

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

# **Az epilepsziák kezelése és az agyi hálózatok**

Dr. Dömötör Johanna

Témavezető: Dr. Clemens Béla, PhD



DEBRECENI EGYETEM  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2021.

## **Az epilepsziák kezelése és az agyi hálózatok**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Dömötör Johanna

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolájában

Témavezető: Dr. Clemens Béla, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Kondákor István, PhD  
Dr. Nagy Ferenc, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Dr. Kondákor István, PhD  
Dr. Nagy Ferenc, PhD  
Dr. Szok Délia, PhD,  
Dr. Rosdy Beáta, PhD

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2022. április 6. 14 óra.

A nyilvánosságot online biztosítjuk.

Amennyiben részt kíván venni a vitán, jelezze a [johi1111@gmail.com](mailto:johi1111@gmail.com) e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2022. április 5.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a vitához csatlakozni.

# 1. BEVEZETÉS

Az epilepszia-betegség legszűkebb értelemben a spontán epilepsziás rohamokat jelenti. Előfordulási gyakorisága a teljes populációban 0,5-1%, de a fogalom minden szempontból indokolt kiterjesztése („seizure disorders”) ennél jóval nagyobb arányszámot jelent. Az epilepszia-betegség minden életkorban és minden (biológiai, pszichológiai, szociális) dimenzióban rontja az életminőséget, emellett az egészségügyi kiadások jelentős tétele. Mindez szemlélteti és indokolja az experimentális és klinikai epilepszia-kutatás fontosságát. Sajnos az epilepszia hagyományos szemlélete (ami alatt a betegség eddig tisztázott idegéletteni alapjait és az erre épülő terápiás elképzeléseket értjük) behatárolja a kutatást és klinikai alkalmazás lehetőségeit. Ami a gyógyszeres kezelést illeti, megelőző és oki kezelés nem létezik, de még a tüneti (rohamgátló) kezelés is csak a betegek kb. 65-70 %-ában eredményez rohammentességet. Mára egyértelmű lett, hogy ugrásszerű, minőségi változás aligha lehetséges az idegéletteni és farmakológiai ismeretek széles körű átgondolása és új fejlődési irányok kijelölése nélkül. Az epilepszia kutatásában szemléletváltást jelent az ún. „hálózati szemlélet” alkalmazása. Ez nem epilepszia-specifikus idegéletteni elképzelés, hanem átfogó koncepció, a rendszerbiológia (Systems Biology) elveinek alkalmazása az idegrendszeri betegségek, ezen belül az epilepsziák terén. E tanítás szerint az agyi működések és teljesítmények nem „központ”-okban, hanem különféle léptékű (méretű, komplexitású) hálózatokban jönnek létre, ahol a kisebb méretekben leírt törvényszerűségek nem feltétlenül érvényesek a nagyobb méret és bonyolultság szintjén. Értekezésem tárgya - a hagyományos és „hálózati” alapismeretek rövid összefoglalása után - a „hálózati szemlélet” alkalmazása az epilepsziák gyógyszeres kezelése terén.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

### **2.1. Az értekezés célja I. (gócos epilepsziák körében)**

Retrospektív vizsgálatban elemeztük, hogy a klinikai-biológiai tényezők hogyan befolyásolják fokális (gócos) epilepsziában a nagy léptékű interiktális agyi hálózat dinamikáját, amit ebben a nagyságrendben „**konnektivitás**” névvel illetünk. Különös tekintettel voltunk a gyógyszeres kezeléssel összefüggő hálózati változásokra, de egyéb tényezők hatására is kiterjedt a vizsgálat, hogy összetett képet kapjunk a konnektivitási paramétereket meghatározó tényezőkről. Hipotézisünk arra a levezetésre épült, hogy ha minden agyi állapot hálózati működés eredménye, akkor szükségképpen különbség van a kezelt és kezeletlen állapotra jellemző hálózati állapot között.

### **2.2. Az értekezés célja II. (generalizált epilepsziák körében)**

Prospektív-önkontrollós vizsgálatban elemeztük idiopátiás generalizált epilepsziás betegekben kezeletlen és kezelt állapotban, a közepes léptékű agyi hálózat dinamikáját, melynek neve „**szinkronizáció**” ebben a nagyságrendben. Hipotézisünk szerint a sikeres kezelés (reszponder beteg, rohammentesség) az 0,5-8,0 Hz intervallumban mért EEG szinkronizáció csökkenésével, a sikertelen kezelés (nonreszponder beteg, perzisztáló rohamok) az EEG-rendellenesség fennmaradásával jár. Más megfogalmazásban: feltettük, hogy a gyógyszerhatás által előidézett szinkronizáció-csökkenés a sikeres kezelés prediktív biomarkere.

### 3. BETEGEK

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kenézy Gyula Campus, Neurológiai Osztályán (azelőtt Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály) 1981 óta működő Epilepszia Szakrendelésen gondozott betegek adatait saját fejlesztésű, strukturált adatbázisban (Epi-Stat) rögzítjük. Az adatbázis magában foglalja a betegek minden klinikai és műszeres (EEG, MRI, egyéb) adatát, amely az első megjelenés óta a követés során keletkezett. Az adatbázis lehetőséget nyújt retrospektív és prospektív vizsgálatok végzésére.

#### 3.1. Fokális epilepsziás (FE) betegek agyi hálózata és a hálózatot befolyásoló tényezők hatásának retrospektív vizsgálata

E munkába a 2008. és 2016. között nyilvántartásba vett kriptogén vagy szimptomás fokális epilepsziás betegeket válogattuk be, akiknek betegsége a 4. életévben vagy az után kezdődött, nem volt a vizsgálatot potenciálisan befolyásoló körülmény, (pl. komorbiditás) és az EEG felvétel kvantitatív elemzésre alkalmas volt. 232 beteget találtunk alkalmasnak a vizsgálat céljára. Az egészséges kontrol csoport 77 főből állt. Faktor-analízis céljából hat faktort jelöltünk meg, amelyekről idegéletani megfontolások alapján úgy ítéltük meg, hogy hatással lehetnek a konnektivitási paraméterekre:

- **etiológia:** kriptogén vagy szimptomás;
- **családi anamézis:** epilepsziás rohamokra nézve pozitív vagy negatív;
- **a betegség kezdete:** életkori csoportok szerint: 4-10 év, 11–20 év, 21–93 év;
- **rohamtípus:** kizárólag parciális rohamok (PS), parciális és szekunder generalizált rohamok (PSSG), kizárólag szekunder generalizált rohamok (SG);
- **időtartam:** az első roham és az elemzésre került EEG készítése között eltelt évek száma. Csoportok: <1 év, 1-10 év, 11-20 év, > 20 év;
- **kezelés:** kezelt, nem kezelt

### **3.2. Idiopátiás generalizált epilepsziás (IGE) betegek kezelésre adott válaszánaak vizsgálata**

A prospektív vizsgálatba gyógyszermentes, idiopátiás, gyermekkori vagy fiatalkori absence epilepsziás (AE) és juvenilis mioklónus epilepsziás (JME) betegek kerültek. A diagnózis mellett a gyógyszermentes állapot, agyi működést potenciálisan befolyásoló körülmény hiánya és kvantitatív elemzésre alkalmas EEG felvétel volt beválogatási kritérium. Összesen 40 beteget vontunk be a vizsgálatba, de végül 31 beteg adatait tudtuk elemezni. Minden beteg esetében két EEG vizsgálat készült, az első (EEG1) gyógyszermentes állapotban, a második (EEG2) kezelt állapotban az első vizit után 6 hónappal, amikor már megállapítható volt a terápiás hatás vagy annak hiánya. Ekkor a betegeket rohammentes (reszponder) és nem rohammentes (nonreszponder) csoportok egyikébe soroltuk.

## **4. VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK**

### **4.1. EEG felvétel, epoch válogatás**

Az EEG felvétel készítése és a vizsgált szakaszok (epoch) válogatása mindkét vizsgálatban azonos módon történt, beleértve a betegek és egészséges kontrol személyek vizsgálatát.

Az EEG felvételeket kórházunk EEG laboratóriumában, standard körülmények között, szakképzett neurofiziológiai asszisztensek készítették Micromed Brain Quick digitális EEG-készülékkel. A vizsgálat fekvő testhelyzetben, csukott szemek mellett, éber-relaxált állapotban történt és 25-30 percig tartott. Az elektródok a nemzetközi 10-20 rendszer szerint kerültek felhelyezésre. A 21 csatornás elvezetés fizikai közös referencia ellenében történt, de az elemzést kapcsoltfűl-referencia ellen újra számolt értékekből végeztük. A mintavételi gyakoriság 256/másodperc volt. Kvantitatív EEG elemzésre minden felvételtől 90, egyenként 2 másodperces szakaszt (epoch) válogattunk ki, az alábbi kritériumok szerint:

1. Éber állapotnak megfelelő, hátsó területi amplitúdó-maximumú alfa-aktivitás,
2. Epileptiform potenciálok és egyéb tranziens hullámformák, valamint műtermékek hiánya,
3. Az éberségi szint ingadozására utaló jelenségek hiánya.

Az előkészítés e szakaszát a NeuroGuide Version 2.8 szoftver segítségével végeztük.

## 4.2. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA).

A generalizált epilepsziák körében végzett kvantitatív EEG elemzés a szinkronizációra irányult, és LORETA szoftver segítségével történt. A LORETA módszer a skalpon mért potenciálmező feszültség-értékeiből indul ki, és neuroanatómiai-élettani ismeretek valamint egy matematikai feltétel („smoothness assumption”) segítségével megállapítja az agykérgi EEG-generátorok által előállított transzmembrán áramok („LORETA aktivitás”, fizikailag áramforrás-sűrűség, current source density, CSD, Amper/m<sup>2</sup>) mennyiségét az agykéregben, amelyet 2394 voxelre bont. A CSD értékek voxelenként, színskódolt formában jelennek meg egy standard agyi templáton. A LORETA módszer a mintavételi gyakoriság által megengedett, tetszés szerinti frekvencia-tartományban használható. Az adatok Excel formátumú fájlba menthetők és további feldolgozásra alkalmasak.

Generalizált epilepsziák körében végzett vizsgálatunkban minden EEG mintában átlagos LORETA aktivitást számoltunk az összes voxelre a 0,5-8,0 Hz frekvencia-tartományban. Ezáltal egyetlen értéket kaptunk a kezeletlen, és egy másikat a kezelt állapotot jelző szinkronizációra.

## 4.3. LORETA Source Correlation (LSC)

A gócos epilepsziák hálózatának vizsgálatában a LORETA Source Correlation (LSC) módszert alkalmaztuk, mely LORETA értékekből indul ki. Az egyes voxelekben mért LORETA aktivitást a szoftver nagyobb agykérgi egységekbe (ROI, region of interest) vonja össze átlagolás útján. Egy ROI területe egy nagyobb, vagy 2-3 kisebb agykérgi tekervénynek felel meg. Féltekéntként 23 ROI-ban számítottunk CSD értéket, 256/másodperc mintavételi gyakorisággal, 1 Hz sávszélességű ún. keskeny sávokban (very narrow band, VNB), 1 és 25 Hz között. Ezáltal egy-egy ún. idősor jött létre az összes ROI-ra nézve az említett frekvenciák mindegyikén. Az elemzés következő lépése Pearson korrelációs koefficiens („r”) számítása volt az egy féltekéhez tartozó ROI-k között, az említett 25 frekvencián külön-külön, ami összesen  $[(23 \times 23) - 1] \times 25$  „r” értéket eredményezett egy féltekére nézve. Az így nyert értékek az ún. intrahemiszfériális, kortiko-kortikális EEG funkcionális konnektivitás (EEGfC) mutatói, amelyeket életkorhoz illesztett, Z-transzformált értékekké alakítottunk és ezekkel számoltunk tovább.



## 5. STATISZTIKAI ELJÁRÁSOK

**5.1.** A gócos epilepsziák konnektivitásának elemzésében először tájékozódó jellegű, globális összehasonlítást végeztünk a teljes betegcsoport és a kontrol csoport között. A féltekénkénti 506 topográfiai kapcsolat, a két félteke és a 25 frekvenciasáv 25300 Student-féle t-teszt elvégzését jelentette, majd a statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbségeket FDR (false discovery rate) korrekcióval emeltük ki.

A faktor-analízis variancia-analízisre (ANOVA) és post-hoc Tukey tesztekre épült. Az így nyert adatokkal 15 SPN-t (statistical parametric network) képeztük. A statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbségek kiemelésére FDR (false discovery rate) alapú küszöb-meghatározást alkalmaztunk.

**5.2.** A generalizált epilepsziákra irányuló vizsgálatban összefüggést kerestünk a kezelés eredménye (reszponder vagy nonreszponder állapot) és az átlagolt LORETA aktivitás jelentette szinkronizáció változása (csökkent vagy nem csökkent) között. A kontingencia-táblázatba foglalt eredményeket a Fisher-féle egzakt teszt segítségével elemeztük.

## **6. EREDMÉNYEK**

### **6.1. FE betegek agyi hálózata és az azt befolyásoló tényezők vizsgálata**

#### **6.1.1. A teljes FE csoport és az NC csoport összehasonlítása**

A FE csoportban a kontrollokhöz képest fokozott konnektivitást találtunk a 3-7 Hz közötti frekvenciákon, mely 6 Hz-en volt a legmarkánsabb. Térbeli eloszlást tekintve a kóros hálózat túlnyomóan frontális, temporalis és lateralis parietalis ROI-k között jött létre. 11 Hz-en csökkent konnektivitás mutatkozott a FE csoportban az NC csoporthoz képest több hátsó területi ROI között (cuneus, a három lateralis temporalis és a lateralis parietalis ROI)

#### **6.1.2. A faktor-analízis eredménye**

Négy faktornak (etiológia, rohamtípus, a betegség időtartama, kezelés) volt független, statisztikailag szignifikáns hatása a konnektivitási paraméterekre. Két faktor (a családi halmozódás és a betegség kezdete) nem befolyásolta a hálózatot statisztikailag kimutatható mértékben.

##### **6.1.2.1. Etiológia**

Szimptómás FE betegek csoportjában csökkent konnektivitás mutatkozott a kriptogén FE csoporthoz viszonyítva 11-13 Hz-en a frontális, temporalis és parietalis ROI-k között mindkét féltekében. 15 Hz frekvencián a temporalis és parietalis ROI-k között alakult ki csökkent konnektivitás a szimptómás epilepszia csoportban.

##### **6.1.2.2. Rohamtípus**

Az SG csoportban fokozott konnektivitás mutatkozott a PS és PSSG betegcsoporthoz képest 10 és 11 Hz frekvencián, bilaterálisan, bal féltekei túlsúllyal a frontális, a centralis, a temporalis és az elülső parietalis területeken. Ezzel csaknem megegyező különbség jelentkezett, szintén 10-11 Hz frekvencián, a SG-PSSG összehasonlításban is.

### **6.1.2.3. A betegség időtartama**

A csoport-összehasonlítások során statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk 6 és 7 Hz frekvencián. A nagyobb konnektivitás minden összehasonlításban a hosszabb betegségtartamhoz társult. A legnagyobb különbség a legrövidebb és leghosszabb időtartammal jellemzett csoport között jelentkezett a frontális, centralis és parietalis kapcsolatokban. Összességében, egyenes arányosság állt fenn a konnektivitás fokozódása és a betegség időtartama között, kivéve az occipitalis régiót, ahol nem volt különbség a csoportok között. A konnektivitás csökkenését találtunk 11-18 Hz között, ami szintén a két szélső helyzetű csoport között volt legkifejezettebb.

### **6.1.2.4. Kezelés**

A kezeletlen betegcsoportban csökkent konnektivitást találtunk a kezelt csoporthoz képest 5-7 Hz frekvencián. A különbség topográfiailag legkiterjedtebb 6 Hz-en volt, ahol valamennyi kapcsolatra kiterjedt. Túlkapcsoltság volt megfigyelhető a kezeletlen csoportban a kezelt csoporthoz képest 11 Hz-en a bal féltekében és 20 Hz-en bilaterálisan, a legtöbb kapcsolat érintettségével.

## **6.2. IGE betegek kezelésre adott válaszána vizsgálatá**

A gyógyszeres kezelés rohammentességet eredményezett 26 betegnél (reszponderek). Öt beteg (3 AE, 2 JME) nonreszpondernek bizonyult. Egy (a 42. beteg) kivételével minden reszponder beteg átlagos CSD értéke kisebb volt kezelt, mint kezeletlen állapotban. Ezzel szemben mind az öt nonreszponder beteg átlagos CSD értéke magasabb volt kezelt, mint kezeletlen állapotban. Statisztikailag szignifikáns kapcsolat mutatkozott a kedvező klinikai kimenetel és CSD csökkenés, valamint a kedvezőtlen kimenetel és a CSD növekedés között

## **7. MEGBESZÉLÉS**

### **7.1. Konnektivitás és az azt meghatározó tényezők a FE csoportban**

#### **7.1.1. FE-NC globális konnektivitási különbségek**

Munkánk az első vizsgálat, melyben FE betegek EEG funkcionális konnektivitásának elemzése topográfiai szempontok szerint és keskeny frekvenciasávokban történt. Az utóbbi szempontjából kiemelendő, hogy a hagyományos, széles sávú elemzéshez képest valósághűbb eredményeket kaptunk, hiszen az agy természetes oszcillációi 1-2 Hz sáv szélességben zajlanak. Munkánkban egy vagy két VNB-t szelektíven érintő beteg-kontrol különbségeket is találtunk, amivel igazoltuk az említett tétel érvényességét a humán, EEG-alapú konnektivitás területén.

A jelenlegi elképzelés szerint a minden szempontból heterogén FE betegek hálózata nem mutat közös mintát, mert az a betegek mindegyikében individuális módon formálódik. Ezzel szemben a vizsgált betegcsoport minden tekintetben nagy változatossága ellenére közös mintázatokat fedezhetünk fel a hálózatban.

A theta sávban (legkifejezettebben 6 Hz frekvencián) jelentkező fokozott konnektivitás jellemző volt a FE csoportra, de kimutatták 259 neurológiai (epilepsziás és nem epilepsziás) beteg hálózati elemzése során is. A 6 Hz frekvencia talamo-kortikális ritmus, ugyanakkor a limbikus rendszer prominens ritmusa is. A két nagy rendszer működésének összehangolását szolgálja, ezért nem meglepő, hogy fokozott aktivitása tapasztalható különféle agyi kórállapotokban.

Szintén betegcsoportokon átívelő sajátság az alfa-konnektivitás csökkenése a hátsó területi ROI-k között. Elemzésünk ugyanennek a területnek csökkent belső konnektivitását mutatta ki a FE csoportban, és ugyanezt találták a fentebb említett 259 neurológiai betegben. Az eredmény összhangban van egy magasan szervezett agykérgi koordináló terület (az ún. „rich club region”) nagyfokú és nem etiológia-specifikus sérülékenységevel.

### **7.1.2. A FE hálózatot befolyásoló klinikai állapotok**

Az FE betegek agyi hálózatát befolyásoló tényezőket eddig nem vizsgálták. Az általunk vizsgált hat klinikai faktor közül négynek (etiológia, rohamtípus, a betegség időtartama, kezelés) volt független módosító hatása a konnektivitásra, kettőnek (családi halmozódás és a betegség kezdete) nem volt statisztikailag kimutatható befolyása.

A biológiailag különféle faktorok hatása kevés kitüntetett frekvencián mutatkozott meg. Négy faktor (etiológia, rohamtípus, időtartam, kezelés) érintette az ún. felső alfa sávot (10-13 Hz), kettő (időtartam, kezelés) a felső theta (6-7 Hz) tartományt. Az eredmény arra utal, hogy a hálózatot módosító tényezők elsősorban az agyi integrációban szerepet játszó theta és alfa frekvenciákon fejtik ki hatásukat.

#### **7.1.2.1. Etiológia**

A szimptómás betegcsoportban csökkent konnektivitást találtunk a felső alfa sávban, a kriptogén betegcsoporttal összehasonlítva. Az alfa az agykéreg nagy területeiben kimutatható integratív ritmus, ezért kézenfekvő, hogy a szimptómás FE csoportban (amelyet kimutatható nagyságrendű agyszerkezeti károsodás jellemez) nagyobb az alfa-konnektivitás csökkenése, mint kimutatható agyi kórfolyamatok hiányában, azaz a kriptogén FE csoportban. Közismert, hogy a legtöbb agyi kórfolyamat csökkenti az alfa-tevékenység szinkronizációját. Munkánk arra utal, hogy a hálózati szinten jelentkező alfa-konnektivitás is csökken.

#### **7.1.2.2. A betegség kezdete**

Az epileptogenezis hosszú folyamat, melynek során a normális agyi hálózat átalakul epilepsziás hálózattá. Feltettük, hogy a korai, fejlődő agyat érintő epileptogén inzultus komolyabb hálózati károsodást okoz, mint a későbbi életkorban elszenvedett behatás. Eredményeink nem támasztották alá ezt az elképzelést. Meg kell említeni azonban, hogy vizsgálatunkban a betegség kezdeteként az első, nem-provokált roham időpontját határoztuk meg. A valóságban az epileptogenezis és a hálózati átalakulás jóval az első roham megjelenése előtt kezdődik és a folyamat indulásának időpontja csak az esetek töredékében ismert.

### **7.1.2.3. Rohamtípus**

A fokális rohamok kezdeti időszakát kortiko-kortikális terjedés jellemzi, amit távolabbi területekre történő terjedés, végül esetenként ún. (szekunder) generalizáció követhet. Feltettük, hogy kis kérgi területben zajló, soha nem generalizálódó rohamok esetében a kortiko-kortikális konnektivitás mértéke kisebb, mint azon betegekben, akik rohamai esetenként vagy mindig generalizálódnak. Vizsgálatunkban igazoltuk az összefüggést a 10-11 Hz-en mért fokozott konnektivitás és a generalizációs hajlam között. Idegélettani szempontból kézenfekvőnek tűnik, hogy a fokozott kortiko-kortikális konnektivitás kedvez a fokális roham agykérgi területek közötti terjedésének és generalizációjának.

### **7.1.2.4. Az epilepszia időtartama**

Az epilepsziás működészavar tartós fennállása során az időtartammal arányos mértékű, kumulatív károsodást okoz az agy szerkezetében és működésében. Munkánkban hálózati szinten is igazoltuk az összefüggést a betegség időtartama és a diffúz (de az occipitalis vidéket megkímélő) fokozott konnektivitás között 6-7 Hz frekvencián. Ugyanez áll a csökkent konnektivitásra 12 Hz frekvencián.

### **7.1.2.5. Kezelés**

Eredményeink alátámasztották a hipotézist, mely szerint fokális epilepsziában különbség van a kezelt és kezeletlen állapotra jellemző konnektivitás között. Az értékelésnél figyelembe kell venni, hogy nem ugyanazon betegek kezeletlen és kezelt állapotát hasonlítottuk össze. Ugyanakkor csoport-szinten a „kezelt” csoport a rohamgyakoriság alapján mégis eredményesen kezeltnek mondható, mert a betegek nagy része rohammentes volt, vagy csak évi 1-2 rohama jelentkezett. A „kezelés” a konnektivitást befolyásoló, független faktornak bizonyult. A kezelt állapotot jellemző nagyobb konnektivitásra (5-7 Hz frekvencián) nincs kielégítő magyarázat. A konnektivitás csökkenése (11 Hz és 20 Hz frekvencián) a motoros kéreg EEG frekvenciáin (10 és 20 Hz) jelentkezik és úgy értelmezhető, mint a motoros kéreg és a többi részek kapcsolatának lazulása, ami összhangban van a gyógyszerek roham kiterjedését gátló hatásával. A gyakorlatban azt is kezelési eredménynek tekintjük, ha a SG rohamok száma csökken amellet, hogy a fokális rohamok vagy komolyabb rohammá nem fejlődő aurák továbbra is fennállnak.

## 7.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálat

Eredményeink alátámasztják a hipotézist, mely szerint generalizált epilepsziák körében összefüggés van a reszponder állapot és az 0,5-8,0 Hz globális EEG szinkronizáció csökkenése, valamint a nonreszponder állapot és a globális EEG szinkronizáció fennmaradása között. Ez a hatás tehát prediktív terápiás markerként értékelhető. Az eredmények a személyre szabott orvoslás és a prediktív, terápiás biomarker kérdését is érintik, amelyekre a XXI. században egyre nagyobb az igény. Munkánkban a terápiás hatás előrejelzése rövid időszakra vonatkozik, de irodalmi adatok szerint későbbiekre nézve is kiterjeszthető. Az eredmény alapján felvethető, hogy módszerünk kizárólag nagyrohamokkal járó IGE szindrómában illetve fokális és nem kategorizálható epilepsziákban is eredményes lehet, de ez csak további vizsgálatokkal dönthető el. Különösen nagy szükség van prediktív értékű adatokra ritka (például évi 1-3), de súlyos rohamokat elszenvedő betegek esetében, amikor hónapok vagy évek telhetnek el, míg a megfelelő gyógyszert megtaláljuk.

Vizsgálatunk további fontos tanulsága, hogy a parallel klinikai-EEG változás független volt az antiepileptikum típusától, a molekuláris-szubcelluláris hatásmechanizmustól. Ez összhangban van a farmako-EEG princípiummal (mely szerint a klinikai javulás az EEG abnormalitás mérséklődésével párhuzamos) illetve a központi idegrendszer farmakológiájára illesztett rendszerbiológiai tétellel. Utóbbi alatt azt értjük, hogy a magasabb szerveződési szinten (agyi hálózatok, szinkronizáció) észlelhető hatás nem vezethető le az alacsonyabb szinten kifejtett hatásból (molekuláris hatásmechanizmus). A kísérletes farmakológiában már van az elvet igazoló eredmény, emberben viszont elsőként mi igazoltuk, e munkában.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az epilepszia-kutatás eddigi eredményeinek megbecsüléssel és tisztelettel történő kezelése mellett sajnos az is megállapítható, hogy az idegélettani alapok és a gyógyszeres kezelés terén helyben járást is tapasztalunk. Különösen a gyógyszeres kezelés mutatói nem javulnak oly mértékben, ahogy azt reméltük a gyógyszerfejlesztésre fordított jelentős kiadások ismeretében. A kor követelménye, az egyénre szabott kezelés is csak korlátozott mértékben valósítható meg, mert minden beteg esetében jelentkezhet előre nem látható bizonytalanság a terápiás hatás és mellékhatások jelentkezése tekintetében. Úgy tűnik, az elakadás a (gyakran izolált) részekre irányuló gondolkodásra vezethető vissza. Új megközelítés az agy és az epilepszia tekintetében az ún. „hálózati szemlélet”, ami az agyi hálózatok tudományának és a rendszerbiológia (Systems Biology) elveinek együttes, központi idegrendszerre történő alkalmazásából áll elő. Epilepszia terén még kevés ilyen vizsgálat létezik, az eddigi eredmények mégis azt sugallják, hogy a hálózati szemlélet olyan eszköztár, ami előrelépést tehet lehetővé azokon a területeken, ahol a hagyományos módszerekkel nem jutunk tovább. A hálózati szemlélet lényege, hogy a kis, közepes és nagy agyi nagyságrendben zajló eseményeket nem az egyes részek elkülönült vizsgálatával célozzuk meg, hanem egészként (hálózat) kezeljük, beleértve a hálózat elemeit (agykérgi területek) és ezek anatómiai-élettani összeköttetéseit. Az össz-működést igen bonyolult matematikai eljárások segítségével vizsgáljuk. Értekezésemben EEG-alapú hálózati működést és mutatókat vizsgáltunk.

Gócos epilepsziás betegek csoportjára irányuló vizsgálatunkban feltártuk az interiktális, nagy léptékű hálózat jellemzőit, továbbá az azt befolyásoló klinikai tényezőket. A talált összefüggések idegélettanilag-klinikailag nagyrészt értelmezhetők és heuresztikus értékűek a további kutatási lehetőségeket illetően.

Generalizált epilepsziában összefüggést találtunk a klinikai kimenetel (rohamkontrol) és egy kvantitatív EEG-hálózati mutató között. Az összefüggés terápiás, prediktív biomarkerként értelmezhető és gyakorlati alkalmazásra készen áll.

Nem gondoljuk, hogy a hálózati kutatás cáfolná a régi eredményeket és használaton kívül helyezné a hálózat-előtti kor vizsgáló eljárásait. A különféle kutatási stratégiák és megoldások, a régi és új eredmények szintézise az út, amelyen előre léphetünk a betegség megértése és kezelése során.





**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/275/2020.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Dömötör Johanna  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10074265

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Clemens, B., **Dömötör, J.**, Emri, M., Puskás, S., Fekete, I.: Inter-ictal network of focal epilepsy and effects of clinical factors on network activity.  
*Clin. Neurophysiol.* 130 (2), 251-258, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.022>  
IF: 3.214
2. **Dömötör, J.**, Clemens, B., Puskás, S., Fekete, I.: Decrease of global current source density predicts successful treatment in absence and juvenile myoclonic epilepsies.  
*Epilepsy Res.* 133, 1-5, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.03.006>  
IF: 2.491

