaly), F=férfi, N=nő.

A 2. csoport betegeinek klinikai adatai

Beteg sorszáma	Beteg neme	Beteg kora (év)	MRI eredmény	Antiepileptikum
10	F	22	Normális	VPA, LTG
11	N	32	Normális	CBZ
12	N	13	Normális	CBZ
13	N	32	Normális	CBZ
14	N	29	Bal parietalis ischaemiás lézió	CBZ
15	N	43	Bal temporalis és insularis atrófia	CBZ
16	F	30	Normális	CBZ
17	N	25	Normális	CBZ
18	N	24	Jobb occipitalis kis lézió	CBZ
19	N	21	Bal frontalis atrófia	OXC
20	F	27	Normális	CBZ
21	N	21	Jobb féltekei körülírt atrófia	LTG, LEV
22	N	39	Normális	CBZ
23	N	17	Normális	CBZ
24	F	21	Normális	OXC
25	N	29	Jobb MTS	CBZ
26	N	57	Jobb temporalis DVA	CBZ
27	N	22	Bal frontalis CD	CBZ
28	F	38	Bal temporalis CD	CBZ, PB
29	N	19	Normális	VGB
30	F	23	Normális	CBZ
31	N	32	Normális	CBZ
32	N	28	Bal precuneus CD	CBZ
33	N	15	Bal gyrus postcentralis CD	LTG
34	N	27	Jobb MTS	CBZ
35	N	22	Normális	CBZ
36	N	30	Normális	CBZ
37	N	28	Jobb frontalis CD	CBZ
38	N	18	Normális	CBZ
39	F	26	Többgócú perinatalis lézió	CBZ
40	F	24	Többgócú perinatalis lézió	CBZ

2. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai. A 2. csoportba

antiepileptikumot szedő fokális epilepsiás betegeket válogattunk. Rövidítések: CBZ=

karbamazepin, OXC= oxcarbazepin, VPA= valproát, LTG= lamotrigin, VGB= vigabatrin,

PB= phenobarbitál, LEV= levetiracetam, MTS= medialis temporalis sclerosis, CD= kortikális

diszplázia, DVA= fejlődési eredetű vénás anomália (developmental venous anomaly), F=

férfi, N= nő.

Mindkét csoportnál kizárási kritérium volt az MRI-vel kimutatható diffúz, strukturális károsodás, vagy metabolikus zavar fennállása, illetve a kórelőzményben szereplő, korábban lezajlott neurológiai betegség, vagy az agyi anatómiát jelentős mértékben megváltoztató műtét. Ezek mellett az olyan gyógyszeres terápia, vagy abúzus is kizáró kritérium volt, amely ismert módon megváltoztatja az EEG spektrumot.

Vizsgálataink azon részében, amelyben a theta aktivitás és az MRI-n látható lézió közötti összefüggést analizáltuk, az 1. és 2. csoport betegeiből a lézió lateralizációja alapján 3 csoportot képeztünk. A nem-léziós csoportba 20, a bal oldali léziós csoportba 10, a jobb oldali léziós csoportba 8 beteget soroltunk. A 39. és 40. sorszámú beteget, akiknek többgócú perinatalis lézió igazolódott az MRI felvételen, kihagytuk ebből a vizsgálatból.

4.1.3. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata

Retrospektív vizsgálatunkhoz kvantitatív EEG adatbázisunkból 2002 és 2007 közötti adatokat dolgoztunk fel. Olyan, MRI alapján nem-léziós fokális (idiopátiás vagy kriptogén) epilepsziás gyermekek adatait válogattuk ki, akik az EEG regisztrálás időpontjában antiepileptikumot még nem kaptak, a kvantitatív EEG felvételükön egyetlen túskefókuszt ábrázolódott, a fokális epileptiform kisülések pedig olyan gyakorisággal jelentkeztek, hogy köztük legalább 16 másodperc volt. További beválogatási kritérium volt a 6 és 14 év közötti életkor az epilepszia indulásának idején.

A fenti kritériumoknak megfelelően vizsgálatunkhoz 8 benignus centro-temporalis és 3 kriptogén fokális epilepsziás gyermeket választottunk ki (8 fiú, 3 lány; életkor: 6-14 év; átlagéletkor: 8.45 év).

4.2. Módszerek

4.2.1. Nyugalmi EEG rögzítése, a QEEG vizsgálatra szánt minta válogatása és jellemzése

A vizsgálatainkhoz felhasznált minden EEG regisztrátum Micromed BQ 3200 típusú digitális EEG készülékkel készült. A Nemzetközi 10-20 Rendszernek megfelelő pozíciókban 19 aktív Ag/AgCl elektróda, a fülcimpákon pedig referencia elektródák helyezkedtek el, mintavételi referenciaként az Fpz pont szolgált. Az elemzéshez ún. matematikai kapcsolt fül referenciát alkalmaztunk. A szemmozgás, illetve izom eredetű műtermékek detektálása bipoláris montázssal történt. Az elektródok impedanciája minden esetben 10 kOhm alatt volt.

További technikai részletek: szűrőállás 0.1 és 33.6 Hz között; 12 bit on-line analóg-digitális konverzió; mintavétel: 128/sec. A Nyquist szabály alapján a mintavételi frekvenciának az elemezni kívánt maximális frekvenciaérték legalább kétszeresének kell lennie, így a 128/sec mintavételi frekvencia megfelel az általunk vizsgálni kívánt 1.0-25.0 Hz frekvencia-tartománynak.

Személyenként 30-40 percnyi ébrenléti, csukott szemes, nyugalmi EEG-t regisztráltunk a reggeli órákban, megfelelő mennyiségű alvás után, az agyi elektromos aktivitás cirkadián változásainak elkerülése érdekében (Tóth és mtsai, 2007). Az utolsó epilepsziás roham és a regisztrálás között legalább öt napnak kellett eltelnie a posztiktális lassulás zavaró hatásának kiküszöbölésére. Vizsgálatainkhoz csak azokat az EEG felvételeket használtuk fel, amelyek megfeleltek a kvantitatív EEG analízis általános kritériumainak (Nuwer és mtsai, 1994).

A vizsgálatokban résztvevő személyek EEG felvételeinek további feldolgozásához a NeuroGuide 2.5.6. szoftvert használtuk, a forrásanalízist pedig ehhez a programhoz kapcsolt LORETA szoftverrel végeztük el.

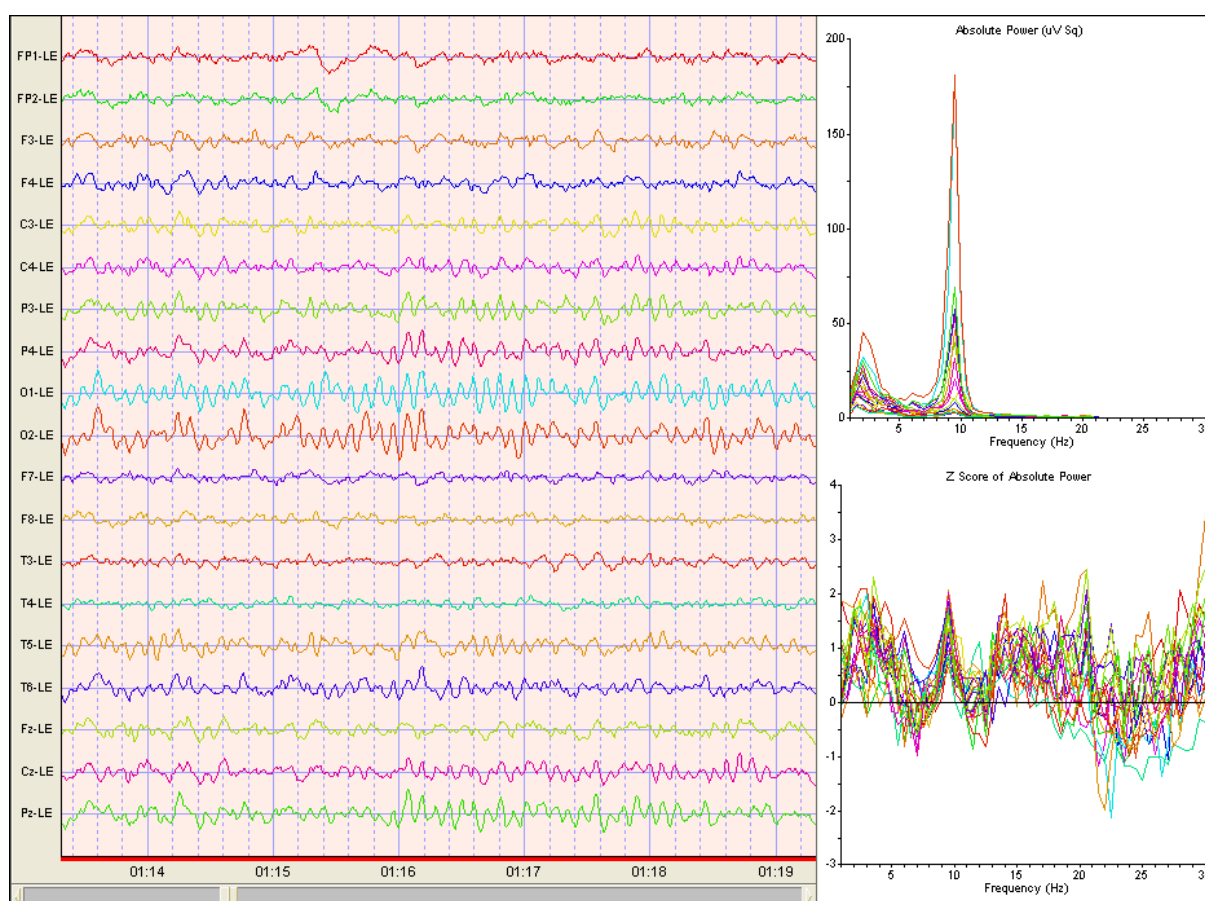
Első lépésként az analizálni kívánt EEG regisztrátumokból olyan 2 secundum időtartamú szakaszokat (epochokat) válogattunk ki, amelyeket folyamatos, occipitalis alfa ritmus jellemzett. A műterméket tartalmazó, vagy a vigilancia-szint csökkenését tükröző epochokat kihagytuk a válogatásból. A kiválasztott szakaszokon belüli variabilitás csökkentése érdekében két, a 19 elvezetésre nézve átlagolt megbízhatósági együtthatót (test-retest reliability és split-half reliability) is figyelembe vettünk a válogatásnál, ezek átlagos értéke minden esetben $\geq 95\%$ volt.

4.2.2. Kvantitatív EEG vizsgálatok

Vizsgálatainkban közös volt, hogy a válogatott epochokon gyors Fourier Transzformáció (FFT) történt 0.5 Hz-től 40.0 Hz-ig, 0.5 Hz-es felbontással. A további analízisekhez kiindulásként minden esetben két szomszédos frekvenciaérték által képzett keskeny frekvenciasávokat (VNB) használtunk. Például, a 7.0 Hz-hez tartozó érték a 6.5 és 7.0 Hz-nél mért értékek átlaga volt. Vizsgálatainkban alapvetően az alábbi két adatfeldolgozás és megjelenítési mód szerepel.

4.2.2.1. Spektrális elemzés

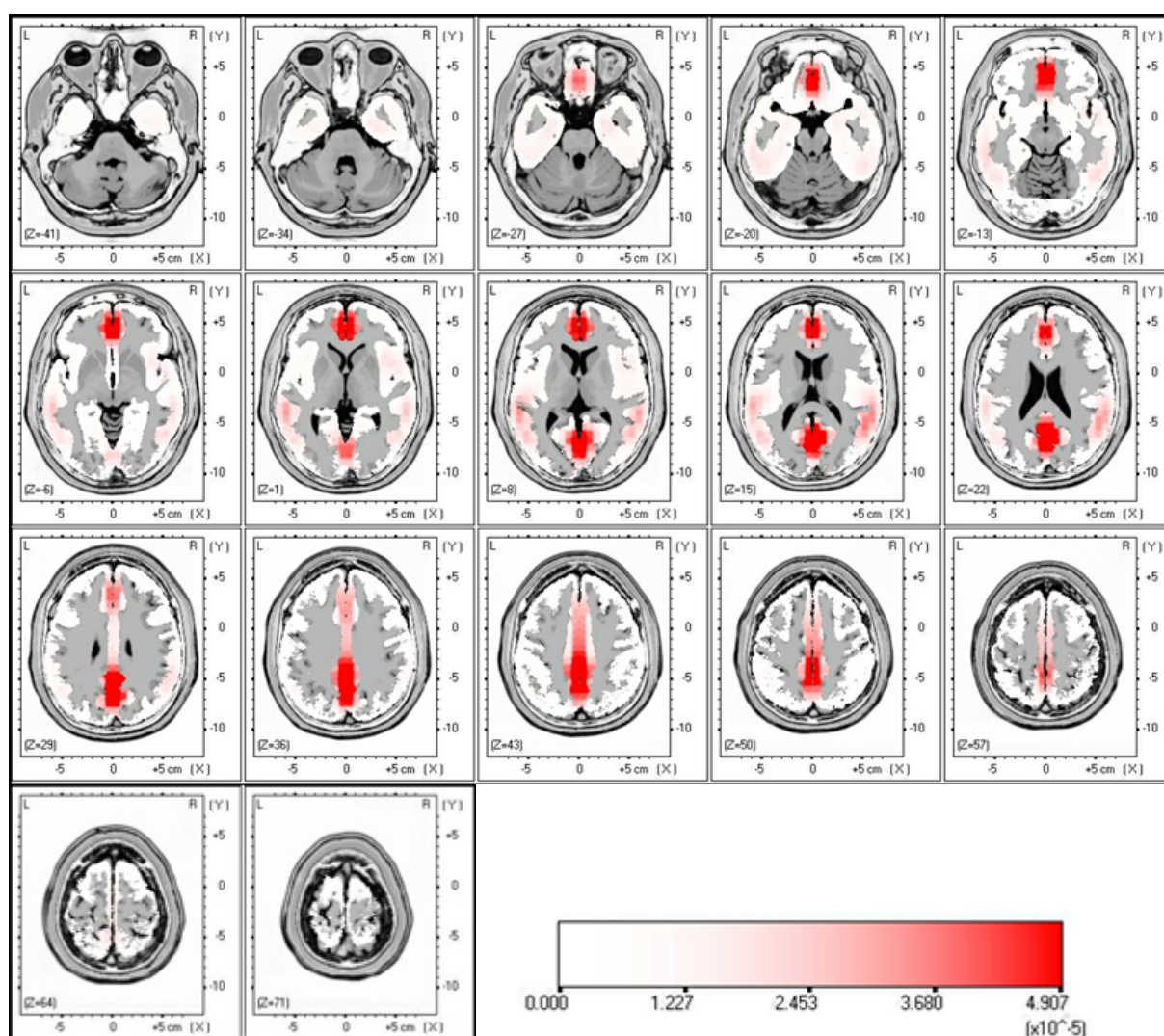
Az **1. ábra** bal oldalán a hagyományos EEG megjelenés és elvezetéskombináció (montázs) látható. Az ábra jobb oldalán felül a kijelölt EEG-mintából készített abszolút power spektrum szerepel, amelyen az egyes frekvenciákhoz (X tengely) tartozó teljesítmény (mikrovolt²) szerepel, alul ennek életkorhoz illesztett, Z-transzformált változata. A továbbiakban a "power spektrum" kifejezést használjuk, mert egyértelmű magyar megfelelője nincs, a ritkán használt "teljesítménysűrűségi spektrum" kifejezés (Rajna, 2000) pedig nehézkes és kétértelmű. A spektrális elemzés eredménye önmagában is értékes, azonban a LORETA-képek előállítása során is folyamatosan figyelemmel kísértük a spektrumot, hogy a frekvencia-tartományban esetleg jelentkező műtermékek ne kerüljenek be a LORETA-elemzésbe.



1. ábra. Bal oldalon a hagyományos EEG regisztrátum (alul az időskála), jobb oldalon felül az abszolút power spektrum, jobb oldalon alul a Z-spektrum látható.

4.2.2.2. LORETA elemzés

A **2. ábra** egy adott frekvencián készült tomográfiát mutat. Vizsgálatainkban hasonló tomográfiás képeket állítottunk elő 1.0-25.0 Hz frekvenciákon. A piros szín árnyalatai az abszolút LORETA-aktivitásnak felelnek meg, amelynek mértéke a skálán látható. Ez a vizsgálat az aktivitás finom lokalizációját célozza, sokkal pontosabban, mint ahogy az a spektrális elemzés alapján becsülhető. Az epilepsziás készség vizsgálatában a VNB értékekből átlagolással a hagyományos, széles frekvenciasávok aktivitás értékeivel számoltunk.



2. ábra. LORETA elemzés tomográfiás képei egy kiválasztott frekvenciaértéken. A piros szín árnyalatai az abszolút LORETA-aktivitásnak felelnek meg, amelynek mértéke a skálán olvasható le.

4.2.2.3. Abszolút és Z-értékek

Mindkét típusú elemzésből abszolút és életkorhoz illesztett, Z-transzformált értékek származtathatók, spektrális elemzéshez a NeuroGuide normatív adatbázis, LORETA-Z elemzés céljára az ettől külön álló LORETA-Z adatbázis igénybe vételével. Vizsgálatainkban ezek közül mindig a célnak megfelelőbbet használtuk.

4.2.3. Az epilepsziás készség vizsgálata

Minden betegben és minden kontroll személyben egyaránt 60 epochot átlagoltunk. Ebben a vizsgálatunkban az EEG részletes spektrális analízisétől eltekintettünk. Első lépésként minden személyt egyénileg elemeztük LORETA-val és abszolút LORETA-értékeket határoztunk meg. Ezt követően átlagot számoltunk a beteg és a kontrollcsoportra, majd a keskeny frekvenciasávokból négy széles frekvenciasávot képeztünk, a fentebb leírtak szerint. Kétmintás t-próbát használtunk a beteg és a kontrollcsoport statisztikai összehasonlítására, szignifikánsnak a $p < 0.01$ értékhez tartozó t értékeket tekintettük.

4.2.4. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben

Minden beteg esetében egyénileg vizsgáltuk a 19 elvezetésre számított Z-spektrumot 60 epoch átlagából. A számszerű spektrális adatokat a Prism3 statisztikai program (<http://www.graphpad.com>) segítségével átlagoltuk az 1. és 2. csoportban. Mivel a Kolmogorov-Smirnov teszt alapján nem minden adathalmaz felelt meg a normál eloszlásnak, egymintás Wilcoxon próbát használtunk annak vizsgálatára, hogy a spektrális adatok milyen mértékben térnek el a normatív középértéktől ($Z=0$). A spektrális analízist elsősorban a theta sávra fókuszáltuk (5.0-8.0 Hz), de az elemzés során a szomszédos frekvenciasávokat: a deltát (1.0-4.0 Hz) és az alfát (9.0-12.0 Hz) is figyelembe vettük.

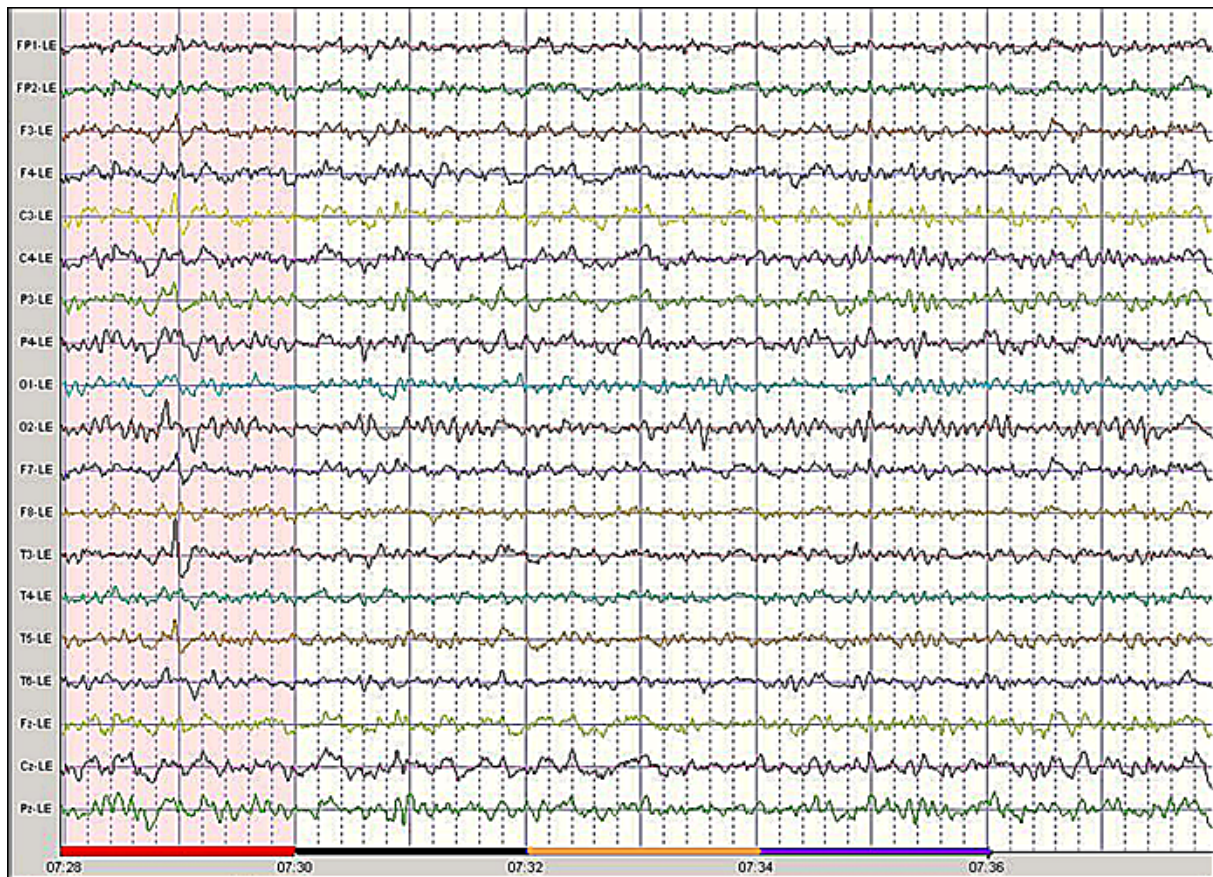
A Z-spektrum alapján minden beteg esetében meghatároztuk a legnagyobb pozitív Z-értékhez tartozó theta frekvenciaértéket 5.0 és 8.0 Hz között, majd egyéni LORETA-Z vizsgálatot végeztünk ezen a frekvencián. Megjegyzendő, hogy vizsgálataink során a spektrumot folyamatosan követtük, és a 8 Hz frekvencián jelentkező maximumokat csak akkor értékeltük theta aktivitásként, ha az a tőle jobbra elhelyezkedő alfa-csúcstól egyértelműen elkülöníthető volt. Betegenként a LORETA képeken a jobb, illetve a bal féltekében talált legnagyobb Z értékeket és azok lokalizációját táblázatban összesítettük.

A csoportos LORETA vizsgálathoz betegcsoportonként az egyéni LORETA adatokat átlagoltuk, majd az átlagolt LORETA képeket az egyéni vizsgálatnál alkalmazott módon analizáltuk.

Vizsgáltuk továbbá, hogy az MRI-lézió milyen hatással van az azonos féltekei és az ellenoldali theta aktivitásra. A lézió elhelyezkedése alapján képzett három csoportba (bal féltekei lézió, jobb féltekei lézió, nincs lézió) sorolt betegeknél talált maximális Z-értékeket féltekénként átlagoltuk, majd statisztikai vizsgálatot végeztünk (Khi-négyzet próba, 3 csoportra).

4.2.5. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata

Minden betegben egyedi elemzés történt (**3. ábra**). Ennek során 20-30 Spike epochot (S) jelöltünk meg, amelyek mindegyike egyetlen fokális tüske-lassú paroxysmust tartalmazott. A S epoch határait úgy jelöltük ki, hogy a tüske negatív fázisa a 2 másodperces szakasz közepére essen. Az S epochok utáni két másodperces szakaszok a PostSpike 1, 2 illetve 3 (PS1, PS2, PS3) elnevezést kapták és a paroxysmust követő első és második, harmadik és negyedik, illetve ötödik és hatodik másodpercet tartalmazták. A tüskétől igen távol, legalább 10 másodpercre elhelyezkedő 2 secundumos szakaszok alkották az InterSpike (IS) epochot. Az azonos típusúhoz tartozók epochokat átlagoltuk.



3. ábra. A különböző típusú epochok válogatásának módja. A Spike epoch rózsaszín háttérrel kiemelve, bal temporalisan (T3) túske-lassú paroxizmus látható, a túske negatív komponense az epoch közepére illesztve. A PostSpike 1, PostSpike 2 és PostSpike 3 epochokat az ábra alján, az idő tengelyen fekete, sárga és kék színek jelzik. A tuskétól legalább 10 secundum távolságra elhelyezkedő InterSpike epoch az ábrán nem látható.

A Z-spektrum alapján megjelöltük a tuskét követő lassú hullámnak megfelelő frekvenciát (frequency of interest - FOI), és ezen a frekvencián (VNB) készítettünk LORETA-Z elemzést. A LORETA képeken a maximális aktivitás helyét (region of interest - ROI) a Talairach-féle koordináta rendszer z tengelyén lévő értékkel határoztuk meg, emellett az ehhez tartozó gyrus nevét és a Brodmann area számát is feljegyeztük. Az átlagolt, S, PS1, PS2, PS3 és IS epochok LORETA képeiből minden beteg esetében képsorozatot készítettünk annak megítélésére, hogy a maximális LORETA aktivitás térbeli kiterjedése és intenzitása hogyan változik a tuskétól időben távolodva.

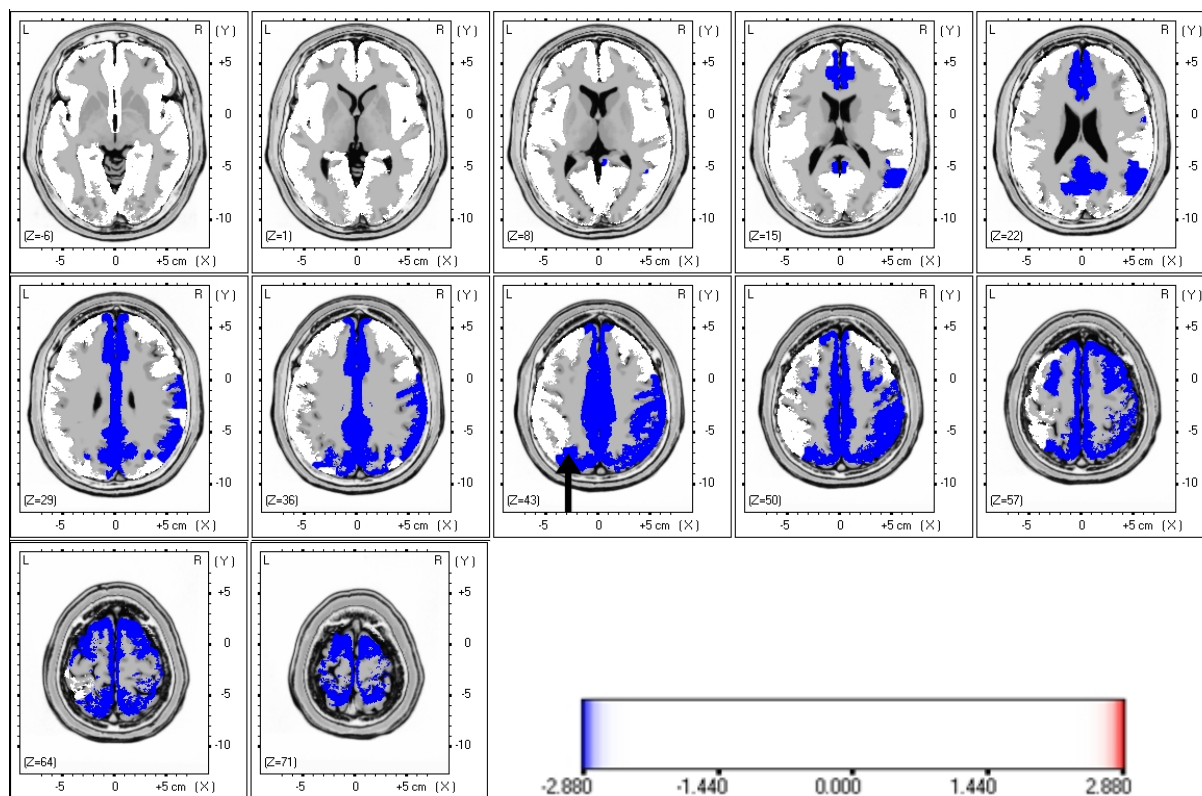
A LORETA aktivitás időbeli, átlagos változásának követéséhez a különböző típusú epochokban talált Z értékeket a betegek között átlagoltuk.

5. EREDMÉNYEK

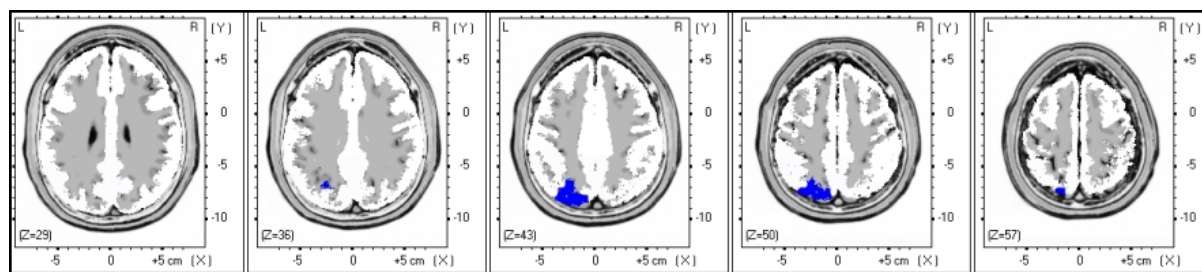
5.1. Az epilepsziás készség vizsgálata

Azon személyeknél, akiknél alvásmegvonást követően epilepsziás roham zajlott, az alfa sávban statisztikailag szignifikáns aktivitás-csökkenést találtunk a cortex medialis és lateralis részén a basalis ganglionok szintje felett. Az aktivitás-csökkenés eloszlása aszimmetrikus volt a konvexitáson oly módon, hogy a jobb féltékében nagyobb kiterjedésű volt. A betegek és a kontroll csoport közötti maximális különbség a bal precuneusban, a Brodmann 7. areában jelentkezett. A béta sávban az egyetlen statisztikailag szignifikáns eltérés ugyanezen területben volt. **(4. ábra)** Kisebb mértékű, statisztikailag nem szignifikáns diffúz alfa aktivitás-csökkenést találtunk az egész kortexben, a temporo-parieto-occipitalis kéregben pedig béta aktivitás csökkenést.

ALFA FREKVENCIASÁV (9.0-12.0 Hz)



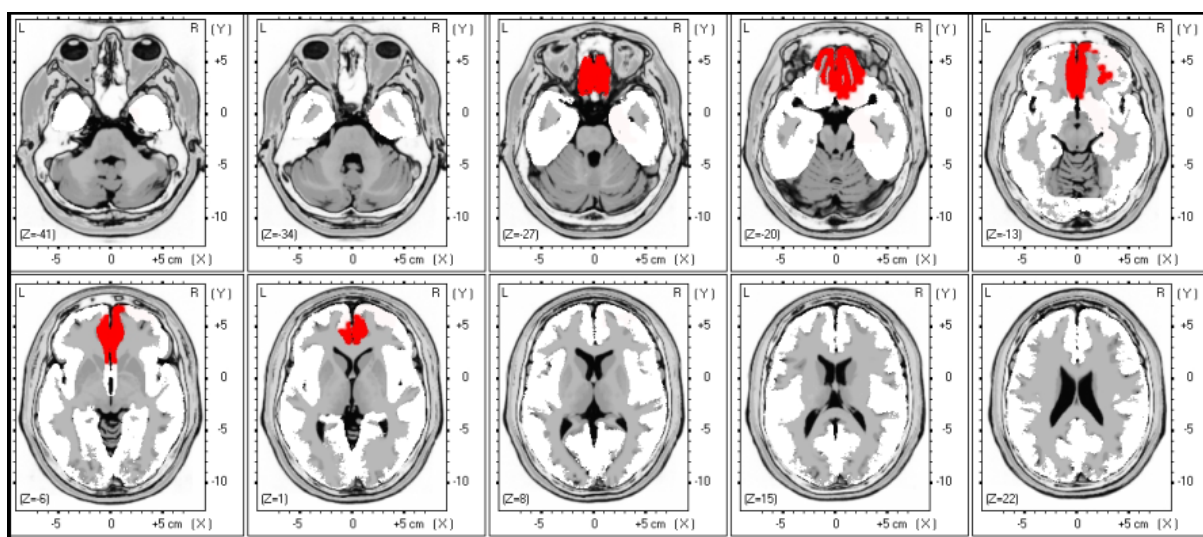
BÉTA FREKVENCIASÁV (13.0-25.0 Hz)



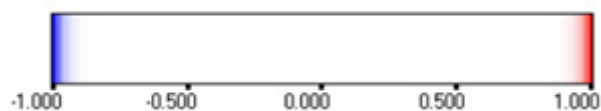
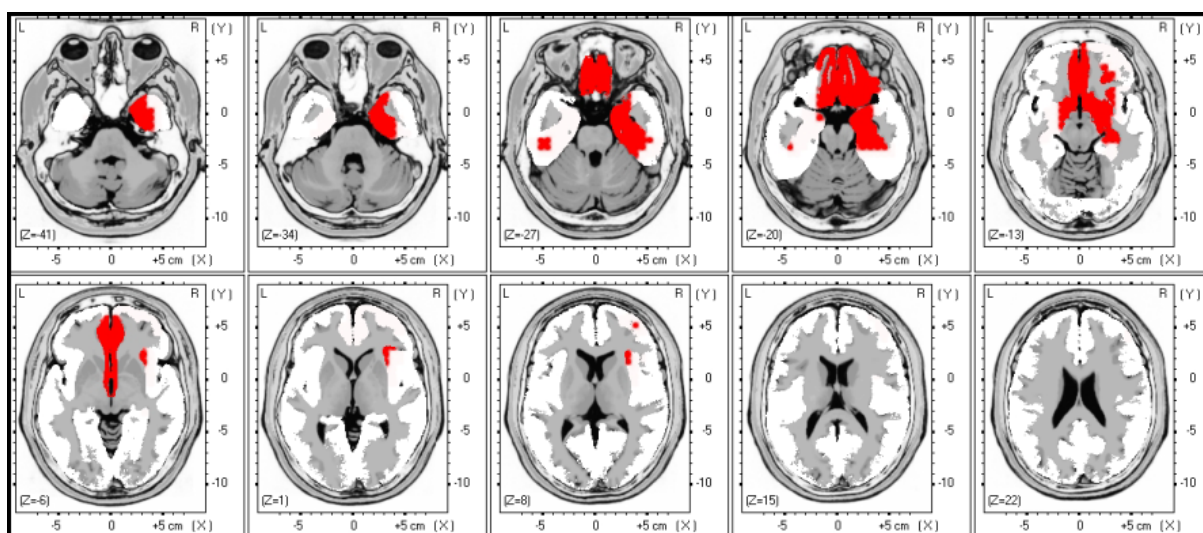
4. ábra. A LORETA képeken a statisztikailag szignifikáns különbségek láthatóak az alfa (9.0-12.0 Hz) és béta (13.0-25.0 Hz) frekvenciasávokban. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltekét. A képek bal alsó sarkában a Talairach-koordináta rendszer z koordináta értéke (mm). A kék színnel jelölt területeken statisztikailag szignifikánsan csökkent az aktivitás a betegcsoportban a kontroll csoporttal összehasonlítva. A fekete nyíl a bal oldali precuneust jelzi, ahol a két csoport közötti maximális különbséget találtuk az alfa sávban. A színskala két szélsőértéke: $t = \pm 2.88$, amely $p = 0.01$ -nek felel meg.

A delta és a theta sávban statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a két vizsgált csoport között, de a betegek csoportjában bilaterálisan emelkedett delta és theta aktivitást találtunk. A delta sávban a legnagyobb különbség a medialis és a basalis prefrontalis kortextben volt (gyrus rectus, gyrus orbito-frontalis, gyrus frontalis medialis anterio-basalis része, elülső cinguláris kéreg, gyrus subcallosus), amelyek a 10, 11, és a 34-es Brodmann areáknak felelnek meg. A theta sávban a különbségek nagyjából ugyanezen területekben jelentkeztek a frontális kortextben. Ezen kívül a basalis temporalis kortextben az uncusnak, és a gyrus parahippocampalisnak megfelelő területben látható magasabb aktivitás, valamint a jobb oldali insula elülső részében, ezek a 20, 28, 36 és 13 Brodmann areának felelnek meg. (5. ábra).

DELTA FREKVENCIASÁV (1.0-4.0 Hz)



THETA FREKVENCIASÁV (5.0-8.0 Hz)

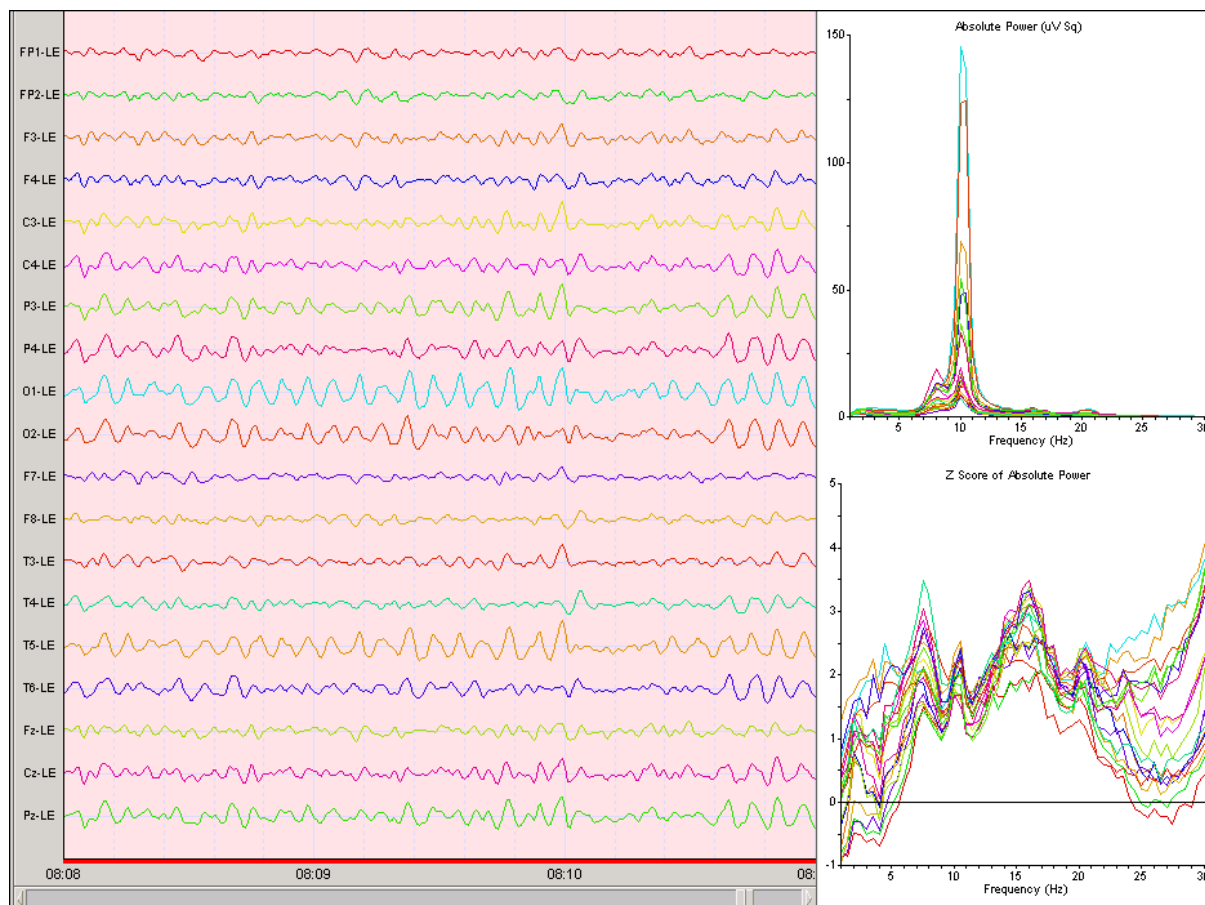


5. ábra. A LORITA képeken a delta (1.0-4.0 Hz) és a theta (5.0-8.0 Hz) frekvenciasávokban talált statisztikailag nem szignifikáns különbségek láthatóak. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltekét. A képek bal alsó sarkában a Talairach-koordináta rendszer z koordinátája (mm). A piros szín statisztikailag nem szignifikáns aktivitás-emelkedést jelez a betegcsoportban a kontroll csoporttal összehasonlítva. A színskála két szélső értéke: $t = \pm 1.00$, amely $p = 0.3$ -nak felel meg.

5.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben

Spektrális vizsgálatok eredményei

A Z-spektrum elemzése során a vizsgált személyeknél jó azonosítható theta csúcsot találtunk, amely világosan elkülönült a delta és az alfa csúctól. A betegek többségében a theta sávban az egyes elvezetések teljesítménye egyidejű emelkedést, csúcsot, majd csökkenést mutatott, amely diffúz folyamatra utalt (**6. ábra**). Az 1. csoport betegeinek Z értékei ± 1 Z-n belül helyezkedtek el, a theta sáv skalpátlagai (a 19 elvezetésben kapott értékek átlaga) pedig 0 körül voltak (**3. táblázat**).



6. ábra. A 15. sorszámú beteg 3 másodpercenyi EEG regisztrátuma a kép bal oldalán látható (alul az időskála), jobb oldalon felül az abszolút power spektrum. Jobb oldalon alul a Z-spektrum, amelynek theta frekvenciasávjában (5.0-8.0 Hz) az egyes elvezetések teljesítményében egyidejű emelkedés, csúcs (7.0 Hz-es frekvenciaértéken), majd csökkenés látható.

	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	9 Hz	10 Hz	11 Hz	12 Hz
Fp1	-0.32	-0.54	-0.50	-0.42	-0.36	-0.20	-0.19	-0.17	-0.28	0.21	0.38	-0.15
Fp2	-0.37	-0.58	-0.44	-0.41	-0.40	-0.22	-0.26	-0.25	-0.35	0.12	0.29	-0.26
F3	-0.17	-0.41	-0.41	-0.31	-0.19	-0.09	-0.16	-0.09	-0.23	0.26	0.43	-0.07
F4	0.07	-0.07	-0.15	-0.17	-0.06	0.03	-0.14	-0.08	-0.17	0.39	0.66	0.14
C3	0.51	0.13	-0.13	-0.12	0.09	0.13	0.01	0.00	-0.16	0.24	0.37	0.03
C4	0.50	0.18	-0.12	-0.15	0.04	0.11	-0.06	-0.08	-0.19	0.29	0.48	0.08
P3	0.46	0.06	-0.06	-0.14	-0.01	0.00	-0.02	-0.11	-0.23	0.23	0.33	-0.06
P4	0.55	0.18	0.00	-0.15	0.05	0.09	-0.01	-0.09	-0.26	0.18	0.39	0.02
O1	0.49	0.16	0.11	-0.01	0.17	0.01	0.04	0.08	-0.05	0.55	0.78	0.23
O2	0.74	0.37	0.34	0.12	0.22	0.13	0.14	0.17	0.00	0.51	0.82	0.32
F7	-0.34	-0.35	-0.30	-0.26	-0.30	-0.18	-0.21	-0.14	-0.33	0.09	0.20	-0.31
F8	-0.19	-0.30	-0.31	-0.30	-0.26	-0.09	-0.13	-0.09	-0.21	0.30	0.52	-0.03
T3	0.53	0.35	0.26	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.02	0.37	0.42	-0.07
T4	0.88	0.69	0.42	0.23	0.37	0.41	0.26	0.26	0.13	0.58	0.71	0.25
T5	0.69	0.32	0.27	0.18	0.25	0.16	0.16	0.10	0.01	0.52	0.64	0.19
T6	0.68	0.37	0.27	0.22	0.37	0.26	0.22	0.18	0.03	0.47	0.77	0.36
Fz	0.09	-0.21	-0.24	-0.27	-0.13	0.02	-0.10	-0.09	-0.19	0.32	0.55	0.02
Cz	0.44	0.05	-0.20	-0.21	-0.02	0.11	0.01	-0.09	-0.26	0.27	0.46	0.04
Pz	0.52	0.14	0.00	-0.10	0.12	0.17	0.19	0.01	-0.13	0.48	0.62	0.21
átlag	0.30	0.03	-0.06	-0.11	0.01	0.06	0.00	-0.01	-0.15	0.34	0.52	0.05

3. táblázat. Az 1. csoportba tartozó betegek Z-spektrumainak átlagértékei a 19 elvezetésben, 1.0-12.0 Hz között. Az értékek ± 1 Z-n belül helyezkednek el. A táblázat utolsó sorában a skalpátlagok (a 19 elvezetésben kapott értékek átlaga) szerepelnek, a theta sávba eső átlagok kékkel kiemelve.

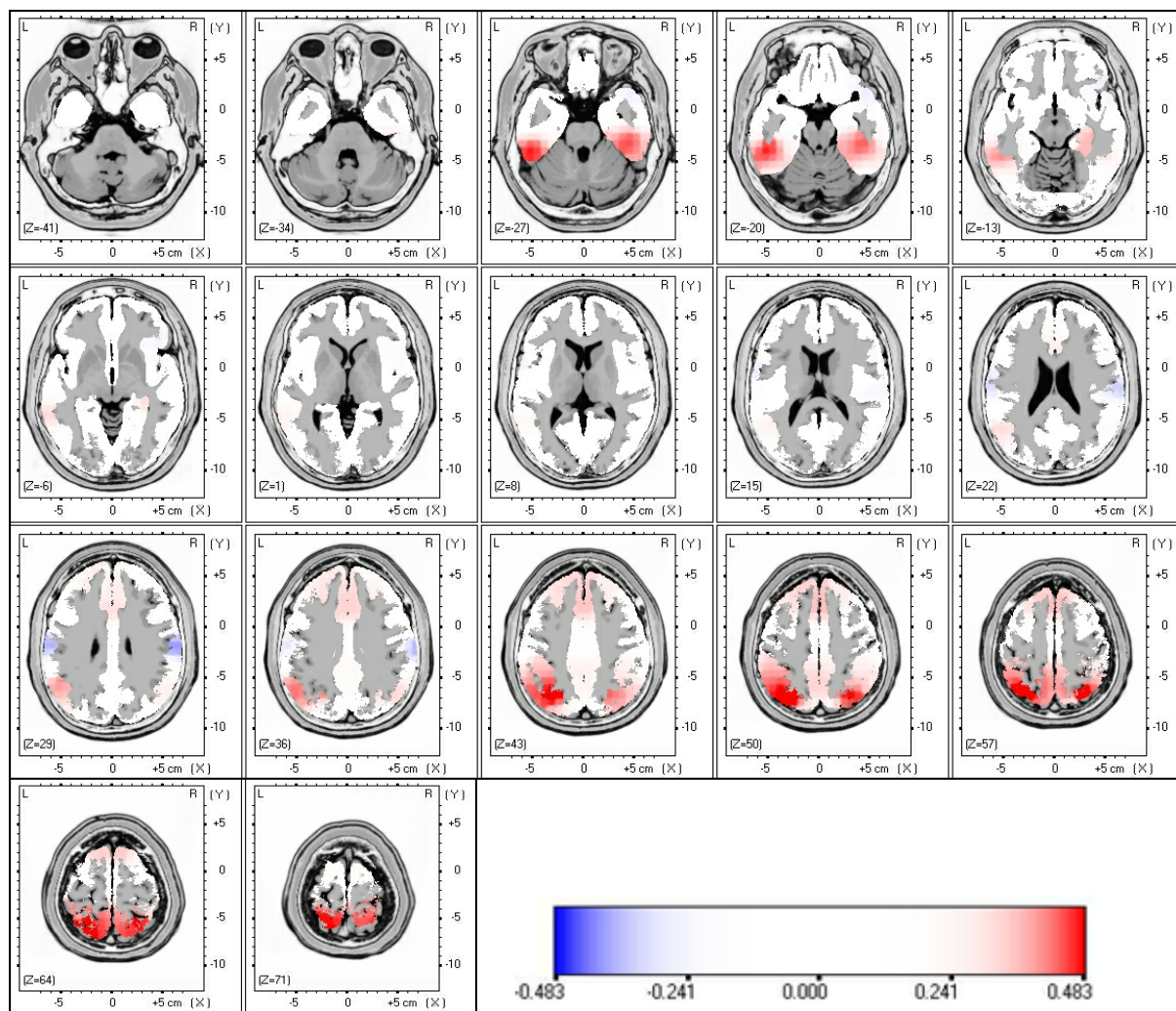
A 2. csoportban a theta sáv minden Z értéke pozitív előjelű volt, az átlagok pedig 0 és 2 Z közé estek. 1.0-7.0 Hz-ig folyamatos növekedés észlelhető az egyes elvezetésekben mind az 1 Z-nél nagyobb értékek számának növekedésében, mind a skalp-átlagokban. 9.0 Hz-nél és az alfa sáv további frekvenciaértékein egy kivételével minden Z érték 1-nél kisebb (4. táblázat).

	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	9 Hz	10 Hz	11 Hz	12 Hz
Fp1	-0.47	-0.47	-0.15	0.33	0.81	1.12	1.29	0.93	0.44	0.31	0.25	0.64
Fp2	-0.51	-0.53	-0.32	0.02	0.33	0.60	0.85	0.65	0.26	0.17	0.12	0.37
F3	-0.02	0.20	0.65	1.31	1.45	1.62	1.65	1.17	0.68	0.51	0.50	0.93
F4	0.01	0.27	0.68	1.24	1.57	1.58	1.61	1.16	0.66	0.48	0.44	0.87
C3	0.57	0.77	1.17	1.70	1.83	1.93	1.85	1.38	0.85	0.46	0.30	0.60
C4	0.57	0.80	1.21	1.69	1.85	1.86	1.81	1.29	0.79	0.39	0.25	0.55
P3	0.56	0.74	1.10	1.49	1.57	1.65	1.64	1.25	0.71	0.29	0.11	0.29
P4	0.53	0.71	1.12	1.48	1.55	1.67	1.61	1.13	0.59	0.14	-0.02	0.19
O1	0.71	0.86	1.18	1.33	1.34	1.38	1.47	1.15	0.68	0.36	0.11	0.18
O2	0.77	0.96	1.24	1.38	1.40	1.47	1.52	1.19	0.72	0.36	0.14	0.28
F7	-0.45	-0.23	0.15	0.70	1.03	1.29	1.57	1.11	0.58	0.39	0.36	0.70
F8	-0.51	-0.31	0.02	0.48	0.92	1.14	1.37	0.99	0.52	0.32	0.26	0.59
T3	0.28	0.61	0.99	1.31	1.56	1.75	1.96	1.61	1.06	0.68	0.46	0.67
T4	0.21	0.52	0.96	1.30	1.70	1.89	1.96	1.47	0.93	0.54	0.34	0.59
T5	0.83	0.97	1.39	1.64	1.79	1.71	1.77	1.45	0.96	0.65	0.42	0.57
T6	0.63	0.85	1.11	1.32	1.40	1.40	1.44	1.09	0.62	0.29	0.11	0.29
Fz	0.13	0.31	0.67	1.17	1.36	1.50	1.55	1.11	0.65	0.47	0.46	0.91
Cz	0.50	0.57	0.94	1.43	1.58	1.75	1.65	1.18	0.75	0.40	0.32	0.69
Pz	0.74	0.84	1.31	1.60	1.62	1.73	1.69	1.26	0.84	0.42	0.27	0.45
átlag	0.27	0.44	0.81	1.21	1.40	1.53	1.59	1.19	0.70	0.40	0.27	0.55

4. táblázat. A 2. csoportba tartozó betegek Z-spektrumainak átlagértékei a 19 elvezetésben, 1.0-12.0 Hz között. A theta sávba eső Z értékek pozitív előjelűek, az $Z \geq 1$ értékek pirossal jelölve. A táblázat utolsó sorában a skalpátlagok szerepelnek.

Csoportos LORETA-Z vizsgálatok

Az 1. csoport betegeinek csoportos LORETA vizsgálata során a 4.0-9.0 Hz frekvenciasávban mindkét féltekében emelkedett és csökkent aktivitású területeket is találtunk. Az emelkedett theta aktivitás területei nagyjából szimmetrikusan helyezkedtek el a két agyféltekében, és csökkent aktivitású területek választották el őket egymástól (**7. ábra**).



7. ábra. Az 1. csoport betegeinek csoportos LORETA-Z analízise. Az ábrán az emelkedett theta aktivitás temporalis, frontális és parietális területei láthatóak 7.0 Hz-es frekvenciaértéken vizsgálva. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltekét. A színskála beállítása: $Z = \pm 0.3$, a $Z < -0.3$ értékű voxelek kékkel, a $Z > 0.3$ értékű voxelek pirossal jelölve. A skála beállítása lehetővé tette a legnagyobb LORETA-értékek térbeli megjelenítését, ugyanakkor a csökkent aktivitású területek a legtöbb szeletben eltűntek, mert a színskála semleges tartományába estek.

Az 1. csoportban három emelkedett theta aktivitású területet azonosítottunk, amelyeket parietális theta areának (PTA), frontális theta areának (FTA), és temporalis theta areának (TTA) neveztük el. A három területben talált maximális Z értékeket és ezek anatómiai lokalizációját a **5. táblázat** tartalmazza.

PARIETALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.65	5 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.56
6 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.66	6 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.64
7 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.75	7 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.72
8 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.61	8 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	0.53

FRONTALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Gyrus frontalis sup.	8	0.22	5 Hz	Gyrus frontalis sup.	8	0.18
6 Hz	Gyrus frontalis sup.	8, 9	0.27	6 Hz	Gyrus frontalis sup.	8, 9	0.23
	Gyrus frontalis med.	8, 9	0.28		Gyrus frontalis med.	8, 9	0.27
	Gyrus cinguli	32	0.23		Gyrus cinguli	32	0.23
7 Hz	Gyrus frontalis sup.	6, 8	0.29	7 Hz	Gyrus frontalis sup.	6, 8	0.29
	Gyrus frontalis med.	6, 8	0.29		Gyrus frontalis med.	6, 8	0.29
	Gyrus cinguli	32	0.26		Gyrus cinguli	32	0.26
8 Hz	Gyrus frontalis sup.	8	0.36	8 Hz	Gyrus frontalis sup.	8	0.36
	Gyrus frontalis med.	8	0.36		Gyrus frontalis med.	8	0.36
	Gyrus cinguli	32	0.35		Gyrus cinguli	32	0.35

TEMPORALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.46	5 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.46
6 Hz	Gyrus fusiformis	36	0.35	6 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.50
7 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.39	7 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.48
8 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.47	8 Hz	Gyrus fusiformis	20	0.44

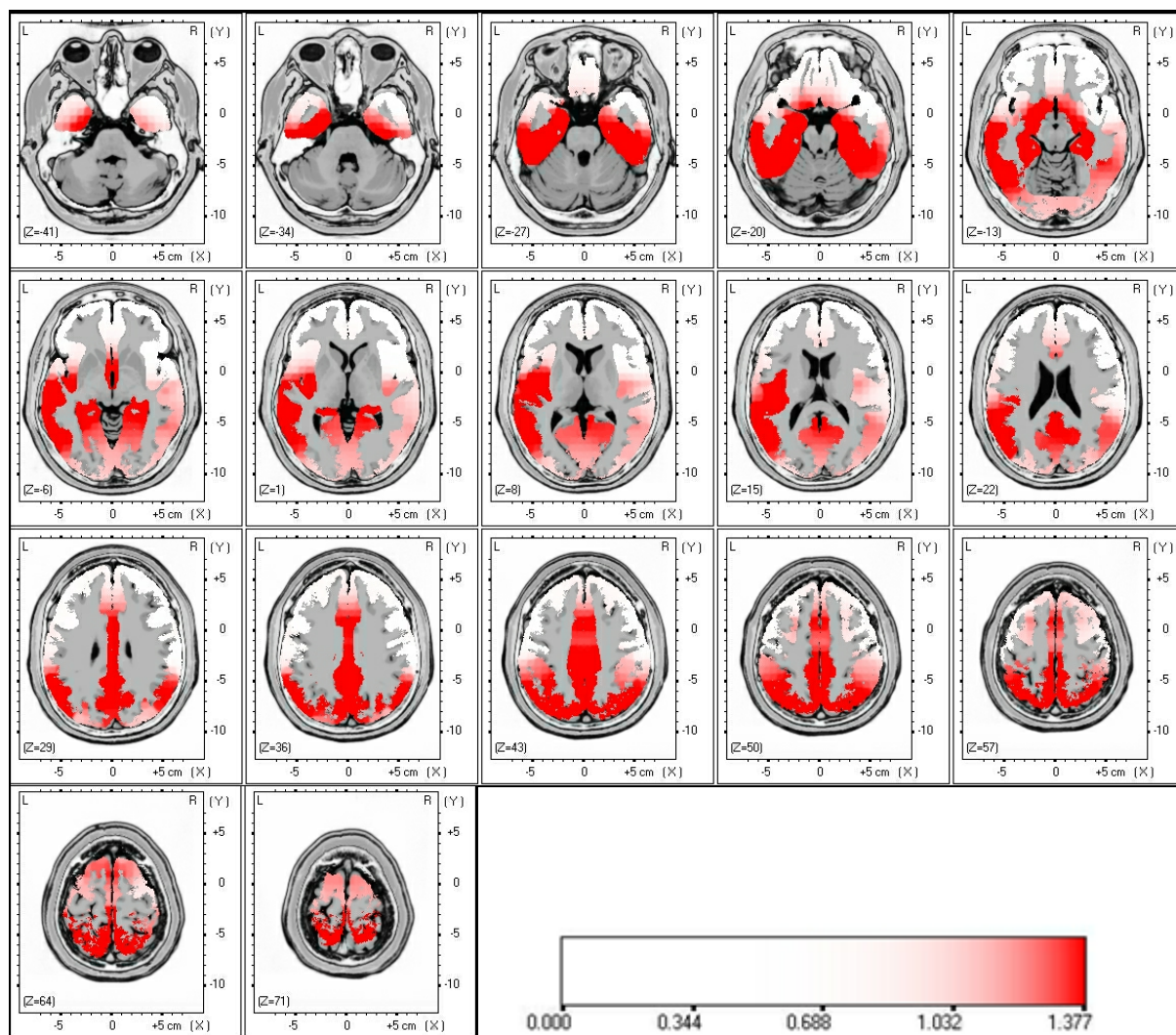
5. táblázat. Az 1. csoport betegeinek csoportos LORETA-Z vizsgálata során azonosított theta areák, valamint az egyes területeken belül 5.0-8.0 Hz-es frekvenciaértéken mért maximális LORETA aktivitás (= Act (Z max)) értéke, és anatómai lokalizációja (gyrus és Brodmann area= BA száma). A pirossal jelölt számok az egyes theta areákban talált maximális értékeket jelzik.

A jobb és bal féltekei PTA-ban talált aktivitás 5.0-7.0 Hz-ig emelkedett, majd a frekvencia további emelkedésével csökkent. A maximális theta aktivitást helye a lobulus parietalis superior területén ábrázolódott. Az aktivitás fokozatosan csökkent mind a precuneus, mind a gyrus postcentralis, mind lobulus parietalis inferior felé haladva. A PTA-ban kisfokú aszimmetriát is tapasztaltunk: a bal féltekei lobulus parietalis inferior területén és a temporo-parietalis vidéken valamivel magasabb Z értékeket mértünk, mint a jobb féltekében.

A jobb és bal féltekei FTA aktivitása 5.0-8.0 Hz-ig közel folyamatosan emelkedett. A maximális aktivitás a gyrus frontalis superior és a gyrus frontalis medialis (BA 8) területén és a gyrus cinguli egy körülírt részén jelentkezett a gyrus frontalis medialis alatt.

Mindkét féltekei TTA-ban a maximális aktivitást a gyrus fusiformis területén találtuk, amely csökkent a gyrus parahippocampalis illetve a gyrus temporalis inferior felé. Ebben a theta-areában a jobb és bal féltekei aktivitás-maximumok különböző frekvenciákon jelentkeztek.

Az 2. csoport betegeinél a theta aktivitás az egész cortex mentén diffúz emelkedést mutatott mind a $Z=0$ alapvonalhoz képest, mind az 1. csoporttal összehasonlítva. De az utóbbi különbség statisztikai elemzése nem tartozott céljaink közé (**8. ábra**).



8. ábra. A 2. csoport betegeinek csoportos LORITA-Z analízise. Az ábrán az emelkedett theta aktivitás temporalis, frontális és parietális területei láthatóak 7.0.Hz-es frekvenciaértéken vizsgálva. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltekét. A színskála beállítása: a $Z > 1$ értékű voxelek pirossal jelölve.

A PTA, a FTA, és a TTA a 2. csoportban is azonosítható volt. A három területben talált maximális Z értékeket és ezek anatómiai lokalizációját a **6. táblázat** tartalmazza.

PARIETALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Posterior cingulum*	30	1.22	5 Hz	Posterior cingulum*	30	1.22
6 Hz	Gyrus cinguli	31	1.52	6 Hz	Gyrus cinguli	31	1.52
7 Hz	Precuneus	7	1.71	7 Hz	Precuneus	7	1.70
	Lobulus parietalis sup.	7	1.71		Lobulus parietalis sup.	7	1.67
8 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	1.39	8 Hz	Lobulus parietalis sup.	7	1.38
	Gyrus postcentralis	7	1.39		Lobulus parietalis sup.	7	1.36

FRONTALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Gyrus cinguli	24	0.72	5 Hz	Gyrus cinguli	24	0.71
6 Hz	Gyrus cinguli	23	1.25	6 Hz	Gyrus cinguli	23	1.25
	Anterior cingulum*	25	1.26		Anterior cingulum*	25	1.25
7 Hz	Gyrus cinguli	24	1.25	7 Hz	Gyrus cinguli	24	1.44
	Anterior cingulum*	25	1.59		Anterior cingulum*	25	1.59
8 Hz	Gyrus cinguli	24	1.29	8 Hz	Gyrus cinguli	24	1.29

TEMPORALIS THETA AREA

Bal félteke				Jobb félteke			
	Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)		Gyrus/lobulus	BA	Act (Zmax)
5 Hz	Gyrus fusiformis	20	1.62	5 Hz	Gyrus fusiformis	37	1.44
6 Hz	Gyrus fusiformis	20	1.77	6 Hz	Gyrus parahippocampalis	36	1.60
7 Hz	Gyrus fusiformis	20	1.95	7 Hz	Gyrus parahippocampalis	37	1.72
8 Hz	Gyrus fusiformis	20	1.63	8 Hz	Gyrus parahippocampalis	36	1.34

6. táblázat. A 2. csoport betegeinek csoportos LORETA-Z vizsgálata során azonosított theta areák, valamint az egyes területeken belül 5.0-8.0 Hz-es frekvenciaértéken mért maximális LORETA aktivitás (= Act (Z max) értéke és anatómiai lokalizációja (gyrus és Brodmann area= BA száma). A pirossal jelölt számok az egyes theta areákban talált maximális értéket jelzik.

*Az ebben (és az azt követő táblázatokban) az "anterior cingulum" és "posterior cingulum" kifejezések a LORETA által használt nomenklatura „latinósított” változatai, a hagyományos latin anatómiai nomenklaturában nem szerepelnek.

Mindkét féltekei TTA és PTA folyamatosan emelkedő értékű aktivitást jelzett 5.0-7.0 Hz-ig, majd 8.0 Hz-nél csökkent az aktivitás. 7.0 Hz-es frekvenciaértéken vizsgálva a maximális theta aktivitás értéke 2-4-szer nagyobb a 2., mint az 1. csoportban. Emellett megfigyelhető volt az is, hogy a PTA-ban és a FTA-ban a maximális theta aktivitás helye a középvonalthoz közelebb eső kortikális területek felé helyeződött (a precuneus és a gyrus cinguli területére) az 1. csoportban talált maximális theta aktivitás helyéhez képest.

Egyéni LORETA-Z vizsgálatok

Mindkét csoport betegein egyéni LORETA-Z elemzést is végeztünk. Három beteg kivételével (3., 7., 14. sorszámúak), akikben egyértelműen nem lehetett azonosítani a theta areákat, minden betegnél a három theta-area egyikében nagyobb volt az aktivitás, mint a másik kettőben. Az egyéni LORETA-Z vizsgálatok eredményeit a legnagyobb aktivitással rendelkező theta-area alapján csoportosítottuk (**7/a, b, c táblázat**). A maximális theta-aktivitás értékei a betegek többségében 6.0 vagy 7.0 Hz-en jelentkeztek. Ezeken a frekvenciaértéken látható aktivitás-mintázat kisebb aktivitás-értékekkel ugyan, de 5.0 Hz-en, illetve 4.0 Hz-en, ritkán még 3.0 Hz-en is megmaradt. Hasonló módon a theta sáv felső határánál, 8.0 Hz-en vizsgálva az esetek többségében a 6.0-7.0 Hz-en látható aktivitás-mintázat jelentkezett, amely azonban a 9.0 Hz-es frekvenciaértéken már eltűnt.

MAXIMÁLIS THETA AKTIVITÁS A TEMPORALIS THETA AREÁBAN

Sorsz.	Frekv. (Hz)	LORETA maximális theta aktivitás					
		Bal félteke	BA	Z-érték	Jobb félteke	BA	Z-érték
8	7	Gyrus fusiformis	20	0.61	Hippocampus		0.37
10	6	Gyrus fusiformis	20	2.15	Gyrus parahippocampalis	35	2.63
11	7	Uncus	28	4.30	Gyrus parahippocampalis	36	3.51
15	6	Gyrus fusiformis	20	2.14	Gyrus fusiformis	20	2.00
16	7	Uncus	20	1.13	Gyrus fusiformis	20	0.46
17	7	Gyrus temporalis med.	22	1.28	Gyrus fusiformis	20	1.12
18	7	Gyrus temporalis med.	21	2.56	Hippocampus		2.30
21	6	Gyrus fusiformis	36	3.41	Gyrus fusiformis	37	2.31
23	7	Gyrus temporalis inf.	20	2.34	Gyrus parahippocampalis	38	2.18
24	5	Gyrus fusiformis	20	2.44	Gyrus parahippocampalis	35	1.48
25	7	Gyrus temporalis med.	21	2.09	Gyrus temporalis med.	21	1.89
28	7	Gyrus fusiformis	20	0.74	Gyrus fusiformis	20	1.13
31	5	Gyrus fusiformis	37	0.07	Gyrus fusiformis	37	0.34
32	5	Gyrus fusiformis	37	0.98	Gyrus fusiformis	37	0.89
36	7	Gyrus temporalis inf.	20	2.64	Gyrus fusiformis	20	1.10
40	5	Gyrus temporalis inf.	20	3.08	Gyrus parahippocampalis	28	1.75

7/a. táblázat. Az egyéni LORETA-Z vizsgálatok eredményei. A frekvencia-oszlopban az az érték szerepel, amelyen a maximális theta aktivitás jelentkezett. BA= Brodmann area.

MAXIMÁLIS THETA AKTIVITÁS A PARIETALIS AREÁBAN

Sorsz.	Frekv. (Hz)	LORETA maximális theta aktivitás					
		Bal félteke	BA	Z-érték	Jobb félteke	BA	Z-érték
1	7	Precuneus	7	2.23	Lobulus parietalis sup.	7	2.21
5	7	Lobulus parietalis sup.	7	2.35	Lobulus parietalis sup.	7	2.43
13	7	Lobulus parietalis sup.	7	2.87	Lobulus parietalis sup.	7	3.12
20	7	Lobulus parietalis sup.	7	0.97	Precuneus	7	0.96
22	7	Lobulus parietalis sup.	7	3.36	Lobulus parietalis sup.	7	3.56
26	7	Lobulus parietalis sup.	7	1.55	Lobulus parietalis sup.	7	1.45
29	7	Gyrus postcentralis	7	3.31	Precuneus	7	3.23
33	6	Lobulus parietalis sup.	7	2.08	Lobulus parietalis sup.	7	2.08
38	7	Lobulus parietalis sup.	7	1.37	Lobulus parietalis sup.	7	1.36

7/b. táblázat. Az egyéni LORETA-Z vizsgálatok eredményei. A frekvencia-oszlopban az az érték szerepel, amelyen a maximális theta aktivitás jelentkezett. BA= Brodmann area.

MAXIMÁLIS THETA AKTIVITÁS A FRONTALIS AREÁBAN

Sorsz.	Frekv. (Hz)	LORETA maximális theta aktivitás					
		Bal félteke	BA	Z-érték	Jobb félteke	BA	Z-érték
2	8	Gyrus cinguli	24	1.37	Gyrus cinguli	24	1.37
4	7	Gyrus frontalis sup.	6	1.85	Gyrus frontalis sup.	6	1.80
6	7	Gyrus frontalis med.	9	0.77	Gyrus frontalis med.	9	0.77
9	7	Gyrus frontalis med.	9	1.68	Gyrus frontalis med.	9	1.68
12	5	Anterior cingulum	24	0.93	Anterior cingulum	24	0.92
19	7	Anterior cingulum	24	1.54	Anterior cingulum	24	1.54
27	5	Anterior cingulum	25	3.59	Anterior cingulum	25	3.58
30	6	Gyrus cinguli	24	4.29	Gyrus cinguli	24	4.29
34	5	Anterior cingulum	25	2.67	Anterior cingulum	25	2.65
35	6	Gyrus cinguli	24	2.73	Gyrus cinguli	24	2.73
37	7	Gyrus frontalis med.	6	3.15	Gyrus frontalis med.	6	3.13
39	7	Anterior cingulum	24	6.01	Anterior cingulum	24	6.01

7/c. táblázat. Az egyéni LORETA-Z vizsgálatok eredményei. A frekvencia-oszlopban az az érték szerepel, amelyen a maximális theta aktivitás jelentkezett. BA= Brodmann area.

Az MRI-n látható lézió hatása a theta aktivitásra

	Bal félteke	Jobb félteke
Nem-léziós csoport (N=20)	2.04	1.87
Bal féltekei lézió (N=10)	1.35	1.39
Jobb féltekei lézió (N=8)	2.13	1.82

8. táblázat. Az MRI- lézió lateralizációja alapján képzett csoportokba sorolt betegek maximális Z-értékeinek féltekénkénti átlaga.

A három csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség ($p=0.38$), amely arra utal, hogy a lézió jelenléte, illetve oldalisága nem befolyásolja szignifikánsan a theta aktivitásban mutatkozó eltérés oldaliságát, illetve mértékét.

16 betegek a temporális theta areában jelentkezett a legnagyobb mértékű aktivitás-emelkedés. Közülük 9-nek normális volt az MRI-je, 5 betegnek egyetlen lézió ábrázolódott a temporo-parieto-occipitalis területben, multifokális strukturális eltérés igazolódott 2 betegnél. Ebben a csoportban egyetlen frontális léziós egyén sem volt.

A parietalis theta areában jelentkezett maximális aktivitással 9 betegnek, közülük 7-nek normális volt az MRI-je. 2 betegnek ábrázolódtott egyetlen lézió a temporo-parietalis területben.

12 betegnek találtuk a frontalis theta areában a legnagyobb mértékű aktivitás-emelkedést, közülük 4 betegnek volt normális az MRI-je. Egyetlen lézió mutatkozott 6 betegnek (4 esetben a frontalis lebenyben, 2 esetben a temporalis lebenyben). Multifokális léziók egy beteg esetében ábrázolódtak.

A fenti eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a maximális aktiváció abban a theta areában jelentkezik, amely az epileptogén folyamathoz a legközelebb helyezkedik el. Ugyanakkor az általunk vizsgált léziós esetek száma túl kicsi ahhoz, hogy feltevésünket statisztikai analízis segítségével megerősítsük, vagy elvessük.

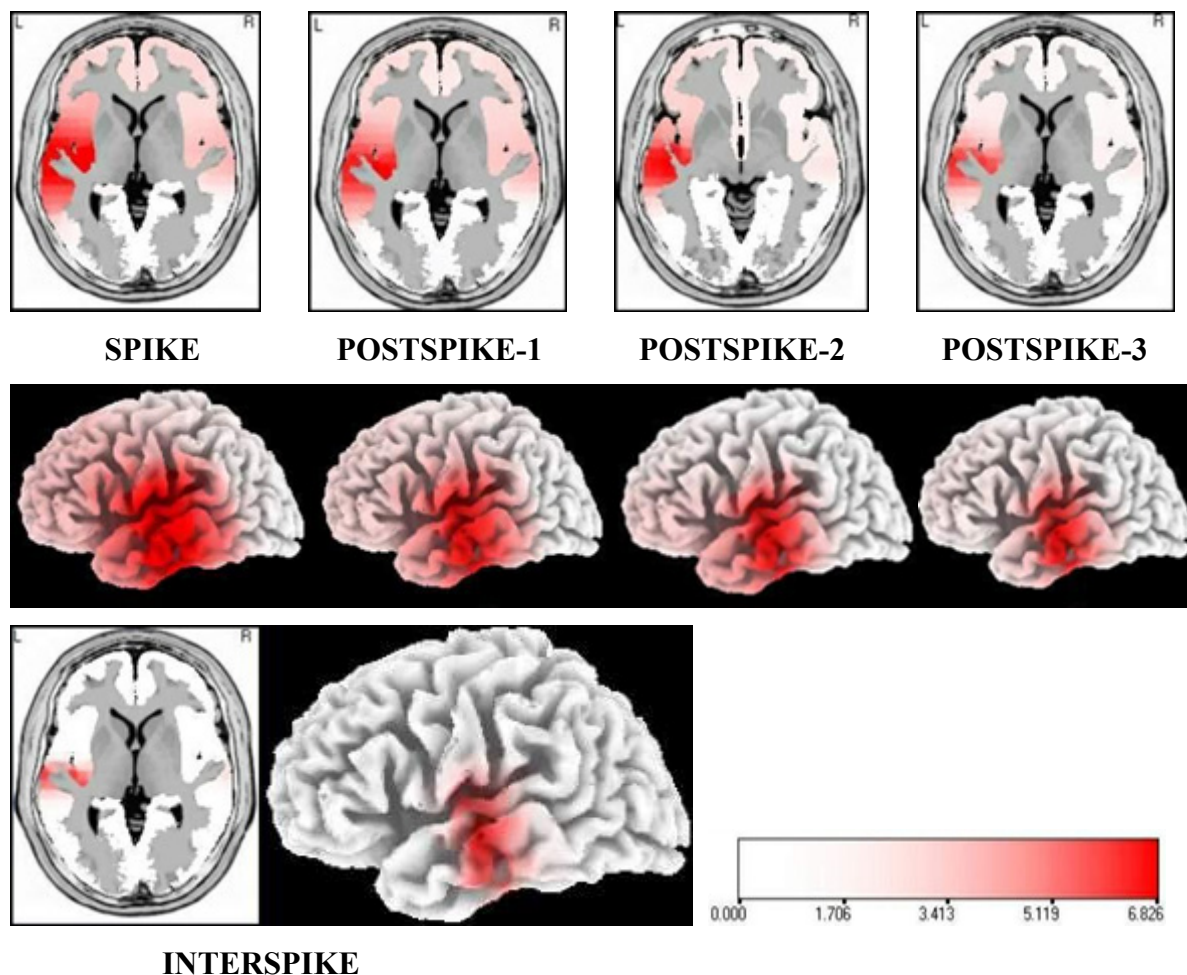
5.3. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata

Az eredmények a **9. táblázat**-ban láthatók. LORETA-Z minden beteg esetében a hagyományos, skalp EEG alapján lokalizált tüske fókuszának megfelelő féltekében jelezte az aktivitás maximumát.

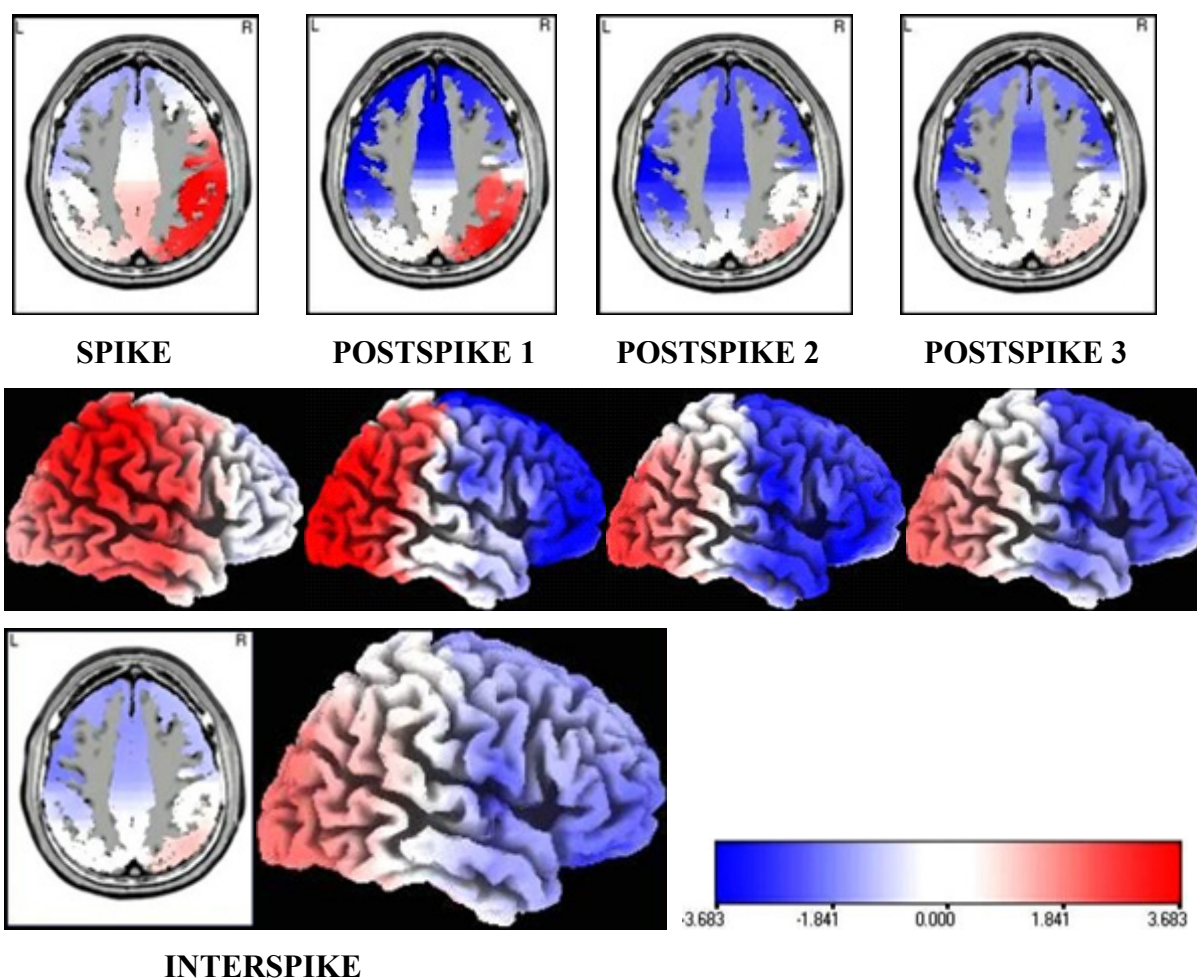
Sorszám	Kor (év)	Etiológia	EEG tüske (elvezetés)	FOI (Hz)	Maximális LORETA aktivitás helye (ROI)			
					félteke	BA	Gyrus	z-koord.
1	14	kriptogén	P3	1	bal	7	Precuneus	43
2	9	idiopátiás	T3	2	bal	21	Gyrus temporalis med.	-6
3	7	idiopátiás	C4,P4	3	jobb	40	Gyrus postcentralis	43
4	7	idiopátiás	T4	4	jobb	13	Insula	1
5	9	idiopátiás	T4	3	jobb	21	Gyrus temporalis med.	1
6	10	kriptogén	T5, P3	4	bal	13	Insula	8
7	7	idiopátiás	T4	2	jobb	21	Gyrus temporalis med.	-13
8	7	idiopátiás	C4	3	jobb	13	Insula	15
9	9	kriptogén	T4	2	jobb	13	Insula	1
10	7	idiopátiás	T3	4	bal	42	Gyrus temporalis sup.	8
11	7	idiopátiás	T3	3	bal	22	Gyrus temporalis sup.	8

9. táblázat. Az EEG-n látható tüske helye, a tüskét követő lassú hullám frekvenciája (FOI), illetve az ezen a frekvencián mért maximális LORETA aktivitás helye (ROI) félteke, gyrus, Brodmann area (BA), illetve a Talairach-féle agyatlaszra épülő koordináta-rendszer z koordinátája (mm) alapján.

A betegenként készített LORETA képsorozat analízise alapján mind az idiopátiás, mind a kriptogén fokális epilepsziás betegek esetében a LORETA aktivitás intenzitása és térbeli kiterjedése a S epochban volt a legnagyobb, majd csökkenő tendenciát mutatott az egymást követő PS1, PS2, PS3 epochokban (9. ábra, 10. ábra). Az aktivitás-csökkenés mértéke különbözött a betegek között.



9. ábra. A 2. sorszámú beteg LORETA képsorozata 2.0 Hz-en vizsgálva (a tüskét követő lassú hullám frekvenciája). A LORETA aktivitás intenzitása és térbeli kiterjedése a S, PS1, PS2, PS3 és az IS epochok alapján. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltékét. A színskála beállítása: $Z=2$, így a $Z>2$ értékű voxelek piros színnel jelölve.



10. ábra. A 3. sorszámú beteg LORETA képsorozata 3.0 Hz-en vizsgálva (a tüskét követő lassú hullám frekvenciája). A LORETA aktivitás intenzitása és térbeli kiterjedése a S, PS1, PS2, PS3 és az IS epochok alapján. A képek felső sarkában L (bal) és R (jobb) betűk jelzik a bal és jobb féltekét. A színskála beállítása: $Z = \pm 1$, a $Z < -1$ értékű voxelek kék színnel, a $Z > 1$ értékű voxelek piros színnel jelölve.

Az átlagos tendencia számszerű alakulását a **10. táblázat** szemlélteti. Páros t-próbával statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a S és a PS1 epoch ($p < 0.0001$), a PS1 és a PS2 epoch között ($p = 0.004$), de a PS2 és PS3 ($p = 0.276$), illetve a PS3 és az IS ($p = 0.070$) epochok között már nem volt a különbség szignifikáns.

Sorszám	Spike	PS1	PS2	PS3	IS
1	5.24	3.36	3.06	2.24	2.17
2	3.77	1.59	0	1.48	0.96
3	3.61	-0.13	-0.11	-0.23	-0.47
4	3.36	-0.36	-0.89	-0.11	-1.24
5	6.11	2.16	1.64	1.43	1.55
6	3.46	-0.74	-0.82	-0.92	-1.11
7	2.47	2.16	1.15	-0.54	-0.15
8	5.35	1.09	0.25	-0.26	0.17
9	6.15	4.51	4.02	3.57	2.27
10	1.55	0.45	0.33	0.55	0.06
11	5.58	4.11	2.43	1.96	1.94
<i>átlag</i>	<i>4.24</i>	<i>1.65</i>	<i>1.01</i>	<i>0.83</i>	<i>0.56</i>

10. táblázat. A betegek epoch-típusonként mért maximális LORETA-Z aktivitása, illetve az epoch-típusonkénti átlagolás eredményei.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Az epilepsziás készség vizsgálata

Elsőként tanulmányoztuk a "tiszt", epilepszia nélküli epilepsziás készséget.

Szegényes experimentális adatokra épített hipotézisünk, miszerint az epilepsziás készséget fokozott EEG szinkronizáció jellemzi, nem igazolódott statisztikailag alátámasztható módon.

A beteg-csoportban talált prefrontális delta-theta aktivitás növekedése topográfiailag hasonlított arra, amit idiopátiás generalizált epilepsziában leírtak, azonban az abnormalitás mértéke nem érte el azt (Clemens és mtsai, 2007a); az említett LORETA-eltérés csak az epilepsziás (spontán rohamozó) csoportban volt statisztikailag szignifikáns mértékű, az általunk vizsgált csoportban (kizárólag provokált rohamok) nem volt az. Klinikailag azok, akiknek alvásmegvonást követően jelentkezik rohamuk, hasonlóak azokhoz az idiopátiás generalizált epilepsziás betegekhez, akiknek kizárólag nem provokált generalizált tónusos-klónusos rohamaik vannak (Panayiotopoulos, 2005). Ennek az epilepszia szindrómának altípusa az „epilepszia ébredési grand mal rohamokkal” (EGMA-epilepsy with grand mal seizures on awakening- Janz, 1994) és az ilyen típusú epilepsziában szenvedő betegek esetében a nem megfelelő mennyiségű alvás gyakran rohamprovokáló; ez alátámasztja a neurobiológiai hasonlóságot ezen idiopátiás generalizált epilepsziás betegcsoport és a kizárólag alvásmegvonást követően rohamozó, nem epilepsziás egyének között. Az általunk vizsgált betegcsoportban talált nem szignifikáns mértékű delta-theta aktivitás növekedés azonban azt sugallja, hogy a fokozott görcskészségű egyének közelebb állnak az egészséges állapothoz.

Nem várt eredmény volt, hogy a beteg-csoportot a kontroll csoporttal összehasonlítva, az előbbi statisztikailag szignifikáns mértékű alfa aktivitás-csökkenés jellemezte a kortex jelentős részén. Emellett statisztikailag szignifikáns mértékű béta aktivitás-csökkenést találtunk a bal féltekében, a parietális kortex körülírt részén. Mind az alfa, mind a béta frekvenciasávban a bal oldali precuneus területében (Brodmann 7 area) jelentkezett a maximális különbség a kontroll csoporthoz képest. A csökkent alfa és béta aktivitás neurofiziológiai interpretációja a görcskészség tekintetében nem egyszerű. Ismereteink szerint az alfa aktivitás változása és a rohamkészség közötti kapcsolatot korábban még nem vizsgálták. A béta aktivitás csökkenését leginkább kortikális működészavar nem-specifikus jelének tartják (Kozelka és Pedley, 1990). A béta sáv teljesítményét a GABA-mediált antikonvulzív gyógyszerhatás biológiai markerének tartják (Lopes da Silva, 2002), amely

indirekt módon azt sugallhatja, hogy a béta aktivitás csökkenése összefüggésben állhat az emelkedett rohamkészséggel. Más szerzők ettől eltérő eredményekről is beszámoltak (Pfersmann és mtsai, 1993). A gyógyszer által módosított kortikális GABA-erg funkció a rohamkészségnek azonban csak az egyik komponense.

Hasonló módon a bal oldali precuneus területében észlelt maximális alfa és béta aktivitás csökkenésre sincs egyértelmű magyarázat. Az általunk talált eredménnyel összhangban állhat egy korábban, generalizált epilepsziás betegeken végzett fMRI tanulmány eredménye; a szerzők a precuneus és a hátsó cinguláris kéreg területén mutattak ki interiktális működészavart (Lui és mtsai, 2008). A precuneus szerepének felderítése a fiziológias központi idegrendszeri aktivációs (arousal) folyamatok szabályozásában, esetleg az epilepsziás aktivitás provokálhatóságában, további célzott vizsgálatokat igényel.

Az eredmények között szereplő **alfa deficit további meggondolást is lehetővé tesz.** Általános szabály az EEG interpretációban, hogy a fiziológias ritmusok (elsősorban az alfa) amplitúdó-csökkenése agykérgi működészavarra utal. Elképzelhető, hogy a vizsgált csoportban talált alfa-deficit mértékével arányos a rohamok ismétlődésének a veszélye. Ennek eldöntése nagyobb számú beteg vizsgálatával, még inkább hosszmetseti EEG-követésével lehetséges.

6.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegeken

Korábban már számos szerző vizsgálta fokális epilepsziások power spektrumát (Miyauchi és mtsai, 1991; Braga és mtsai, 2000; Diaz és mtsai, 1998). Ezek a vizsgálatok széles frekvenciasávokban történtek, így az eredményekben összemosódott ismeretlen számú, a theta sávban oszcilláló generátor működése. Az általunk használt 1.0 Hz felbontás a theta sávon belül is különbségeket talált szinkronizáció és a generátorok lokalizációja tekintetében, igazolva azokat, akik a szokásosnál szűkebb sávok vizsgálatát javasolták (Szava és mtsai, 1994).

Továbbá, az említett vizsgálatokban nem különítették el a gyógyszermentes és gyógyszerelt epilepsziás betegeket, holott az antiepileptikumok EEG-t befolyásoló hatása akkor már ismert volt. **Elsőként mi vizsgáltunk** kvantitatív EEG módszerrel újonnan diagnosztizált, antiepileptikummal még nem kezelt fokális epilepsziás betegeket. Bár a minta viszonylag kicsi volt, az eredmények azt sugallják, hogy - ellentétben a hagyományos EEG görbével és az abból számított spektrummal – a theta többlet diffúz eltérésként nem

jelentkezik a kezeletlen gócos epilepsziás betegek agykérgében. Forrásanalízissel kimutattuk, hogy a cortex néhány területe emelkedett, míg mások csökkent theta aktivitással rendelkeznek. Tanulmányunkban az emelkedett theta aktivitást mutató területeket vizsgáltuk alaposabban, mivel ezekben a régiókban fokozott a neuronális szinkronizáció, amely az epilepsziás működészavar alapja.

A LORETA segítségével úgy találtuk, hogy a theta aktivitás mennyisége féltekénként három areában összpontosult. Ezen területektől távolodva aktivitás csökkenést találtunk, amely azt jelezheti, hogy a theta aktivitás központjai – a TTA, a PTA és a FTA - fontos szerepet játszanak a spontán kortikális theta aktivitás létrehozásában. Anatómiailag a theta generátorok fő területei a gyrus fusiformis, a lobulus parietalis superior, valamint a gyrus frontalis superior és medialis.

Eredményeink azt sugallják, hogy az epileptogén lézió lokalizációja befolyásolhatja mely területben jelentkezik a maximális theta aktivitás, oly módon, hogy az epileptogén lézióhoz anatómiailag közeli theta központ aktiválódik mindkét féltekében. Egy nemrégiben megjelent tanulmány eredménye is alátámaszthatja feltevésünket: frontális epilepsziás betegekben gyakran fordult elő a frontális elvezetésekben interiktális ritmusos theta aktivitás, temporalis lebeny epilepszia esetén azonban ritkán jelentkezett theta aktivitás frontálisan (Beleza és mtsai, 2009). Az epileptogén folyamat és az aktivált theta központ közötti kapcsolat további vizsgálata tisztázhatja a theta aktivitás emelkedésének funkcionális jelentőségét fokális epilepsziában.

Az aktivitás frekvenciafüggősége az egyénenkénti spektrális és LORETA analízisek többségében arra utal, hogy az egyes frekvenciasávok közötti éles határok kevésbé tükrözik a neurobiológiai valóságot. Emellett a maximális aktivitásnak megfelelő keskeny frekvenciasávok egyedi sajátágként is értékelhetők, utalva arra, hogy célzott vizsgálatok tervezésénél (pl. egy oszcilláció intenzitásának és valamely agyi működés kapcsolatának vizsgálata) a betegekre jellemző egyéni theta-csúcsfrekvenciára kell a hangsúlyt helyezni (Klimesch, 1999).

A krónikus, gyógyszerrel kezelt fokális epilepsziás betegcsoport spektrális vizsgálatának eredményei korábbi tanulmányokkal egybehangzóan diffúz theta aktivitás-emelkedést igazoltak (Miyauchi és mtsai, 1991; Braga és mtsai, 2000; Diaz és mtsai, 1998). Ugyanakkor a theta aktivitás e csoportban is nagyjából ugyanazokon a területeken volt a legkifejezettebb, mint az 1. csoportban. A theta emelkedés okának vizsgálata nem szerepelt célkitűzéseink között, mindössze megemlítjük, hogy ebben a gyógyszerek, elsősorban a karbamazepin (Clemens és mtsai, 2006), és a tartós betegség alatt kialakuló változások is

szerepet játszhatnak, mint pl. a neokortikális térfogat csökkenése T1 súlyozott MRI képeken (Liu és mtsai, 2003).

Az interiktális EEG theta aktivitás vizsgálatának potenciális klinikai jelentősége van az epilepszia-készség, a rohamkontroll vagy a gyógyszerek okozta neurotoxicitás kérdéseiben.

A LORETÁ-val módszertanilag lehetővé tettük a theta-generátorok szerepének vizsgálatát ezekben a kérdésekben. Eredményeink orientálók lehetnek jövőbeni, célzott jellegű vizsgálatok tervezésében.

6.3. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata

Eddig egyetlen közleményben igazolták neurofiziológiai módszerekkel az epileptiform tranziensek saját időtartamukon túl nyúló hatását: a hippocampalis neuronok tüzelési aktivitásának csökkenése a tüske-lassú hullám paroxysmust követően még mintegy 2 másodpercig fennáll, csoportosan jelentkező tüskék esetén pedig még hosszabb ideig is eltart (Zhou és mtsai, 2007). **Elsőként igazoltuk**, hogy ilyen hatás nagyobb agykérgi volumenben is létrejön.

Az interiktális epileptiform kisüléssel összefüggő kortikális működészavar elsősorban a paroxysmus lassú hullám komponenséhez kapcsolható. A lassú hullám a környező kéregterület gátlását reprezentálja, aminek a térbeli elhelyezkedése és időtartama meghatározza a jelentkező deficit tüneteket, beleértve a kognitív funkciók zavarát is (Prince és Wilder, 1967; Shewmon és Erwin, 1988). A lassú hullámok a tüskéknél hosszabb időtartamra (néhány száz millisekundumra) megzavarják a normális agyi oszcillációkat, emellett a lassú hullámmal egyidejűleg csökken az információ-feldolgozáshoz kapcsolható nagyon gyors (100-500 Hz) oszcillációk mennyisége (Urrestarazu és mtsai, 2006). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy egyetlen interiktális epileptiform kisülés zavaró hatása egyenesen arányos a lassú hullám feszültségével (Shewmon és Erwin, 1988), valamint hogy a tüske-hullám paroxysmusok térbeli kiterjedése, illetve gyakorisága közvetlen kapcsolatban áll a jelentkező deficit tünetek súlyosságával (Metz-Lutz és mtsai, 1999; Baglietto és mtsai, 2001, Massa és mtsai, 2001).

Megerősítettük, hogy az interiktális epileptiform kisülés okozta kortikális működészavar lecsengő oszcillációként a paroxysmust követő másodpercekre is kiterjed, és az ún. „elhúzódó hatás” térbeli kiterjedése és időbeli lefolyása kvantitatív módon vizsgálható. Bár ennek pontos neuronális háttere nem ismert, több mechanizmus létezik, amely ritmusos tevékenységet tud generálni, illetve fenntartani epilepsziás idegsejtpopulációkban (de Curtis

és Avanzini, 2001; McCormick és Contreras, 2001). Az eltérés csökkenő térbeli kiterjedésének hátterében csökkent intrakortikális szinkronizáció feltételezhető (Chagnac-Amitai és Connors, 1989; de Curtis és Avanzini, 2001). Az interiktális epileptiform kisüléstől távol eső InterSpike epochban is látható bizonyos mértékű fokális eltérés a cortex egyéb részeivel összehasonlítva, amely eredmény összhangban áll korábbi intracranialis EEG tanulmányokkal, amelyek lokálisan emelkedett szinkronizációt írtak le interiktálisan fokális epilepsziás betegek epilepsziás cortexében (Schevon és mtsai, 2007). Az EEG vizsgálatokkal párhuzamos neuropszichológiai tesztelésre nem volt módunk, ezért nem tudjuk eldönteni, hogy az általunk leírt elhúzódó hatás mennyiben felelős az egyéb betegekben leírt kognitív deficit-tünetekért. Továbbá, vizsgálatunkban kizárólag a tüskét követő lassú hullám frekvenciáján vizsgáltuk a LORETA aktivitás anatómiai eloszlását. Ugyanakkor a különböző agyi frekvenciákon a fiziológias oszcillációk között fennálló komplex kapcsolat (Buzsáki és Draguhn, 2004) alapján elképzelhető, hogy az interiktális epileptiform kisülések egyéb, olyan oszcillációkkal interferálhatnak, amelyek a kogníció, illetve egyéb kortikális funkciók hátterében állhatnak.

Kínálkozó, bár az esetszám és egyéb körülmények miatt biztosan nem megítélhető összefüggést találtunk az interiktális izgalmi tevékenység lokalizációja és az oszcilláció lecsengésének ideje között, amennyiben a 4 insuláris gócu epilepsziás beteg közül 3 esetben az oszcilláció gyors lecsengését észleltük már a PS1 epochban. Elképzelhető, hogy e gyors lecsengés magyarázata az insula számos kapcsolatában rejlik, amelyeket a nyugalmi állapotban ("resting state") készült funkcionális konnektivitási vizsgálatok megerősítettek (Cauda és mtsai, 2011). Eredményeink arra utalnak, hogy az izgalmi állapot nem sokáig perzisztál az insulában, amelynek oka lehet annak helybeni gyors csökkenése vagy éppen tovavezetődése. Azonban e kérdés vizsgálatára nem a LORETA-módszer, hanem az EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata ajánlható, az izgalmi góc intracranialis EEG útján történő megerősítésével, vagy az epileptogén lézió (amennyiben van ilyen) finom lokalizációjával együtt.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az epilepsziás agy sajátága a megváltozott, többnyire fokozott neuronális szinkronizáció, amely interiktális állapotban is fennáll. A LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) EEG- forráslokalizáló módszer, amely az agykérgi, szinkron aktiválódó neuronpopulációkat három dimenzióban ábrázolja, emiatt alkalmas epilepsziás betegekben a kóros agykérgi aktivitás forrásainak lokalizációjára. Három, epilepsziával kapcsolatos kérdést vizsgáltunk LORETA módszerrel, melynek a legfontosabb eredményei az alábbiak.

1. Első vizsgálatunkban a „tisztá” (klinikai epilepszia nélkül fennálló) epilepsziás rohamkészség EEG-LORETA megfelelőit elemeztük olyan személyekben, akikben nem jelentkeznek spontán rohamok, de természetes, a fiziológiához közeli ingerek generalizált tónusos-klónusos rohamot válhatnak ki. A korábbi, experimentális adatok alapján feltételezett fokozott mértékű szinkronizációt statisztikailag alátámasztható módon nem tudtunk igazolni, ellenben e csoportban kortikális működési deficitet találtunk több kérgi területben. E területek a jövőben célzottan vizsgálandók az emberi epilepszia-készség természetének megértése céljából.

2. Második vizsgálatunkban elsőként mutattuk ki, hogy nem-kezelt gócos epilepsziás betegekben az eddig ismeretlen eredetű diffúz EEG theta aktivitás a generátorok szintjén nem diffúz, hanem három, jól elkülöníthető kortikális terület (theta area) fokozott aktivitására vezethető vissza. További eredményeink azt sugallják, hogy az epileptogén lézió lokalizációja bilaterálisan, de leginkább a hozzá legközelebb eső theta areában fokozhatja a theta szinkronizáció mértékét. Vizsgálatainkkal módszertanilag lehetővé tettük a theta-generátorok szerepének vizsgálatát az epilepsziás állapotban.

3. Elvben feltehető, hogy az interiktális epileptiform kisülésekhez kötődő, de azokat időtartamukat tekintve meghaladó tranziens neurológiai tünetek és kognitív zavarok a paroxysmust követő kóros utó-oszcilláció eredményei lehetnek. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk az epileptiform tranziensek ilyen jellegű „elhúzó hatást”-át nagy neuron-csoportokban, egyben módszert alkottunk az említett jelenségek létrejöttének alapos, kvantitatív és lokalizációs szempontú vizsgálatához.

Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy LORETA alkalmas módszer idegéletteni és klinikai jelentőségű kérdések EEG szempontból történő, az eddigénél alaposabb vizsgálatára. Az eredményeknek módszertani és heurisztikus értéke is van a jövőbeni vizsgálatok tekintetében.

8. SUMMARY

The epileptic cortex is characterized by altered, mainly increased neuronal synchronization, which exists also in interictal state. An EEG-source localization method LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) demonstrates the synchronously activated neuronal populations in the 3-dimensional space. For this reason it is an appropriate method to localize the sources of abnormal cortical activity in epilepsy patients. Three, epilepsy-related issues were investigated using LORETA, the main findings are summarized here.

1. The first study was designed to analyse EEG-LORETA data of "pure" epileptic predisposition (without epilepsy) in persons who display generalized tonic-clonic seizures precipitated by natural, near-physiological events, but never display spontaneous seizures. Increased degree of neuronal synchronization was assumed based on findings of a few animal experiments. Our findings suggested similar dysfunction in some cortical areas of the patients but the results did not survive statistical analysis. On the other hand, impaired cortical function was found in various cortical regions in patients with pure epileptic predisposition. In the future, targeted studies should be planned to investigate these cortical regions as to understand the mechanisms of seizure susceptibility in the human being.

2. In our second study we demonstrated that the enigmatic, diffuse EEG theta activity that was described in untreated partial epilepsy patients is not diffuse at the level of the cortical generators. Instead, it reflects the increased activity of three, anatomically distinct cortical areas (theta areas). Furthermore, our findings suggest that the localization of the epileptogenic lesion might increase the degree of theta-synchronization bilaterally, particularly in the nearby theta area. Our investigations permit comprehensive evaluation of the role of theta-generators in epileptic condition.

3. It is theoretically possible that abnormal oscillations that survive the interictal epileptiform discharge (IED) might contribute to IED-related transient neurological and cognitive deficit symptoms lasting beyond the duration of the IEDs. In this study we were the first to verify the "delayed effect" of IEDs in large neuronal populations, and we developed a method to quantitatively assess and localize IED-related dysfunctions.

Overall, we testified that LORETA is an appropriate method to investigate issues of neurophysiological and clinical importance with high accuracy. Our findings are of methodological and heuristic importance concerning forthcoming investigations in the field of epilepsy.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozások

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology* 1997;37:20-27.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:160-174.

Anderer P, Klösch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J, Barbanj MJ, Rappelsberger P, Saletu B. Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* 2001;103:581-592.

Anderer P, Saletu B, Saletu-Zyhlarz G, Gruber D, Metka M, Huber J, Pascual-Marqui RD. Brain regions activated during an auditory discrimination task in insomniac postmenopausal patients before and after hormone replacement therapy: Low-resolution brain electromagnetic tomography applied to event-related potentials. *Neuropsychobiol* 2004;49:134-153.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage* 2004;22:57-67.

Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, Veneselli E, De Negri M. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:407-412.

Beleza P, Bilgin O, Noachtar S. Interictal rhythmical midline theta differentiates frontal from temporal lobe epilepsies. *Epilepsia* 2009;50:550-555.

Bland BH. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Progr Neurobiol* 1986;26:1-54.

Bocquillon P, Dujardin K, Betrouni N, Phalempin V, Houdayer E, Bourriez JL, Derambure P, Szurhaj W. Attention impairment in temporal lobe epilepsy: A neurophysiological approach via analysis of the P300 wave. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2267-2277.

Bradford HF. Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog Neurobiol*. 1995;47:477-511.

Braga NI, Manzano GM, Nóbrega JA. Quantitative analysis of EEG background activity in patients with rolandic spikes. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1643-1645.

Braitenberg V. Cortical architectonics: general and areal. In: Brazier MAB, Petsche H.(eds.), *Architectonics of the cerebral cortex*. Raven Press, New York, 1978.

Brodmann K. Beitrage zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen. *J Psychol Neurol* 1908;10:231-246.

Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926-1929.

Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 2011;55:8-23.

Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21: 43-55.

Chagnac-Amitai Y, Connors BW. Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition. *J Neurophysiol* 1989;61:747-758.

Clemens B. Amplitúdómapping. *Ideggyógyászati Szemle* 2000;53:315-326.

Clemens B, Ménes A, Piros P, Bessenyei M, Altmann A, Jerney J, Kollár K, Rosdy B, Rózsavölgyi M, Steinecker K, Hollódy K. Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. *Epilepsy Res* 2006;70:190-199.

Clemens B, Bessenyei M, Piros P, Toth M, Seress L, Kondakor I. Characteristic distribution of interictal brain electrical activity in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2007a;48:941-949.

Clemens B, Bessenyei M, Toth M, Kondakor I. Valproate selectively reduces EEG activity in anterior parts of the cortex in patients with idiopathic generalized epilepsy. A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res* 2007b;75:186-191.

Clemens B, Bánk J, Piros P, Bessenyei M, Veto S, Tóth M, Kondakor I. Three-dimensional localization of abnormal EEG activity in migraine: a low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study of migraine patients in the pain-free interval. *Brain Topogr* 2008;21:36-42.

Clemens B, Piros P, Bessenyei M, Toth M, Hollody K, Kondakor I. Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: A low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res* 2008;81:204-210.

Connemann BJ, Mann K, Pascual-Marqui RD, Roschke J. Limbic activity in slow wave sleep in a healthy subject with alpha-delta sleep. *Psychiatry Res* 2001;107:165-171.

Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex fourier series. *Mathematics of Computation* 1965;19:297–301.

de Curtis M, Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol* 2001;63:541-567.

de Tommaso M, Difruscolo O, Sciruicchio V, Specchio N, Livrea P. Abnormalities of the contingent negative variation in Huntington's disease: Correlations with clinical features. *J Neurol Sci* 2007;254:84-89.

Diaz GF, Virués T, San Martín M, Ruiz M, Galán L, Paz L, Valdés P. Generalized qEEG background abnormalities in localized symptomatic epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998;106:501-507.

Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund L, Julin P, Linden DE, Maurer K, Winblad B, Nordberg A. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1817-1824.

Dietsch G. Fourier-analyse von elektrencephalogrammen des menschen. *Pfluger Archiv Physiologie* 1932; 230:106–112.

Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol* 1984;1:83-101.

Ferri R, Bruni O, Miano S, Terzano MG. Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Medicine* 2005;6:29-36.

Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 1985;2:327-354.

Halász P. *Epilepsziás tünetegyüttesek*. Springer, Budapest 1997.

Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions. Technical Report TTK-F-A559, Helsinki University of Technology, 1984.

Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain—minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994;32:35-42.

Helmholtz H. Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann Phys Chem* 1853;89:211–233, 353–357.

Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia* 2004;45:1568-1579.

ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.

ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.

Jackson JH. Lectures on the Diagnosis of Epilepsy. *Br Med J*. 1879;1:33-36.

Janz D. Pitfalls in the diagnosis of grand mal on awakening. In: Wolf P.(ed.), *Epileptic seizures and syndromes*. John Libbey Publishing Ltd., 1994.

Jasper HH. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958;10:371-375.

Jaušovec N, Jaušovec K. Differences in EEG current density related to intelligence. *Cognitive Brain Res* 2001;12:55-60.

Jaušovec N, Jaušovec K. Personality, gender and brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 2007;66:215-224.

John ER, Prichep L, Ahn H, Easton P, Fridman J, Kaye H. Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Prog Neurobiol* 1983;21:239-290.

John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988;239:162-169.

Kawasaki T, Tanaka S, Wang J, Hokama H, Hiramatsu K. Abnormalities of P300 cortical current density in unmedicated depressed patients revealed by LORETA analysis of event-related potentials. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:68-75.

Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Ito T, Takeuchi M, Kurachi M. Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2007;94:164-171.

Khateb A, Annoni JM, Landis T, Pegna AJ, Custodi MC, Fonteneau E, Morand SM, Michel CM. Spatio-temporal analysis of electric brain activity during semantic and phonological word processing. Spatio-temporal analysis of electric brain activity during semantic and phonological word processing. *Int J Psychophysiol* 1999;32:215-231.

Khateb A, Michel CM, Pegna AJ, Thut G, Landis T, Annoni JM. The time course of semantic category processing in the cerebral hemispheres: an electrophysiological study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001;10:251-264.

Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29:169-195.

Kostopoulos G. Neuronal sensitivity to GABA and glutamate in generalized epilepsy with spike and wave discharges. *Exp Neurol* 1986;92:20-36.

Kounios J, Smith RW, Yang W, Bachman P, D'Esposito M. Cognitive association formation in human memory revealed by spatiotemporal brain imaging. *Neuron* 2001;29:297-306.

Kozelka JW, Pedley TA. Beta and mu rhythms. *J. Clin. Neurophysiol* 1990;7:191-207.

Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, Landis T, Rosen I. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:414-422.

Lee EM, Shon YM, Jung KY, Lee SA, Yum MK, Lee IK, Kim JH, Park KJ, Kwon OY, Kang JK. Low resolution electromagnetic tomography analysis of ictal EEG patterns in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1797-1805.

Lee HK, Park DH, Shin HS, Hong SC. Comparison of low resolution electromagnetic tomography imaging between subjects with mild and severe obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study. *Psychiatry Investig* 2008;5:45-51.

Lennox WG. *Epilepsy and related disorders*. Little, Brown and Co, Boston, 1960.

Liu RS, Lemieux L, Bell GS, Hammers A, Sisodiya SM, Bartlett PA, Shorvon SD, Sander JW, Duncan JS. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53:312-324.

Llinás RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function. *Science* 1988;242:1654-1664.

Lopes da Silva F. Pharmacology-EEG: from cellular to network level. EEG spectral power as a biomarker for GABAergic inhibition and its role in the assessment of AEDs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 (Suppl. D): 3.

Lubar JF, Congedo M, Askew JH. Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2003; 49: 175-185.

Lui S, Ouyang L, Chen Q, Huang X, Tang H, Chen H, Zhou D, Kemp GJ, Gong Q. Differential interictal activity of the precuneus/posterior cingulate cortex revealed by resting state functional MRI at 3T in generalized vs. partial seizure. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1214-1220.

Lüders HO, Awad I. Conceptual considerations. In: Lüders HO. (ed.) *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press;1991, p. 51- 62.

Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmüller C, Kleitz C, Metz-Lutz MN, Hirsch E, Marescaux C. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57:1071-1079.

- Maurer U, Brem S, Bucher K, Kranz F, Benz R, Steinhausen HC, Brandeis D. Impaired tuning of a fast occipito-temporal response for print in dyslexic children learning to read. *Brain* 2007;130:3200-3210.
- McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815-846.
- Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci* 1999;21:182-190.
- Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2195–2222.
- Miltner W, Braun C, Johnson RE, Rutchkin ADS. A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:295–310.
- Miyauchi T, Endo K, Yamaguchi T, Hagimoto H. Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. *Epilepsia* 1991;32:870- 881.
- Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *NeuroImage* 2008;41:985-997.
- Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16:225-238.
- Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller HJ, Juckel G, Hegerl U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *NeuroImage* 2004;22:83-94.
- Nunez PL. Quantitative states of neocortex. In: Nunez PL.(ed.) *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*, Oxford University Press, 1995.

Nuwer MR. Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1988;5:1–43.

Nuwer MR, Lehmann D, Lopes da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol* 1994;91:1-5.

Ogawa K, Nittono H, Hori T. Brain potentials before and after rapid eye movements: an electrophysiological approach to dreaming in REM sleep. *Sleep* 2005;28:1077-1082.

Pae JS, Kwon JS, Youn T, Park HJ, Kim MS, Lee B, Park KS. LORETA imaging of P300 in schizophrenia with individual MRI and 128-channel EEG. *NeuroImage* 2003;20:1552-1560.

Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP. *The epilepsies. Seizures, syndromes, and management*. Bladon Medical Publishing, 2005.

Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Second Edition. Springer, 2010.

Papageorgiou CC, Sfagos C, Kosma KK, Kontoangelos KA, Triantafyllou N, Vassilopoulos D, Rabavilas AD, Soldatos CR. Changes in LORETA and conventional patterns of P600 after steroid treatment in multiple sclerosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:234-241.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;90:169-179.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002a;24 Suppl C:91-95.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation. *Jap J Clin Neurophysiol* 2002b;30:81-94.

Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002c;24 Suppl D:5-12.

Pascual-Marqui RD. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: Exact, Zero Error Localization,” arXiv:0710.3341 [math-ph], October 17, 2007, <http://arxiv.org/abs/0710.3341>

Pascual-Marqui RD. Theory of the EEG Inverse Problem. In: Tong S, Thakor NV (eds.). *Quantitative EEG Analysis: Methods and Clinical Applications*. Boston: Artech House, 2009.

Pfersmann D, Saletu B, Semlitsch HV, Anderer P, Dietrich HA. Klinische und EEG/ERP Brain-mapping-Studien mit Vigabatrin bei therapieresistenten Epileptikern. *Wien Med Wschr* 1993;143:119-128.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1842-1857.

Pizzagalli D, Lehmann D, Koenig T, Regard M, Pascual-Marqui RD. Face-elicited ERPs and affective attitude: brain electric microstate and tomography analyses. *Clin Neurophysiol* 2000;111:521-531.

Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, Chung MK, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Benca RM, Davidson RJ. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Mol Psychiatry* 2004;9:393-405.

Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol* 1967;16:194-202.

Pritchard WS, Duke DW. Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis. *Int J Neurosci* 1992;67:31-80.

Pritchard WS, Duke DW. Measuring "chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. *Brain Cogn* 1995;27:353-397.

Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM, Ohlmeier MD. Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett* 2007;419:236-241.

Rajna P. *Epilepszia*. Springer Hungarica, Budapest, 1996.

Rajna P. EEG-frekvencia-elemzés. *Ideggyógyászati Szemle* 2000;53:293-303.

Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, Ferreri F, Frisoni G, Chiovenda P, Miniussi C, Parisi L, Tombini M, Vecchio F, Babiloni C. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 2006;143:793-803.

Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Zeitlhofer J, Saletu B. Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography (ERP-LORETA) suggests decreased energetic resources for cognitive processing in narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1782-1794.

Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Saletu B, Zeitlhofer J. Modafinil improves information processing speed and increases energetic resources for orientation of attention in narcoleptics: Double-blind, placebo-controlled ERP studies with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Sleep Medicine* 2009;10:850-858.

Sander JWAS, Sillanpaa M. Natural history and prognosis. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J, Pedley TA. (eds.) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.

Schevon CA, Capell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, Mckahn Jr.G, Weiner H, Doyle W, Kuzniecky R, Devinsky O, Gilliam F. Cortical abnormalities in epilepsy as revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage* 2007;35:140-148.

Schulte W. Die Anfallsprovozierende Wirkung ungewohnter Schlafentzug. *Münch Med Wschr* 1944;91:7.

Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Ives J, Delavelle J, Golay X, Haenggeli CA, de Tribolet N, Landis T. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:508-512.

Sgouros S, Seri S, Natarajan K. The clinical value of electroencephalogram/magnetic resonance imaging co-registration and three-dimensional reconstruction in the surgical treatment of epileptogenic lesions. *Child's Nerv Syst* 2001;17:139-144.

Shewmon DA, Erwin RJ. Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow wave. *Ann. Neurol* 1988; 23:131-137.

Stead M, Bower M, Brinkmann BH, Lee K, Marsh WR, Meyer FB, Litt B, Van Gompel J, Worrell GA. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain* 2010;133:2789-2797.

Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Report of IFCN committee on basic mechanisms - basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76: 481-508.

Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroImage* 2006;31:721-731.

Stern Y, Neufeld MY, Kipervasser S, Zilberstein A, Fried I, Teicher M, Adi-Japha E. Source localization of temporal lobe epilepsy using PCA -LORETA analysis on ictal EEG recordings. *J Clin Neurophysiol* 2009;26:109-116.

Szava S, Valdes P, Biscay R, Galan L, Bosch J, Clark I, Jimenez JC. High resolution quantitative EEG analysis. *Brain Topogr* 1994;6:211-219.

Szelenberger W, Niemcewicz S. Event-related current density in primary insomnia. *Acta Neurobiol Exp* 2001;61:299-308.

Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: Three-Dimensional Proportional System. Stuttgart: Georg Thieme; 1988.

Tanaka H, Harada M, Arai M, Hirata K. Cognitive dysfunction in cortical cerebellar atrophy correlates with impairment of the inhibitory system. *Neuropsychobiol* 2003;47: 206-211.

Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:96-100.

Tei S, Faber PL, Lehmann D, Tsujiuchi T, Kumano H, Pascual-Marqui RD, Gianotti LR, Kochi K. Meditators and non-meditators: EEG source imaging during resting. *Brain Topography* 2009;22:158-165.

Thakor NV, Tong S. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng* 2004;6:453-495.

Thatcher RW, North D, Biver C. Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. *Clin EEG Neurosci* 2005;36:116-122.

Thut G, Hauert CA, Morand S, Seeck M, Landis T, Michel C. Evidence for interhemispheric motor-level transfer in a simple reaction time task: an EEG study. *Exp Brain Res* 1999;128:256-261.

Thut G, Hauert C, Viviani P, Morand S, Spinelli L, Blanke O, Landis T, Michel C. Internally driven vs. externally cued movement selection: a study on the timing of brain activity. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000;9:261-269.

Tóth M, Kiss A, Kosztolanyi P, Kondakor I. Diurnal alterations of brain electrical activity in healthy adults: a LORETA study. *Brain Topogr* 2007;20:63-76.

Urrestarazu E, Jirsch JD, LeVan P, Hall J, Avoli M, Dubeau F, Gotman J. High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia* 2006;47:1465-1476.

van Gelder NM, Siatitsas I, Ménini C, Gloor P. Feline generalized penicillin epilepsy: changes of glutamic acid and taurine parallel the progressive increase in excitability of the cortex. *Epilepsia* 1983;24:200-213.

Vitacco D, Brandeis D, Pascual-Marqui R, Martin E. Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp* 2002;17:4-12.

Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. The cortical generators of P3a and P3b: A LORETA study. *Brain Research Bulletin* 2007;73:220-230.

Wackermann J. Towards a quantitative characterisation of functional states of the brain: from the non-linear methodology to the global linear description. *Int J Psychophysiol* 1999;34:65-80.

Wang J, Hiramatsu KI, Hokama H, Miyazato H, Ogura C. Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording. *Int J Psychophysiol* 2003;47:243-253.

Winterer G, Mulert C, Mientus S, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Herrmann WM. P300 and LORETA: Comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topography* 2001;13:299-313.

Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brien TJ. Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topography* 2000;12:273-282.

Zhang Y, Feutl S, Hauser U, Richter-Witte C, Schmorl P, Emrich HM, Dietrich DE. Clinical correlates of word recognition memory in obsessive-compulsive disorder: An event-related potential study. *Psychiatry Res* 2008;162: 262-272.

Zhou JL, Lenck-Santini PP, Zhao Q, Holmes GL. Effect of interictal spikes in single-cell firing patterns in the hippocampus. *Epilepsia* 2007;48:720-731.

Zumsteg D, Wennberg RA, Treyer V, Buck A, Wieser HG. H215O or 13NH3 PET and electromagnetic tomography (LORETA) during partial status epilepticus. *Neurology* 2005a; 65:1657-1660.

Zumsteg D, Friedman A, Wennberg RA, Wieser HG. Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: Correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin Neurophysiol* 2005b;116:2810-2818.

Zumsteg D, Friedman A, Wieser HG, Wennberg RA. Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: Correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2615-2626.

Iktatószám: DEENKÉTK /12/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Dr. Puskás Szilvia

Neptun kód: G72ILR

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Puskás, S.**, Bessenyei, M., Fekete, I., Hollódy, K., Clemens, B.: Quantitative EEG abnormalities in persons with "pure" epileptic predisposition without epilepsy: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study.
Epilepsy Res. 91 (1), 94-100, 2010.
IF:2.479 (2009)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.07.001>
2. Clemens, B., Bessenyei, M., Fekete, I., **Puskás, S.**, Kondákor, I., Tóth, M., Hollódy, K.: Theta EEG source localization using LORETA in partial epilepsy patients with and without medication?
Clin. Neurophysiol. 121 (6), 848-858, 2010.
IF:3.122 (2009)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.020>
3. Clemens, B., Piros, P., Bessenyei, M., Varga, E., **Puskás, S.**, Fekete, I.: The electrophysiological "delayed effect" of focal interictal epileptiform discharges: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study.
Epilepsy Res. 85 (2-3), 270-278, 2009.
IF:2.479
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.022>

A DEENK Kenézy Elettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.01.20



10. TÁRGYSZAVAK – KEY WORDS

EEG, epilepszia, kvantitatív EEG, forráslokalizáció, LORETA, epilepsziás készség, theta aktivitás

EEG, epilepsy, quantitative EEG, source localization, LORETA, epileptic predisposition, theta activity

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Fekete István Professzor Úrnak, hogy a DEOEC Neurológiai Klinika EEG laborjában 3 éven keresztül klinikai, tudományos és oktató munkát végezhettem, valamint köszönöm a kutatómunkámhoz nyújtott értékes szakmai és személyes segítségét, támogatását.

Szívből jövő hálával és köszönettel tartozom Clemens Béla Tanár Úrnak, aki megismertette és megszerettette velem az elektroencefalográfia és az epileptológia szépségét, és akinek segítése, tudása és türelme nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Köszönöm Csiba László Professzor Úrnak, hogy a Neurológiai Klinikán végezhettem a munkámat.

Köszöneti illeti Dr. Hollódy Katalint, Dr. Kondákor Istvánt, Dr. Bessenyei Mónikát, Dr. Piros Pálmát, Dr. Varga Editet és Dr. Tóth Mártont a közlemények elkészítéséhez nyújtott pótolhatatlan segítségükért.

Hálás vagyok asszisztenseink – Nagy Gyuláné Kata, Papp Béláné Erzsébet, Egriné Szilágyi Nóra, Oláh Katalin és Polgáriné Makai Tünde - precíz és pontos munkájáért a kiváló minőségű regisztrátumok elkészítésében.

Szívből köszönöm drága szüleimnek, testvéremnek és barátaimnak, hogy mindig mindenben támogattak.

A disszertációban szereplő vizsgálatok az ETT 238/2006. kutatási pályázat támogatásával készültek.