

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

# Kvantitatív EEG vizsgálatok epilepsziás betegeken

Dr. Puskás Szilvia

Témavezető: Prof. Dr. Fekete István



DEBRECENI EGYETEM  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2011

## **Kvantitatív EEG vizsgálatok epilepsziás betegeken**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében  
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Puskás Szilvia

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolájában

Témavezető: Prof. Dr. Fekete István, kandidátus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Dr. Kisvárday Zoltán, az MTA doktora  
Dr. Fogarasi András, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2011. április 26. 10 óra 30 perc

Az értekezés bírálói:

Dr. Balogh Attila, kandidátus  
Prof. Dr. Járdánházy Tamás, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Dr. Kisvárday Zoltán, az MTA doktora  
Prof. Dr. Járdánházy Tamás, kandidátus  
Dr. Balogh Attila, kandidátus  
Dr. Fogarasi András, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2011. április 26. 14 óra, DEOEC I. sz. Belgyógyászati  
Klinika tanterem

## 1. BEVEZETÉS

Az elektroencefalográfia (EEG) az agyi folyamatok tanulmányozásának nélkülözhetetlen eszköze a kutatásban és a klinikai munkában, mert az agy elektromágneses oszcillációi a többi vizsgáló eljárás számára – a magnetoencefalográfiát leszámítva – láthatatlanok, emellett az EEG kiváló, milliszekundumos időbeli felbontással rendelkezik.

Az EEG jelentősége az epilepszia területén a legnagyobb, ugyanis az epilepsziás működészavar közvetlen módon egyedül az elektromágneses oszcillációkkal jellemezhető, az összes többi képalkotó eljárás csak a kóros elektromos működés vérkeringési vagy biokémiai, metabolikus következményeit tárja elénk. Azonban a hagyományos vizuális EEG elemzés nem alkalmas az elektromos tevékenység számos, finom részletének megítélésére, amelyek igazoltan relevánsak, vagy azok lehetnek a kutatás számára és a klinikai gyakorlatban. A megoldást a számítógépes EEG-elemzés jelentheti, amelynek hagyományos formái közül a frekvencia-elemzést, az újabbak közül pedig az EEG-hullámok agykérgi forrásainak háromdimenziós lokalizációját szolgáló LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) módszert alkalmaztuk vizsgálatainkban.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Epilepsziás betegek és betegcsoportok nyugalmi-ébredési EEG aktivitásának forrásait elemeztük LORETA segítségével. Ezen belül három speciális, egymással kapcsolatban álló kérdést kívántunk vizsgálni. Az első vizsgálatokban a genetikailag meghatározott epilepsziás készség EEG megnyilvánulásait kerestük, a másodikban az eredetileg encephalopathiás eredetűnek gondolt theta szinkronizációt vizsgáltuk, a harmadikban a már meglévő agyi betegség következményeivel foglalkoztunk.

1. Az epilepsziák hátterében szerzett és öröklött tényezők állnak. Előbbieket képalkotó módszerekkel vizsgáljuk, azonban az öröklött, genetikailag meghatározott fokozott rohamkészség műszeres vizsgálatának nincs tudományos múltja, sem módszertana. **Emberben a manifeszt epilepszia nélkül fennálló epilepsziás készséget olyan egyéneken szándékoztunk vizsgálni, akiknél fiziológiás, a természeteshez közel álló intenzitású ingerek vagy helyzetek váltanak ki ún. alkalmi, generalizált, tónusos-klónusos**

**rohamokat, de spontán rohamaik a háttérben rejtőző epileptogén folyamat, epileptogén lézió hiányában, soha nem jelentkeznek.**

2. Néhány, korábbi kvantitatív EEG (QEEG) vizsgálat gócos epilepsziás betegekben az összes EEG-elvezetésben a normálisat meghaladó teljesítményt (EEG spectral power) talált a theta (4-7 Hz) frekvenciasávban. A fokális epilepszia koncepciójából inkább az következne, hogy theta aktivitás (a klasszikus EEG interpretáció értelmében) inkább az epileptogén lézió vagy epileptogén area közelében várható. Az ellentmondás tisztázása céljából **LORETA segítségével újra kívántuk vizsgálni a diffúz theta-aktivitás kérdését, különös tekintettel a theta-generátorok tényleges agykérgi lokalizációjára, amelyet az említett vizsgálatok módszertani korlátok miatt nem érinthettek.**

3. Az EEG-ben látható, ún. interiktális epileptiform kisülések – a régebbi elképzeléssel ellentétben - gyakran nem ártalmatlan jelenségek, mert az általuk okozott tranziens agykérgi működészavar a tüske-lassú hullám komplexek időtartamával megegyező időtartamú klinikai tünetekkel járhat az érző, mozgató, vagy a pszichés (kognitív) szférában. Az egyéb okkal nem magyarázható kognitív működészavar tünetei azonban nemcsak az izgalmi jelekkel egyidőben, hanem azon túl, a paroxizmusok közti időben is fennállhatnak. E jelenség magyarázata egyelőre hiányzik. Az agyi hullámtevékenységre vonatkozó általános ismeretek alapján feltételeztük, hogy a tüske-lassú paroxizmusok, elsősorban azok hullám-komponense lecsengő oszcillációként viselkedik, és ily módon szerepe lehet az ún. „elhúzó hatás” létrejöttében. **A LORETA módszer alkalmazásával három dimenzióban kívántuk megvizsgálni az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi elektromos működészavar időbeli lefolyását, térbeli kiterjedését.**

### **3. VIZSGÁLATI CSOPORTOK ÉS MÓDSZEREK**

#### **3.1. Vizsgált személyek**

##### **3.1.1. Az epilepsziás készség vizsgálata**

Prospektív módon gyűjtöttünk olyan 10 és 30 év közötti betegeket, akiknél 24 vagy annál több órányi alvásmegvonás egy, vagy több alkalommal generalizált tónusos-klónusos

rohamot provokált, de spontán rohamaik sem addig, sem a két éves, gyógyszer nélküli követési periódusban nem jelentkeztek, és egyéb, központi idegrendszeri kórállapokra utaló adatokat sem találtunk a szokásos átvizsgálás során. A vizsgálatra alkalmasnak bizonyult 10 beteg mellé kontroll csoportként 10, kor és nem szerint illesztett egészséges személyt választottunk ki saját, normatív EEG adatbázisunkból.

### **3.1.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben**

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), akiknél a rutin kivizsgálási 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.

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 képeztük. A nem-léziós csoportba 20, a bal oldali léziós csoportba 10, a jobb oldali léziós csoportba 8 beteget soroltunk. Két beteget, akiknek többgócú perinatalis lézió igazolódott az MRI felvételen, kihagytunk ebből a vizsgálatból.

### **3.1.3. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata**

Retrospektív vizsgálatunkban 6-14 éves, MRI alapján nem-léziós, fokális epilepsziás gyermekek EEG-felvételeit használtuk fel. Gyógyszert nem szedő gyermekeket válogattunk be, akik EEG felvételén egyetlen tüskefókusz ábrázolódott. A vizsgálat céljára 8 benignus centro-temporalis és 3 kriptogén fokális epilepsziás gyermek bizonyult alkalmasnak (8 fiú, 3 lány; életkor: 6-14 év; átlagéletkor: 8.45 év).

## **3.2. Módszerek**

### **3.2.1. Nyugalmi EEG rögzítése, kvantitatív EEG vizsgálatok**

Az EEG felvételek Micromed BQ 3200 típusú digitális EEG készülékkel készültek 19 csatornán, referencia-montázsban, a szokásos eljárási és minőségi előírások betartásával. Személyenként 30-40 percnyi ébrenléti, csukott szemes, nyugalmi EEG-t regisztráltunk, amelyből műtermék-mentes, 2 másodperces szakaszokat (epoch) válogattunk ki kvantitatív EEG elemzés céljára.

A frekvencia-elemzés (spektrális analízis) a gyors Fourier Transzformáció (FFT) alapján történt 0.5 és 40.0 Hz között, 0.5 Hz-es felbontással. A spektrális adatokat, azaz az egyes frekvenciákhoz tartozó teljesítményt (spectral power,  $\mu\text{V}^2 / \text{Hz}$ ) a NeuroGuide 2.5.6. szoftver segítségével állítottuk elő, majd hagyományos EEG-frekvenciasávokba (delta, theta, alfa, beta) és keskeny sávokba (very narrow band, VNB, 1 Hz sávszélesség) vontuk össze. Az ún. abszolút power mellett életkorhoz illesztett, Z-transzformált adatokat (Z-spektrum) is előállítottunk a NeuroGuide Normative Database adatainak felhasználásával. Utóbbiak az egyedi adatoknak a normatív értéktől, azaz az azonos életkorú, egészséges populációt jellemző középértéktől ( $Z=0$ ) való eltérését adták meg.

Az EEG agykérgi forrásainak lokalizálása és a hozzájuk tartozó áramforrás-sűrűség meghatározása LORETA segítségével történt. A forrás-lokalizálás az ún. EEG inverz probléma megoldására épül, amelynek lényege az EEG aktivitás agykérgi forrásainak a potenciálmezőből történő visszafejtése. A LORETA esetében a forrás-lokalizálás azon az elven alapul, amely szerint az agykéregben a szomszédos neuron-csoportok egy időben közel azonos erősségű és irányú áramokat hoznak létre. A LORETA a kortikális szürkeállományt és a hippocampust 2394 darab  $7 \times 7 \times 7$  mm-es voxelre bontja, és ezekben számol áramforrás-sűrűséget ("current source density",  $\text{Amper} / \text{m}^2$ ), amelyet a LORETA-irodalomban elterjedt szóval "aktivitás"-nak neveznek. Ezen abszolút értékekből a LORETA-Z normatív adatbázis felhasználásával életkorhoz illesztett, Z-transzformált értékeket is származtattunk.

### **3.2.2. 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 VNB értékekből átlagolással négy, ún. „széles” frekvenciasávot (delta, theta, alfa, béta) képeztünk. Kétmintás t-próbát használtunk a beteg és a kontrollcsoport statisztikai összehasonlítására, szignifikánsnak a  $p < 0.01$  értékhez tartozó t értékeket tekintettük.

### **3.2.3. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben**

Minden beteg esetében egyénileg vizsgáltuk a 19 elvezetésre számított Z-spektrumot 60 epoch átlagából, majd a spektrális adatokat az 1. és 2. csoportban átlagoltuk. 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. A csoportos LORETA vizsgálathoz betegcsoportonként az egyéni LORETA adatokat átlagoltuk.

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 betegeknek talált maximális Z-értékeket féltekénként átlagoltuk, majd statisztikai vizsgálatot végeztünk.

### **3.2.4. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata**

Minden betegben egyedi elemzés történt. Ennek során 20-30 Spike epochot (S) jelöltünk meg, amelyek mindegyike egyetlen fokális tüske-lassú paroxizmust tartalmazott. Az S epochok utáni két másodperces szakaszok a PostSpike 1, 2 illetve 3 (PS1, PS2, PS3) elnevezést kapták és a paroxizmust követő első és második, harmadik és negyedik, illetve ötödik és hatodik másodpercet tartalmazták. A tüskétől igen távol, legalább 10 másodpercre elhelyezkedő 2 secundos szakaszok alkották az InterSpike (IS) epochot.

Az EEG Z-spektrum alapján megjelöltük a tüskét követő lassú hullámnak megfelelő frekvenciát, és ezen a frekvencián készítettünk LORETA-Z elemzést. 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 tüskétől időben távolodva.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Az epilepsziás készség vizsgálata

Azon személyeknél, akiknél alvásmegvonást követően epilepsziás roham zajlott, az alfa sávban statisztikailag szignifikáns ( $p=0.01$ ) aktivitás-csökkenést találtunk a kortex medialis és lateralis részén a basalis ganglionok szintje felett. Az aktivitás-csökkenés eloszlása a konvexitáson a jobb féltekében nagyobb kiterjedésű volt. A beteg és a kontroll csoport közötti maximális különbség a bal precuneusban jelentkezett. A béta sávban az egyetlen statisztikailag szignifikáns eltérés ugyanezen területben volt.

A delta és a theta sávban statisztikailag nem volt szignifikáns ( $p=0.3$ ) 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 kortexben volt. A theta sávban a különbségek a frontalis kortexben nagyjából ugyanezen területekben jelentkeztek. Ezen kívül a basalis temporalis kortexben találtunk magasabb aktivitást.

### 4.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegekben

#### *Spektrális vizsgálatok eredményei*

A betegek egyéni EEG Z-spektrumában jól azonosítható theta csúcsot találtunk, amely világosan elkülönült a delta és az alfa csúcstól. A theta sávban az egyes elvezetésekben látható teljesítmény párhuzamos emelkedést, csúcsot, majd csökkenést mutatott, ami már önmagában is diffúz folyamatra utalt.

Az 1. csoportban a csoportátlagot jelentő Z-értékek a  $\pm 1$  Z intervallumban helyezkedtek el, a theta sáv skalpátlagai (a 19 elvezetésben kapott értékek átlaga) pedig kis szóródással,  $Z=0$  körül csoportosultak.

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 növekedést észleltünk 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 kivétellel minden Z érték 1-nél kisebb volt.



### ***Csoportos LORETA-Z vizsgálatok***

Az 1. csoport betegeinek csoportos LORETA-Z vizsgálatával mindkét féltekében a normatív középértékhez ( $Z=0$ ) képest emelkedett és csökkent aktivitású területeket is találtunk. Három, emelkedett theta aktivitású területet azonosítottunk - parietalis theta area (PTA), frontalis theta area (FTA), és temporalis theta area (TTA) - amelyek közel szimmetrikusan helyezkedtek el a két agyféltekében, és csökkent aktivitású területek választották el őket egymástól.

Mindkét féltekei PTA-ban a maximális theta aktivitást helye a lobulus parietalis superior területén ábrázolódott. A jobb és bal féltekei FTA-ban a maximális theta aktivitás a gyrus frontalis superior és a gyrus frontalis medialis területén és a gyrus cinguli egy körülírt részén jelentkezett. Mindkét féltekei TTA-ban a maximális aktivitást a gyrus fusiformis területén találtuk.

A 2. csoport betegeinek theta aktivitása az egész cortex mentén diffúz emelkedést mutatott, de a FTA, a TTA, és a PTA a 2. csoportban is azonosítható volt. 7.0 Hz-es frekvenciaértéken vizsgálva a maximális theta aktivitás értéke 2-4-szer nagyobbak adódott 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 középvonalhoz 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 - akikben egyértelműen nem lehetett azonosítani a theta areákat - minden betegnél a három theta-area egyikében nagyobb volt az aktivitás, mint a másik kettőben. A maximális theta-aktivitás értékei a betegek többségében 6.0 vagy 7.0 Hz-en jelentkeztek.

### ***Az MRI-n látható lézió hatása a theta aktivitásra***

A három vizsgált 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. További

eredményeink azt sugallják, hogy az epileptogén lézióhoz legközelebb eső theta areában fokozódhat leginkább a theta-szinkronizáció mértéke.

### **4.3. Az interiktális izgalmi tevékenység okozta agykérgi működészavar vizsgálata**

Az összes beteg esetében a LORETA aktivitás intenzitása és térbeli kiterjedése a S epochban és a tüske-góc területén volt a legnagyobb, majd csökkenő tendenciát mutatott az egymást követő PS1, PS2, PS3 epochokban. Az aktivitás-csökkenés mértéke különbözött a betegek között.

A primer (betegenkénti) adatok átlagolása útján megállapítottuk a "lecsengés" átlagos mértékét és időbeni alakulását. Páros t-próbával  $p=0.05$  szinten 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 szignifikáns a különbség.

## **5. MEGBESZÉLÉS**

### **5.1. Az epilepsziás készség vizsgálata**

#### **Elsőként tanulmányoztuk a "tisztá", epilepszia nélküli epilepsziás készséget.**

Szegényes experimentális adatokra épített hipotézisünk, miszerint az epilepsziás készséget fokozott EEG szinkronizáció jellemzi, nem igazolódott. Igaz, hogy 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. Azonban némi klinikai-EEG párhuzamosság mégis fennáll a most vizsgált betegcsoport és a kontrollok között, amennyiben az EEG sem különbözött statisztikailag szignifikáns módon közöttük, és klinikailag is a spontán rohamok hiánya jellemezte mindkettőt.

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 görckészség 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. A béta sáv teljesítményét a GABA-mediált antikonvulzív gyógyszerhatás biológiai markerének tartják, amely indirekt módon azt sugallhatja, hogy a béta aktivitás csökkenése összefüggésben állhat az emelkedett rohamkészséggel. Más szerzők ettől eltérő eredményekről is beszámoltak. 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. A precuneus szerepének felderítése a fiziológiai központi idegrendszeri aktivációs (arousal) folyamatok szabályozásában, esetleg az epilepsziás aktivitás provokálhatóságában, további célzott vizsgálatokat igényel.

## **5.2. A theta aktivitás forrásainak vizsgálata fokális epilepsziás betegeknél**

Korábban már számos szerző vizsgálta fokális epilepsziások power spektrumát. 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.

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 göccs epilepsziás betegek agykérgében. Azonban LORETA segítségével mégis úgy találtuk, hogy a theta aktivitás mennyisége féltékénként három areában összpontosult. E jelenség magyarázatát nem ismerjük, a lézióval való topográfiai közelség további vizsgálatokra ösztönző lelet. 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.

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 sajátásként 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.

A krónikus, gyógyszerrel kezelt fokális epilepsziás betegcsoport spektrális vizsgálatának eredményei korábbi tanulmányokkal egybehangzóan diffúz theta aktivitás-emelkedést igazoltak. 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, és a tartós betegség alatt kialakuló változások is szerepet játszhatnak, mint pl. a neokortikális térfogat csökkenése T1 súlyozott MRI képeken.

### **5.3. 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 túske-lassú hullám paroxysmust követően még mintegy 2 másodpercig fennáll, csoportosan jelentkező tuskék esetén pedig még hosszabb ideig is eltart. **Elsőként igazoltuk**, hogy ilyen hatás nagyobb agykérgi volumenben is létrejön.

**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. 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.

Az EEG vizsgálatokkal párhuzamos neuropszichológiai tesztlésre nem volt módunk, ezért nem tudjuk eldönteni, hogy az általunk leírt elhúzódo hatás mennyiben felelős az egyéb betegekben leírt kognitív deficit-tünetekért. Továbbá, vizsgálatunkban kizárólag a tuskét követő lassú hullám frekvenciáján vizsgáltuk a LORETA aktivitás anatómiai eloszlását. Ugyanakkor a különböző agyi frekvenciákon a fiziológias oszcillációk között fennálló komplex kapcsolat alapján elképzeltetho, hogy az interiktális epileptiform kisülések egyéb, olyan oszcillációkkal interferálhatnak, amelyek a kogníció, illetve egyéb kortikális funkciók háttérében állhatnak.

## 6. 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 aktiválódo 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 fiziológiáshoz 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 hatás”-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 eddiginél alaposabb vizsgálatára.** Az eredményeknek módszertani és heurisztikus értéke is van a jövőbeni vizsgálatok tekintetében.

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.eplepsyres.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.eplepsyres.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

