

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Kvantitatív EEG vizsgálatok epilepsziás betegek gyógyszermentes és kezelt állapotában

Dr. Piros Pálma

Témavezető: Dr. Clemens Béla



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI HÁTTÉR	6
2.1. Epilepszia	6
2.2. Epilepsziás rohamok	7
2.3. Interiktális állapot	8
2.4. Epilepszia szindrómák.....	9
2.5. Idiopátiás generalizált epilepsziák neurofiziológiája.....	9
2.6. Status epilepticus	11
2.7. Az epilepszia diagnózisa	12
2.8. Elektroencefalográfia.....	12
2.9. Epilepsziák gyógyszeres kezelése	13
2.10. Lamotrigin	14
2.11. Kvantitatív EEG módszerek.....	14
2.12. Spektrális elemzés	15
2.13. Agyi konnektivitás és formái.....	15
2.14. Koherencia	16
2.15. Korreláció	17
2.16. Forráslokalizáció.....	17
2.17. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA).....	18
2.18. LORETA Source Correlation (LSC).....	18
2.19. EEG funkcionális konnektivitás megjelenítése.....	19
2.20. Z-statisztika	19
3. CÉLKITŰZÉSEK	20
4. VIZSGÁLATI CSOPORTOK ÉS MÓDSZEREK	21
4.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG- háttértevékenység spektrális elemzésével	21
4.1.1. Vizsgált személyek, beválasztási és kizárási kritériumok	21
4.1.2. Nyugalmi EEG rögzítése, a QEEG vizsgálatra szánt minta válogatása és jellemzése	21
4.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása	23
4.2.1. LORETA analízis.....	23

4.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban.....	23
5. EREDMÉNYEK	27
5.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális elemzésével	27
5.1.1. Abszolút teljesítmény topográfiai megoszlása.....	27
5.1.2. Relatív teljesítmény, átlagfrekvencia, koherencia	31
5.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása	31
5.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban.....	33
5.3.1. Az EEG és spektrális analízis eredményei.....	33
5.3.2. LORETA eredmények	34
5.3.3. LSC eredmények	37
6. MEGBESZÉLÉS	39
6.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális összetételére.....	39
6.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása	39
6.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban.....	40
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	43
8. SUMMARY.....	44
9. IRODALOMJEGYZÉK	45
9.1. Hivatkozások	45
9.2. Publikációs lista.....	55
10. TÁRGYSZAVAK-KEYWORDS	57
10.1. Tárgyszavak	57
10.2. Keywords.....	57
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	58
12. FÜGGELÉK	59
12.1. Előadások az értekezés témakörén kívül	59
12.2. Közlemények	59

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AE	antiepileptikum
AS	absence status
BOLD	blood-oxygen-level-dependent
CT	komputeres tomográfia
CSD	current source density (áramforrás-sűrűség)
EEG	elektroenkefalogram, elektroenkefalográfia
EEGfC	EEG funkcionális konnektivitás
fMRI	funkcionális mágneses rezonancia (functional Magnetic Resonance Imaging)
GABA	gamma-amino-vajsav
IGE	idiopátiás generalizált epilepszia
LTG	lamotrigin
LORETA	Low Resolution Electromagnetic Tomography
LSC	LORETA Source Correlation
MEG	magnetoenkefalográfia
MEGfC	magnetoenkefalográfia funkcionális konnektivitás
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging)
NC	normatív kontroll csoport
NKSE	nem konvulzív status epilepticus
QEEG	kvantitatív elektroenkefalográfia
PDS	paroxizmális depolarizációs shift
PET	pozitron emissziós tomográfia
RAP	abszolút teljesítmény (raw absolute power)
RCO	interhemiszfériális koherencia
RIC	intrahemiszfériális koherencia
RMF	átlagfrekvencia (raw mean frequency)
ROI	region of interest
RRP	relatív teljesítmény (raw relative power)
VNB	very narrow band

1. BEVEZETÉS

Az idegéletani epilepszia-kutatás sokáig a betegség látványos elemeire, a rohamokra és az interiktális epileptiform EEG-anomáliákra korlátozódott. Az epilepsziás betegség azonban a rohamok közötti időszakban is fennáll, ez indokolja a rohamközi állapot vizsgálatát. Az éber állapotban, csukott szemek mellett elvezetett EEG-háttértevékenység a mostanában sokat vizsgált "resting state" állapot elektromos megfelelője. Az elmúlt 15 évben munkacsoportunk számítógépes matematikai EEG elemzés, az ún. kvantitatív EEG segítségével vizsgálta az EEG-háttértevékenységet nem kezelt idiopátiás generalizált epilepsziás (IGE) betegekben. Több IGE betegcsoportban következetesen nagyobb abszolút spektrális teljesítményt találtunk a delta és théta frekvenciasávokban, míg az alfa és béta teljesítmény kisebb és nem következetes módon tért el az illetékt egészséges kontroll csoportokétól. A delta és théta sávban talált fokozott neuronális szinkronizáció az IGE-re jellemző, fokozott rohamkészség elektrofiziológiai kifejeződése. A jelentős mértékű és következetes eltérések indokolták a vizsgálatok kiterjesztését, forráslokalizációs módszerrel történő kiegészítését az IGE kezeletlen állapotában. A forráslokalizáció bevezetését indokolja, hogy a régebbi elképzeléssel szemben gócos és regionális, strukturális és funkcionális eltéréseket mutattak ki IGE betegekben. Feltehető volt, hogy körülírt vagy regionális eltérések az elektromos tevékenységben is megjelennek.

Az EEG-háttértevékenység számítógépes elemzésével a neuroaktív szerek, például antiepileptikumok teljes agyra gyakorolt hatása is vizsgálható. Az értekezésben szereplő vizsgálatok közül kettő e területtel foglalkozik. A vizsgálatokban az IGE-ban gyakran használt nátrium-csatorna blokkoló és excitátoros neurotranszmitterek felszabadulását gátló lamotrigin skalp EEG-re gyakorolt hatását elemeztük.

Az iktális és interiktális epilepsziás állapotok mögött álló agyi hálózati szerveződés megismerése nagyon fontos klinikai-neurofiziológiai kérdés, mivel az erre vonatkozó ismeretek a jövőben hozzájárulhatnak a hatásos rohamgátló, esetleg oki kezelés illetve epilepszia megelőzés módszereinek kidolgozásához. Vizsgálataink egy jellegzetes elektro-klinikai állapotra, a generalizált, tüske-hullám EEG mintával járó absence statusra irányultak. Az iktális EEG minta hátterében álló lokális neuronális szinkronizációt és annak anatómiai eloszlását, valamint a nagyobb agykérgi területek közti funkcionális konnektivitást vizsgáltuk.

2. IRODALMI HÁTTÉR

2.1. Epilepszia

Az epilepszia a cerebrovaszkuláris kórképek után a második leggyakoribb neurológiai megbetegedés, prevalenciája a teljes populációban 0,4-1,0% [1]. Az epilepszia betegséget spontán jelentkező epilepsziás rohamok jellemzik. Ezek paroxizmális, azaz legtöbbször hirtelen kezdődő és végződő idegrendszeri tünetek. Az epilepsziás állapot - az átlagosnál nagyobb rohamkészség formájában - azonban a rohamok közötti ún. interiktális állapotban is fennáll, amire a legújabb epilepszia-definíció is utal [2]. Interiktálisan nem feltétlenül vannak panaszok vagy tünetek. Ha mégis észlelhetők, azok az alapbetegség velejárói, vagy súlyos rohamokat követően perzisztálnak néhány óráig, napig. Máskor a krónikus betegséggel járó pszichopatológiai jelenségek, vagy a szedett gyógyszerekkel függenek össze. Az utóbbi években egyre több vizsgálat igazolta, hogy a rohamok és gyógyszerek hatásától függetlenül is kóros az agyi működés interiktális állapotban is. Ez számos, elsősorban gyermek- és fiatal korban kezdődő epilepsziában már az első rohamot megelőző időszakban is fennáll és kimutatható [3].

Az epilepszia nem egységes betegség. Az epilepsziás rohamok, valamint az epilepszia szindrómák és betegségek osztályozása két, külön klasszifikáció. Azonban egyetlen közös, és a sejtszintű epilepsziás működészavarra nézve specifikus közös jellemzőjük van, a paroxizmális depolarizációs shift (PDS) [4], amely egyéb jellegű központi idegrendszeri működészavarban nem fordul elő. A PDS során a piramis-sejtek egy csoportja szinaptikus és nem-szinaptikus kapcsolatok révén szinkron és nagymértékben depolarizálódik, és egyúttal akciós potenciál sorozatot generál. A skalp elektroencefalogramon (EEG) a PDS mint interiktális epileptiform potenciál (tüske, meredek hullám) jelenik meg. Megjegyzendő, hogy bár idegéletteni szempontból a PDS és az interiktális epileptiform potenciál epilepsziás működészavarként értelmezendő, vannak ún. EEG "tüske-hordozó" személyek, akik klinikai szempontból nem epilepsziás betegek, mert nincsenek rohamaik [5].

Az epilepszia-kutatásnak számos genetikai, molekuláris biológiai, idegéletteni, klinikai, farmakológiai, pszicho-szociális vonulata van, amelyek már egymástól is meglehetősen elkülönültek. Ezért értekezésem "Irodalmi háttér" fejezetében csak a leginkább releváns területeket veszem sorra, azon belül is csak a saját vizsgálatok megértéséhez szükséges háttérre és a kutatás újabb, kevésbé ismert, de a munkánk szempontjából fontos eredményekre és szemléletvi változásokra térek ki.

2.2. Epilepsziás rohamok

Az epilepsziás rohamok parciális és generalizált csoportba oszthatók. A parciális rohamok ezen belül egyszerű és komplex rohamok lehetnek [6]. Az egyszerű parciális rohamok során a tudat nem érintett, míg a komplex parciális rohamok során valamilyen fokú tudatzavar is észlelhető. A generalizált rohamokat az jellemzi, hogy a klinikai és elektromos jelenségek kezdettől fogva mindkét agyfélteke bevontságára utalnak [6]. Azonban újabb, érzékenyebb technikát használva, a klinikai rohamjelenségek és a skalp EEG alapján generalizáltnak véleményezett rohamok esetén is kimutatható, hogy a roham az egyik féltekéből indul, és szokatlanul gyorsan generalizálódik, ezért tűnik kezdettől fogva kétoldalinak [7, 8]. Ennek ellenére a gyakorlatban továbbra is használjuk a gócos és generalizált roham kifejezéseket, mert neurofiziológiájuk mégsem teljesen azonos, és az elsőként választandó antiepileptikumok sem ugyanazok az egyértelműen gócos és a rejtetten gócos ("generalizált") rohamok esetében [9]. Létezik ún. "nem klasszifikálható roham" kategória is, amely nem harmadik rohamtípus, hanem arra utal, hogy az adott beteg esetében nincs elegendő adat a rohamtípus megítélésére. A generalizált rohamok gyakoribb típusai a következők: absence (típusosan 5-20 másodpercnyi mozgás-, beszédmegállás, mozdulatlanág, kontaktuszavar, melyekhez finom motoros jelenségek csatlakozhatnak), mioklonusos (pillanatnyi, kétoldali izomrángás, változó izomcsoportokban és intenzitással), atóniás (hirtelen tónusvesztés, többnyire eszméletvesztéssel), generalizált tónusos, generalizált klónusos, és generalizált tónusos-klónusos [10].

Idegélettani szempontból ma is érvényes John Hughlings Jackson (1835-1911) intuitív meglátása, amely szerint az epilepsziás roham idegsejtek egy csoportjának kórosan fokozott működése következtében jelentkezik [11, 12]. Azóta megtudtuk, hogy e "kórosan fokozott működés" elektromos működészavar, amelynek közvetlen vizsgálatára elektromos aktivitást észlelő módszerek alkalmasak. A ma népszerű ún. képalkotó módszerek is rendkívül értékes adatokkal szolgálnak, de azok nem magát az elektromos rohamtevékenységet, hanem annak okát vagy következményeit mutatják.

A klinikai gyakorlatban az érdeklődés elsősorban az alábbi kérdések megválaszolására irányul.

- Mely agyi területből indul ki a roham és mely agyi területekre terjed ki ezután?
- Hogyan gátolható meg a rohamok keletkezése gyógyszeres vagy sebészi kezeléssel?

Ma már elektromos (elektroencefalográfia, EEG) és hemodinamikai módszerekkel (funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat, fMRI) az emberi epilepsziás rohamok keletkezését és terjedését *in vivo* tanulmányozhatjuk. Az így szerzett adatokat a párhuzamosan zajló rohamtünetekkel összevetve (szimultán videó-EEG regisztrálás)

megismerhető, hogy mely agyi területekben zajló roham milyen klinikai tünetekkel jár együtt. Ezeket az ismereteket felhasználjuk a mindennapi diagnosztikában, a rohamtípus és epilepszia szindróma megállapításában, az epilepszia-műtétek tervezése során pedig egyenesen elengedhetetlen a tüneti és EEG kép együttes elemzése.

2.3. Interiktális állapot

Az experimentális epilepszia-kutatás sokáig a rohamok vizsgálatára szorítkozott, és jobbra azt teszi ma is. A klinikusok többségét is csak akkor érdekli az interiktális állapot, ha az epilepsziás rohamok közötti időszakban is panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Így mindkét részről elhanyagolt terület maradt az interiktális állapot és annak elektromos vetülete, az EEG-háttértevékenység, melynek definíciója: folyamatos, normális vagy kóros EEG-aktivitás, amelytől elkülönítendő a benne megjelenő tranziens elemek [13]. Azonban az interiktális EEG-háttértevékenység csak látszólag olyan állapot, amelyben "nem történik semmi kóros". Clemens és munkatársai az elsők között mutattak rá, hogy az EEG-háttértevékenység az epilepsziás beteg agyának kóros alapállapotát, a tartósan és kórosan fokozott rohamkészséget is tükrözi [14]. A rákövetkező években igen sokat megtudtunk az interiktális állapotban fennálló agyi működészavar természetéről [15-17]. Megfigyeléseink felhívják a figyelmet arra, hogy nemcsak a betegség látványos epizódjait, a rohamokat és az EEG paroxizmusokat kell vizsgálni, hanem az azokat létrehozó agy interiktális állapotát is. E vélekedést megerősítették másoknak az agy "nyugalmi állapotára" (ma gyakran használt kifejezéssel: "resting-state") vonatkozó vizsgálatai, amelyek szerint az EEG-háttértevékenységben az agy szünet nélküli homeosztatisz aktivítása tükröződik [18]. Hemodinamikai vizsgálatok is megerősítették, hogy a hagyományos vizsgálati helyzetben (csukott szem, nyugalmi állapot, döntött vagy fekvő testhelyzet) elvezetett EEG és egyidejű fMRI blood-oxygen-level-dependent (BOLD)-szignál eloszlás nem eseménytelen időszakot tükröznek, nem is "pihenő" alapállapotként értelmezhető "default mode" agyi aktivitást, hanem aktív tevékenységet az agy némely területében és gátolt aktivitást más régiókban. E megállapítás egészséges agyra is érvényes [19, 20], és epilepsziás interiktális állapotban is, bár akkor jellegzetes, kóros mintákat mutat [21]. Véleményünket több oldalról, ezen belül a fMRI és EEG alapú hálózatok kutatásának oldaláról, a legújabb kutatások részéről is alátámasztva látjuk [22, 23], és folytatjuk vizsgálatainkat ezen a nagy perspektívát kínáló területen. Értekezésem nagyobb részét az EEG-háttértevékenység vizsgálatából származó eredmények adják.

2.4. Epilepszia szindrómák

Az epilepszia szindróma megállapítása a rohamtípus meghatározása és az összes többi adat összegzése alapján történik. Utóbbiak: családi és egyéni kórelőzmény, betegvizsgálat eredménye, életkori kezdet, műszeres vizsgálatok eredményei. A műszeres vizsgálatok közül az EEG és mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) alapvetőek, bár az utóbbi elvégzésétől "típusos idiopátiás generalizált" esetekben el lehet tekinteni [9]. Az epilepszia szindróma tehát klinikai és nem-klinikai adatok típusos együttállását jelenti. Az epilepszia szindrómákról való elképzeléseket az értekezésben nem érintem. Az utóbbi 10-15 év epilepszia-klasszifikációs törekvései egyre bonyolultabb és többek szerint egyre kevésbé használható rendszerekben öltöttek testet, amit a munkát végző Bizottság tagjaiban felmerült kétségek is kifejeznek [24]. A sikertelenség kevesek által felismert oka, hogy az epilepsziák között nincs a természeti törvények által meghatározott kapcsolat, mint például a periódusos rendszer elemei között [25]. Ezért az értekezésben a meghaladott részleteivel együtt is jól használható nemzetközi epilepszia-felosztást követem [26].

Az értekezés az idiopátiás generalizált epilepsziák terén folytatott vizsgálatainkra épül, ezért itt az epilepszia szindrómák közül csak e formakört említem. Az IGE betegek legnagyobb része három, tünetileg és genetikailag rokon elektro-klinikai fenotípus egyikéhez sorolható, amelyeket klinikai és EEG-s adatok alapján már korábban összevontak [27]. Mostanában ugyanezt teszik más, "változó fenotípusokat mutató IGE" néven [10]. E csoportba tartozó gyakori és jól ismert szindrómák a gyermekkori és juvenilis absence epilepszia, a juvenilis mioklonus epilepszia és a kizárólag generalizált tónusos-klónusos rohamokkal járó epilepszia. E szindrómák etiológiája 70-90 %-ban genetikusan, de azon belül legtöbb esetben ismeretlen, és a legújabb kutatások tükrében a konfúzió nagyobb, mint eddig bármikor [28].

2.5. Idiopátiás generalizált epilepsziák neurofiziológiája

Az IGE-k neurofiziológiájának központi elemei a genetikusan meghatározott, tartósan fennálló diffúz epileptogén agykérgi állapot ("mild diffuse epileptogenic state") [29], és a kórosan nagymértékű talamo-kortikális oszcillációk. Némi egyszerűsítéssel élve, az első a fokozott rohamkészségért felelős tényező, a második magukat az EEG-ben észlelhető generalizált túske-hullám paroxizmusokat és a rohamokat jelenti. E két fő mechanizmus centrálisnak nevezhető, mert állati absence modellekben és emberi IGE szindrómákban egyaránt fellelhető. Azonban míg az állati modellben a rohamgyakoriság rendszerint igen nagy, emberben változó és nagy interindividuais különbségeket mutat. Emberben ezért a két fő mechanizmus mellett már régebben megjelent a rohamprovokáló tényezők szerepe, ezen belül a hiperventilláció és alváshiány, valamint az éberségi szint ingadozásainak szerepe

[30, 31]. Az IGE és az alvás-ébrenlét szabályozásának kapcsolata még napjainkban sem teljesen tisztázott. Kutatásának új lendületet adott a már régebben felmerült és újabban ismét kifejtett ötlet, ami szerint IGE formakörben az epilepsziás jelenségek élettani rendszerekhez kapcsolódnak, azok igénybevétele útján jönnek létre [32, 33].

Az IGE centrális mechanizmusai azonban a rohamok közötti állapotban, interiktálisan is észlelhetők. Az EEG-háttértevékenység elemzése szempontjából mindenképpen ki kell emelni, hogy a "mild diffuse epileptogenic state" és az azt tükröző fokozott EEG szinkronizáció IGE betegek agyában interiktális állapotban is fennáll, és egészséges kontroll csoporthoz képest egyértelműen kimutatták [14]. Hátterében a neuronok ingerlékenységét szabályozó ioncsatornák, receptorok hibás működése, valamint a neurotranszmitterekben és a neuronok anyagcseréjében bekövetkező kóros változások állhatnak. Nő a posztszinaptikus glutamát receptorok száma, fokozódik a glutamát szinaptikus kiáramlása, csökken a glutamát visszavétel, valamint ezekkel párhuzamosan csökken a GABA-erg (gamma-amino-vajsav) gátló interneuronok száma, a GABA szinaptikus kiáramlása, illetve csökken a GABA-receptorok érzékenysége [29, 34, 35].

Az IGE-ra jellemző, hirtelen megjelenő generalizált, bilaterális szinkron túske-hullám minták hátterében kóros talamo-kortikális interakciók állnak. Ezekről való tudásunk ma sem tekinthető lezártnak, de nagy vonalakban az alábbiak szerint alakulnak. A talamo-kortikális és intratalamikus körökben a szenzoros talamusz magvak és a kérgi neuronok között glutamaterg excitátoros kapcsolat van. Mind a talamo-kortikális, mind a kortiko-talamikus pályák serkentő kollaterálist adnak a nucleus reticularis thalami és a perigenicularis magvak felé. A perigenicularis magvak gátló hatásúak a talamikus neuronokra. A nucleus reticularis thalami GABA-erg sejtjei erős gátló, "kapuzó" hatást fejtenek ki, ezáltal létrehozva a talamikus hálózat ritmikus aktivitását. A serkentő és gátló neuronok által oszcilláló körök jönnek létre. A talamikus neuronok membránjának vezetőképessége a jelenlévő alacsony küszöbű T-típusú Ca^{2+} -csatornáktól függ, amelyeknek szerepe van a talamikus oszcilláció felerősítésében.

A talamo-kortikális hálózat hozzájárulását a generalizált túske-hullám minta kialakulásához szimultán EEG és fMRI tanulmányok is hangsúlyozzák. Ezek a vizsgálatok IGE-ban kétoldali, szimmetrikus talamusz aktivációt (pozitív BOLD-szignál változást) igazoltak [36, 37].

Az eddig taglalt "centrális", kiterjedésüket tekintve diffúz, bilaterális-szinkron iktogén mechanizmusok mellett az utóbbi években egyre több vizsgálat említi lokális vagy regionális, szerkezeti vagy funkcionális eltérés szerepét humán IGE szindrómákban és betegekben.

A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (International League Against Epilepsy) definíciója szerint IGE-ban konvencionális MRI során strukturális eltérések nem észlelhetők az agyban. Azonban kvantitatív MR vizsgálatok IGE betegekben normál kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb szürkeállomány térfogatot, valamint topográfiailag egyenetlen eloszlású agyszerkezeti eltéréseket mutattak ki [38, 39]. Korábbi tanulmányokban MR spektroszkópia, pozitron emissziós tomográfia (PET), EEG-vezérelt fMRI és diffúziós tenzor képalkotó vizsgálatokkal fokális, frontális és extrafrontális lebeny- és talamikus eltéréseket, metabolikus zavart, receptor eloszlás és biokémiai abnormalitást igazoltak IGE betegekben. A szürkeállományban talált eltérések tekintetében számos ellentmondás van az irodalomban, míg a fehérállomány károsodásra utaló eredmények egybehangzóbbak [40-42]. Néhány tanulmányban ezek az eltérések a rohamfrekvenciával és a betegség tartamával is korreláltak. Egyéb betegségben elhunyt IGE betegek agyának neuropatológiai vizsgálata során mikrodiszgenezist mutattak ki [43, 44].

Bár a kimutatott fokális eltérések és az iktogén képesség viszonya nem egyértelmű, a vizsgálatok komolyan a "góc" szerepére utalnak IGE szindrómákban. Már említettük az absence és mioklonusos rohamok igazoltan gócos eredetét [7, 8], és immár az absence epilepszia rágcsláló-modelljében is kimutatták, hogy a rohamok a periorális vidék agykérgi képviselőiből indulnak [45].

2.6. Status epilepticus

Status epilepticusról beszélünk, ha az epilepsziás roham 30 percnél tovább tart, vagy az ismétlődő rohamok között nem tér vissza a beteg tudata [26]. A klinikai kép alapján a status epilepticus konvulzív és nem konvulzív csoportra osztható. Nem konvulzív status epilepticus (NKSE) alatt EEG rohamaktivitás észlelhető klinikai motoros jelenségek nélkül, viszont a magasabb rendű agyi funkciók zavarával [46]. A generalizált tüske-hullám típusú EEG-mintával járó NKSE más néven, absence statusként (AS) szerepel az irodalomban. Az absence status jelentkezhethet önálló entitásként [47], csatlakozhat idiopátiás generalizált epilepsziákhoz, és szimptomás, generalizált vagy gócos epilepsziák komplikációjaként is megjelenhet. Epilepsziás előzménnyel, de annak hiányában is kiválthatja akut agyi megbetegedés (vérzés, sinus trombózis, szubdurális hematóma, agytumor), metabolikus-toxikus állapot, neuroaktív szerek vagy azok hirtelen megvonása, néhány antibiotikum (ciprofloxacín, gentamicin, ampicillin, erythromycin, penicillin), láz és alvás megvonás [48-50]. Absence status olyan betegekben is jelentkezhethet, akiknél egyszerre több súlyos betegség is fennáll [51, 52]. Absence status fennállását a klinikai kép alapján gyaníthatjuk, azonban csak iktális EEG regisztrálásával állítható fel a diagnózis. Az AS rejtélyes jelenség, mert sem keletkezésének pontos mechanizmusa, sem a tünetek és a látványos iktális EEG-minta

mögött álló kóros agyi organizáció nem ismert. **Értekezésem egyik része a multimorbid betegekben jelentkező AS EEG mintájának és az EEG aktivitás agykérgi forrásának elemzése.**

2.7. Az epilepszia diagnózisa

Az epilepszia betegség diagnózisa a medicina hagyományos sémáját követi: családi és egyéni kórelőzmény felvétele, betegvizsgálat, műszeres vizsgálatok. A kórelőzményben nagy súllyal szerepel az "epileptológiai anamnézis", amely a rohamokkal kapcsolatos körülményekre irányul, beleértve a rohamjelenségek minél pontosabb és objektívebb megismerését, az esetleges roham-provokáló tényezőket, a közvetlen preiktális és posztiktális állapotban észlelt panaszokat és tüneteket, a rohamok megoszlását az ébrenlét-alvás kontinuumban és így tovább. Az "epilepszia vagy nem epilepszia" kérdés gyakran kizárólag kórelőzmény alapján eldönthető, de a "korrekt kezelés korrekt diagnózis alapján lehetséges" elv alapján EEG, strukturális képalkotás (koponya komputeres tomográfia, CT, ideális esetben MRI) és laboratóriumi vizsgálat majdnem mindig szükséges. Klinikailag és EEG alapján egyértelműen genetikus etiológia (típusos IGE szindróma) esetében a jelenlegi protokollok a képalkotást mérlegelendőnek tartják, de nem feltétlen szükségesnek [9]. Az összes többi, műszeres, laboratóriumi, neuropszichológiai vizsgálat speciális etiológiák azonosítására vagy egyéb kérdésekre irányul, ezért ezeket epilepsziákban céltzottan indikáljuk.

2.8. Elektroencefalográfia

Az elektroencefalográf az agy elektromos aktivitását regisztrálja. EEG-aktivitás alatt neuron-populációk dendritálózatán létrejövő, szinkron feszültség-ingadozásokat értjük. Ha az agykéregben létrejött elektromos változások fizikai értelemben elég erősek, a fejbőrön (skalpon) is regisztrálhatók. Ebben elvi szinten a kezdetekhez képest nincs változás, hiszen az EEG-regisztrálás és diagnosztika alapelvei közel 90 éve ugyanazok és ugyanazokat a hullámformákat látjuk és elemezzük Hans Berger óta [53]. A skalp-EEG ilyen értelemben nem új módszer, hanem már régóta tankönyvi ismeret, ezért értekezésemben nem térek ki az EEG-felvétel készítés és a technikai háttér ismertetésére, de az egyes vizsgálatok "Módszer" fejezetében említem a szükséges részleteket.

Értekezésem szempontjából legfontosabb, hogy a technikai fejlődés egyre jobb elektroencefalográfokat hozott létre, amelynek legújabb állomása a "digitális EEG". Ebben az azelőtt mechanikus vagy elektronikus megoldásokat számítógépes vezérléssel helyettesítik. Az eredetileg analóg EEG szignált már korán, az ún. gyűjtőfejben digitalizálják, amelyből az információ speciális kábelen át jut a felvevő apparátus centrálisabb elemeihez. Ezek a

szignál erősítését és megjelenítését végzik, utóbbit a hagyományos EEG-hez képest nagy előnnyel, ami a megjelenített szignál utólagos módosítását, amplitúdójának változtatását, frekvencia-komponensek eltávolítását vagy felerősítését és az elvezetés kombináció (montázs) tetszés szerinti változtatását foglalja magába. Ezen felül lehetővé teszi az eredeti (de már digitalizált formában tárolt) szignál utólagos feldolgozását különféle szoftverekkel, ami nélkül nem létezne nagy léptékű kvantitatív EEG elemzés.

2.9. Epilepsziák gyógyszeres kezelése

Epilepsziás betegek 60-70%-a egy antiepileptikummal (AE) vagy kettős-hármas kombinációval rohammentessé tehető. A kezelés első lépése a megfelelő antiepileptikum választása [9]. A terápia-vezetés többi lépése hasonlóképpen fontos, de értekezésemben e területeket nem érintem. Populációs szinten a kezelés legfőbb problémája, hogy a betegek 30-40%-a gyógyszerrezisztens, azaz nem tehető tartósan rohammentessé [54]. Úgy tűnik, a farmakorezisztencia elleni küzdelemben új gondolatok, innováció hiányában utat tévesztettünk [55]. Ennek egyik oka, hogy a legtöbb feljesztés megragadt az antiepileptikumok molekuláris-szubcelluláris hatásának elemzésénél és nem akar vagy nem tud kiszabadulni a szelektív gyógyszerhatás, az "egy szer, egy receptor" elv bűvköréből [56]. A klinikai és farmakológiai tankönyvek, az áttekintő közlemények ma is neurotranszmitter-receptor-szintű hatásmódjuk szerint csoportosítják az AE-okat. Rendszerint kiemelnék egy-három "fő" hatásmechanizmust, amelyek tekintetében a dózis és a rohamgátló hatás összefüggését rövid időtartományban igazolni lehetett. Természetesen az idegrendszer elemi egységein történő kötődés alapvetően fontos farmakológiai ismeret, de kizárólag erre támaszkodni annyit jelent, mint nem figyelembe venni, nem megérteni azt, ami a neurális organizáció magasabb szintjein történik. Pedig manapság már nem vitatják, hogy rendszerbiológiai megközelítés nélkül az emberi agy normális funkciói és azok kóros elváltozásai nem érthetők meg [57]. Ma már ennek is nagy irodalma van, amelynek áttekintése az értekezésnek nem feladata; meghökkentő példaként mégis említést érdemel a közismert antiepileptikum valproinsav, amelyről két-három, régóta ismert "fő" mechanizmusa mellett nemrég derült ki, hogy epilepsziás betegek idegrendszerében több mint 300 gén működését módosítja [58]. A példa azt szemlélteti, hogy szükség van olyan eljárásra, amely a gyógyszerek összes, ismert és nem ismert hatásának eredőjét nagyobb agyrészekben vagy akár a teljes agy szintjén, mennyiségileg megragadni képes. Az elektrofiziológiában ilyen eszköz az EEG, a magnetoencefalográfia (beleértve a háttértevékenység és a kiváltott válaszok vizsgálatát) és a transzkraniális mágneses ingerlés. Az EEG-háttértevékenység számítógépes elemzésével közvetlenül az agykéreg, de közvetve az egész központi idegrendszer működését a legmagasabb szinten tükröző információhoz jutunk, beleértve a

gyógyszernek a teljes agyra gyakorolt hatását. Az elv nem új, mert a farmako-EEG a rendszerbiológiára emlékeztető elvekre épült [59] és elmélete és gyakorlata azóta is gazdagodik [60]. **Az értekezésben szereplő vizsgálatok közül kettő e területtel foglalkozik.** A vizsgálatokban az IGE-ban gyakran használt antiepileptikum lamotrigin (LTG) skalp EEG-re gyakorolt hatását elemeztük.

2.10. Lamotrigin

A lamotrigin a legtöbb epilepszia szindrómában hatékony antiepileptikum, hatásmechanizmusa többszörös. Kötődik az inaktivált állapotú Na^+ -csatornához, csökkenti az excitátoros neurotranszmitterek (glutamát, aszpartát) felszabadulását preszinaptikusan [61]. A kation-csatornák forgalmának csökkentése azonban nem magyarázhatja a generalizált túske-hullám kisülésekkel járó rohamok redukálását, mivel azok a Na^+ -csatorna-blokkoló AE-ok, amelyek ugyanazokhoz a receptorokhoz kötődnek mint a lamotrigin, nem gátolják a túske-hullám kisüléseket [62]. Ehelyett gyakran növelik az absence és mioklonus rohamok gyakoriságát [63]. Ez jó példa arra, hogy a valóságban hatásos lehet egy olyan AE, amely elvben, eddig ismert szubcelluláris mechanizmusainak alapján, nem lehetne az. Az említett ellentmondás kísérleti körülmények között is megjelent. Patkány-agy intakt talamo-kortikális összeköttetéseket tartalmazó szeleteiben a lamotrigin nem módosította az ioncsatornák és receptorok külön-külön mért működését, nem befolyásolta a talamikus T-típusú Ca^{2+} áramokat, mégis gátolta a túske-hullám kitöréseket [64].

2.11. Kvantitatív EEG módszerek

A hagyományos analóg EEG szignál vizuális elemzése során két pont közti feszültségkülönbség idő szerinti változását követjük az összes elvezetésben. Az elemzés során megállapítható a háttértevékenység amplitúdója (μV), frekvenciája (Hz), valamint elemezhetők a tranziens elemek és periodicitások. A kvantitatív EEG (QEEG) az EEG információtartalmának új megközelítési módja, amely az EEG-tevékenységet egy-egy kiválasztott szempont szerint vizsgálja. QEEG-vel a hullámforma digitalizálása során keletkezett adatok matematikai módszerekkel történő további elemzése valósul meg különféle szoftverek segítségével. A QEEG elemzés elsősorban a kutatást szolgálja, ezért legtöbb intézetben saját fejlesztésű szoftverekkel dolgoznak, amelyeket igen speciális vizsgálati célokra fejlesztettek ki. Az áttekinthetetlenül nagy számú szoftver és QEEG eljárás miatt nem véletlen, hogy az utóbbi 20 évben nem jelennek meg áttekintő tanulmányok a QEEG módszerekről. Az olvasó legfeljebb a QEEG vizsgálatok főbb osztályairól tájékozódhat [65]. A QEEG eljárásokat a vizsgált tartományról ("domain") nevezik el, így beszélünk például időtengely mentén, vagy a frekvencia-dimenzióban történő elemzésről,

topográfiai és forráslokalizáló eljárásokról. **Az értekezés e fejezetében ezért csak a vizsgálatokban használt módszereket ismertetem vázlatosan.**

A Kenézy Gyula Kórház Neurológiai Osztályán fontosnak tartjuk különféle betegcsoportok esetében ugyanazon technika, szoftverek és számítások alkalmazását, mert az eredmények csak így lesznek összehasonlíthatók. A standard technika és adatkezelés előnyeit már leírták [66], ennek ellenére nem nagyon respektálják a különféle projekteket egymástól függetlenül kezelő kutatók. Ugyanezen okból csak olyan, viszonylag egyszerű módszereket használunk, amelyek matematikai alapja általánosan elfogadott az idegtudományt művelők körében és idegélettanilag jól interpretálható eredményeket adnak. Vizsgálataink alapvetően az EEG spektrális elemzésére épülnek, az így előálló adatokat vetjük alá további elemzésnek, amelynek fő irányai: spektrális elemzés a potenciálmezőben (topográfia), agykérgi területek együttműködésének vizsgálata (koherencia, korreláció), egyes frekvenciákon jelentkező aktivitás agykérgi forrásainak lokalizálása.

2.12. Spektrális elemzés

Az EEG-tevékenység összetett hullámkép, mely a különböző frekvencián együttműködő neuroncsoportok elektromos tevékenységéből tevődik össze. Elvben végtelen számú egyszerű (szinuszos) rezgésből álló tevékenységnek fogható fel, amely rezgések frekvenciában, amplitúdóban és fázisban különböznek egymástól. Az ún. gyors Fourier-transzformáció (Fast Fourier Transformation, FFT) véges számú elemi hullámra bontja fel az EEG-tevékenységet. Ez a frekvenciatartományban történő elemzés alapja. Ha az egyes frekvenciákhoz tartozó amplitúdót mérjük, amplitúdó-spektrumot kapunk, ha ennek négyzetét, a görbe alatti területet vizsgáljuk, az ún. teljesítmény spektrumot (power spektrum) kapjuk, amelynek dimenziója $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$. Munkáinkban az utóbbival számolunk.

2.13. Agyi konnektivitás és formái

Anatómiai és experimentális tanulmányokból ismert, hogy igen nagyszámú elemből álló hálózat teszi lehetővé a térben elkülönült agyi régiók közötti gyors kapcsolatot. Újabban "connectome" elnevezéssel illetik az agyi hálózat egészét, amely strukturális [67] és funkcionális [68] kontextusban értelmezhető, és térben és időben több nagyságrendet ölel fel. Jelenleg általában anatómiai, funkcionális és effektív konnektivitást különböztetnek meg. Az anatómiai konnektivitás a különböző agyterületek közötti fizikai kapcsolatot jelenti, amely mikro-, és makroszkópikus szinten valósul meg. Mikroszkópikus szinten az anatómiai konnektivitás magába foglalja az axonok és dendriteket által alkotott különféle kapcsolatokat. Vizsgálataink szempontjából fontos, hogy az axonok hossza alapján három kontingenst különböztetnek meg [69]. Ezek közül az intrakortikális rövid axonok a lokális EEG

szinkronizáció létrehozásában döntők, míg a skalp-EEG adatokból számított EEG funkcionális konnektivitás (EEGfC) a rövid és hosszú asszociációs rostok útján megvalósuló, távoli kölcsönhatásokból ("remote connectivity") áll elő [70]. Az értekezésnek nem feladata az agyi strukturális konnektivitás részleteinek és főleg, még alig ismert részleteinek elemzése [67], de tudnunk kell, hogy a konnektivitás szolgálatában álló, hagyományosan ismert anatómiai szubsztrátum mellett mások is közreműködnek az EEG szinkronizációban [71], ami epilepsziás működészavar létrejöttében különösen fontos lehet [72].

A funkcionális konnektivitás a térben távoli neurofiziológiai események közötti időbeli korreláció [73]. Azonban az elemzésből előálló korrelációs koefficiensok mindössze két, ún. idősor változásának pontról-pontra történő összehasonlításából előálló statisztikai mutatók, amelyek nem szükségképpen jelentik a két vizsgált terület közti direkt információcserét. Az agyi területek közti kommunikáció élettana nem teljesen ismert, vizsgálatára nincs "gold standard" módszer, és komoly vita zajlik a különféle módszerekkel nyert eredmények ideglettani értelmezését illetően [74]. Az EEG funkcionális konnektivitás értelmezésének több speciális nehézsége is van. Ezek egyike, hogy minden frekvenciára számítunk konnektivitási mátrixot. A több frekvenciasávban előálló koherencia vagy korrelációs értékek értelmezését tovább bonyolítja, hogy élettani funkciójukról keveset tudunk [75]. Vannak azonban előnyök is, amelyek az EEG funkcionális konnektivitás mérése mellett szólnak. Az EEGfC típusos "exploratív" módszer, amely igen nagy számú összefüggés egyidejű elemzésére és megjelenítésére alkalmas. Nem igényel előzetes ismereteket a kapcsolat anatómiai szubsztrátumára, a hatás irányára vonatkozóan (a két vizsgált terület közül melyik vezérli a másikat), és ha jól választjuk meg a módszert, a kapcsolat dinamikájára vonatkozóan (lineáris vagy nonlineáris) sem [76]. A két rész közti kapcsolat iránya és az anatómiai alaphoz való kapcsolat alaposabb elemzése, az ún. effektív konnektivitás ezzel szemben "konfirmáló" módszer, amely kis számú kapcsolat célzott vizsgálatára irányul [73].

2.14. Koherencia

Két EEG szignál egymáshoz való viszonyát jellemzi a fáziskülönbség, ami mérhető mennyiség. A fáziskülönbség azonban nem állandó, hanem az axonok mindenkori vezetési sebességétől és a neurotranszmisszó állapotától függ [78]. Ezért a konnektivitás mértékének megítélésére a mért fáziskülönbségek valamilyen átlagolása szükséges egy adott EEG-mintában. Ennek mértéke a koherencia, ami tehát nem mért, hanem számított változó, statisztikai jellemzése két neuron populáció együtműködésének. A koherencia a fázisviszonyok variabilitását jelzi, értéke a 0-tól 1-ig terjedhet. Kis koherencia nagyon változó, nagy koherencia kevésbé változó fáziskülönbségekre utal. A koherencia kiszámítható

különböző frekvenciákon és a skalp tetszőleges pontjai között, intra- és interhemiszfériálisan is.

2.15. Korreláció

A korreláció statisztikai fogalom, amely két idősor kapcsolatát vizsgálja. Vizsgálatainkban a Pearson-féle korrelációs módszert használtuk két-két agykérgi területben jelentkező, a későbbiekben részletezett, forráslokalizációs módszerrel nyert current source density (CSD) változás összefüggésének elemzésére. A Pearson-féle módszert széles körben használják, robusztusnak és a vizsgálandó összefüggés természetétől (lineáris vagy nonlineáris) függetlenül hatásosnak tartják [76].

2.16. Forráslokalizáció

Az elektromos aktivitás keletkezési helyétől a felszíni elektródáig a különböző rétegek (liquor, dura, koponyacsont, fejbőr) eltérő vezetési tulajdonságai miatt a potenciálok jelentősen torzulnak. Intrakraniálisan az aktivitás térfogati vezetés ("volume conduction") útján a forrásból kiindulva, minden irányban is terjed. Azonban terjedése során az elektromos tér a távolsággal arányosan csökken, valamint az elektromosan eltérően viselkedő rétegek és az agyállomány szerkezeti és elektromos inhomogenitása miatt torzul is. Az EEG szignál amplitúdója azzal a szöggel arányos, amelyet a szignált generáló agykérgi terület két szélső pontja az elektróddal bezár [79]. Ezért a sulcusok mélyén vagy falában fekvő források által generált elektromos aktivitás maximális amplitúdója nem a forráshoz legközelebb fekvő, hanem egy távolabbi elektródban jelentkezhet. Ezek a tényező okozzák, hogy a skalpon mért potenciálmező elemzése alapján csak nagyjából, lebeny-szintű pontossággal jelölhető meg az EEG szignál forrása. E bizonytalanság felismerése szülte az igényt a tényleges EEG lokalizációra, azaz az EEG aktivitás agykérgi generátorainak három-dimenziós lokalizálására. Ehhez azonban a Helmholtz által régen felismert és az EEG-re applikált, ún. inverz problémát kellett megoldani. Az eredeti megfogalmazásban, ha egy gömbszerű test felszínén elektromos aktivitást regisztrálunk, abból egyértelműen nem lehet következtetni arra, hogy az aktivitás forrása a gömb belsejében hol helyezkedik el [80]. Azonban előzetes elektrofiziológiai, neuroanatómiai ismeretek felhasználásával, valamint matematikai, élettani és biofizikai előfeltételek megszabásával a megoldások száma csökkenthető és meghatározható a legvalószínűbb megoldás. Ma már számos forráslokalizáló módszer létezik, amelyek egy része egy vagy kis számú dipól lokalizálására alkalmas. Ezek a gyakorlatban csak nagyon kis kiterjedésű források lokalizálására alkalmasak, de nem használhatók nagyobb agykérgi területen elhelyezkedő, nagy számú generátor lokalizálására, holott a legtöbb élettani szituációban és betegségek esetében éppen erre van

szükség. E célra ún. elosztott forráslokalizáló módszerek alkalmasak [81], amelyek között a Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) volt a legelső [82].

2.17. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)

A LORETA módszer az első, ún. elosztott forráslokalizáló eljárás, amely valóban három dimenzióban ábrázolja az áramforrás-sűrűség eloszlását (current source density, CSD, áramforrás-sűrűség, Amper/m²) az agykéregben, beleértve a hippocampust. Az áramforrás-sűrűséget a LORETA irodalomban az egyszerűség kedvéért "aktivitás"-nak nevezik. A LORETA esetében a forrás-lokalizálás alapja az agykéreg anatómiájára épülő és neurofiziológiailag igazolt elv, amely szerint az agykéregben a szomszédos, geometriailag egyformán orientált nagy piramis-sejtek egy időben azonos erősségű és irányú áramokat hoznak létre. A LORETA módszer összesen 2394, 7x7x7 mm-es voxelből álló térben oldja meg az inverz problémát, a térbeli felbontás tehát 7 mm-es. Az inverz feladvány megoldása mellett a LORETA módszer egy három-tényezős (skalp, koponya, agy) fej-modellt használ az EEG aktivitás vezetődés során elszennvedett torzulásának korrigálására. Az így korrigált CSD értékek végül színekódolt megjelenítésben a Montreal Neurológiai Intézetben kidolgozott agyi templát T1 súlyozott MRI képére vetülnek. A tomográfias megjelenítésben kurzor segítségével felkereshető bármely voxel és leolvasható a CSD abban számított értéke és annak pontos anatómiai lokalizációja a Talairach-térben [83].

2.18. LORETA Source Correlation (LSC)

A LORETA Source Correlation módszer egy közelmúltban kifejlesztett, LORETA vizsgálatra alapuló módszer, mely intrahemiszfériálisan, egyes kérgi területek között vizsgálja az EEG funkcionális konnektivitás mértékét. A LSC analízis két kortikális területben (region of interest, ROI), másodpercenként 128 alkalommal meghatározott áramsűrűség időbeli korrelációjának kiszámolását jelenti. Egy-egy ROI egy nagyobb vagy két-három kis gyrus területét fedi le, mérettől függően, néhányszor 10 vagy 100 voxel tartalmaz. A korreláció (r) dimenzió nélküli szám, minimum értéke -1, maximum értéke +1. Ha az $r = 0$, akkor a vizsgált két változó kapcsolatát függetlennek nevezzük. A korrelációs együttható $\leq 0,4$ értéke esetén gyenge, $\geq 0,7$ esetén erős lineáris kapcsolatról beszélünk, bár ez a minősítés megállapodás kérdése [84]. A korrelációs együttható értékének valós tartalmát a szakmai, esetünkben neurobiológiai megfontolások adják meg.

A LSC analízis lényege, hogy a voxel-voxel szintű korreláció-számítás helyett átlagolás útján féltékenként 33 (Z-statisztika alkalmazása esetén 23) agyi régiót (ROI) határozunk meg és ezek aktivitása között számítunk korrelációt az elemzésre szánt minta

egészében [70]. Az 1-25 Hz frekvenciatartományban r értékeket számítottunk az összes keskeny frekvenciasávra (very narrow band, VNB, 1 Hz sávszélesség).

2.19. EEG funkcionális konnektivitás megjelenítése

Az EEGfC adatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézetben Emri Miklós és munkatársai által kifejlesztett BrainCON szoftverrel ábráztuk [85, 86]. Az ún. "üvegagy"-on a ROI-kat a geometriai súlypontjuknak megfelelő Talairach-koordináták szerint elhelyezett pontok képviselik, a kóros konnektivitás értékeit az egyes pontokat, ROI-kat összekötő egyenesek.

2.20. Z-statisztika

Életkorhoz illesztett, Z-transzformált értékeket számoltunk minden személyben, a LORETA Normatív Adatbázis [87] és a LSC Normatív Adatbázis [88] referencia-adatainak megfelelően. A QEEG adatbázisok földrajzi elhelyezkedéstől és rassztól függetlenek, nemek szerinti elkülönítést nem alkalmaznak. A Z-statisztika bármely, individuális EEG-változó értékét az egészséges, azonos életkorú populációból nyert minta középértékéhez ($Z=0$) hasonlítja. Statisztikai megfontolás alapján a $-3 Z$ és $+3 Z$ intervallumba eső értékek normálisnak, az azon kívül esők kórosnak számítanak.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Az epilepszia hatásos kezelése klinikai kérdés, amely számos beteg esetében nem megoldott a korábban említett (2.9. alfejezet) okok miatt. Az okok közül kiemelendő, hogy az antiepileptikumoknak a teljes agyra, elsősorban a nagy léptékű agyi elektromos folyamatokra gyakorolt hatását nem vizsgálták, az ioncsatorna-receptor szintű hagyományos farmakológiai megközelítés pedig önmagában nem magyarázza meg a rohamok megszűnését vagy fennmaradását. Célkitűzéseink a rendszerbiológiára támaszkodnak, aminek értelmében a szerveződés alacsonyabb szintjein, például az ioncsatorna-receptor szinten bekövetkező változások nem feltétlenül adnak magyarázatot az agyi szerveződés nagyobb egységeiben (pl. a talamo-kortikális szint), a nagyobb komplexitás szintjén bekövetkező változásokra. Munkánkban nagy lépték és nagy komplexitású szerveződés alatt a rohammentes és nem rohammentes állapotot és az ezeknek megfelelő globális agyi elektromos állapotokat értjük, ahogyan azok az EEG-ben megjelennek.

1. Célunk a sikeres kezelés mögött álló, lamotrigin okozta globális agyi állapotváltozás feltérképezése eddig e célra nem használt EEG-módszerekkel. E módszerekkel nagy térbeli skálán vizsgálhatók az agy elektromos folyamatai. Az első vizsgálatban az idiopátiás generalizált epilepsziában talamo-kortikális szinten létrejövő, kóros mértékű EEG-szinkronizáció lamotrigin okozta feltételezett csökkenését az EEG-háttértevékenység spektrális elemzésével közelítjük meg. A második vizsgálatban az EEG-ből származtatott áramforrás-sűrűség meghatározásával az agykérgi transzmembrán-áramokban gyógyszerhatásra bekövetkező változásokat és azok anatómiai eloszlását kívánjuk demonstrálni idiopátiás generalizált epilepsziás betegekben. Mindkét vizsgálat alapja a kezelés előtt és a sikeres kezelés alatt kapott eredmények összehasonlítása.

2. Szintén klinikai-neurofiziológiai kérdés az iktális és interiktális epilepsziás állapotok mögött álló agyi hálózati szerveződés [22] megismerése. Remélhető, hogy az erre vonatkozó ismeretek a jövőben hozzájárulnak a hatásos rohamgátló kezelés, esetleg oki kezelés illetve epilepszia megelőzés módszereinek kidolgozásához. Konkrét célkitűzésünk egy jellegzetes elektro-klinikai állapotra, a generalizált, túske-hullám EEG mintával járó absence statusra irányul. Az iktális EEG minta hátterében álló lokális neuronális szinkronizációt és annak anatómiai eloszlását kvantitatív EEG és LORETA forráslokalizáló módszer segítségével vizsgáljuk, míg a nagyobb agykérgi területek közti kóros összjátékot a LORETA Source Correlation módszerrel.

4. VIZSGÁLATI CSOPORTOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális elemzésével

4.1.1. Vizsgált személyek, beválasztási és kizárási kritériumok

A lamotrigin kezelés ébrenléti EEG-háttértevékenység spektrális összetételére kifejtett hatásának vizsgálatához prospektív módon olyan újonnan diagnosztizált, kezeletlen idiopátiás generalizált epilepsziás betegeket választottunk, akiknél az epilepszia a 8. életév után kezdődött. Kizárási kritérium volt az állandó gyógyszeresedés (az orális antikoncepciens kivételével), alkohol vagy gyógyszer abúzus, bármilyen egyéb olyan egészségi állapot, ami befolyásolja az EEG aktivitást, illetve 5 nappal az EEG felvételt megelőzően lezajlott generalizált tónusos-klónusos epilepsziás roham. Az IGE szindrómák diagnózisát általánosan elfogadott irányelvek alapján állítottuk fel [89-91]. Neurológiai és EEG vizsgálatot az első viziten végeztünk, másnap kezdődött a kezelés. A kezdeti napi lamotrigin adag 25 mg volt, melyet fokozatosan emeltük, amíg a rohamok megszűntek. Az epilepsziás rohamok időpontját és az esetleges mellékhatásokat rohamnaptárban rögzítettük. Összesen 19 beteget vontunk be a vizsgálatba (12 nő, 7 férfi, életkor: 10-29 év, átlagéletkor: 16,2 év). A titrálási időszakot követően a betegek napi lamotrigin adagja 100 és 300 mg között volt. 14 beteg napi 200 mg lamotrigint szedett. Egyik betegnek sem volt gyógyszer-mellékhatásra utaló tünete vagy panasza. Az első EEG felvétel gyógyszermentes állapotban készült. A második EEG-t 3 hónap múlva készítettük, amikor a betegek már a hatékony dózisu lamotrigint szedték és rohammentesek voltak.

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

Az EEG felvételeket délelőtt, kielégítő éjszakai alvást követően, Micromed BQ 3200 típusú digitális EEG készülékkel végeztük (Brain Quick, Micromed, Treviso, Olaszország). A vizsgálatokat szakképzett asszisztens végezte, a kvantitatív EEG vizsgálatokra vonatkozó ajánlás szerint [92]. Az ezüst-ezüstklorid elektródákat a nemzetközi 10-20 rendszer szerint helyeztük el. Az elvezetés Fpz pozícióban elhelyezett fizikai referencia ellen történt. A QEEG elemzés ún. matematikai csatolt fül-referencia ellen újrászámított értékekből történt. Az elektród-ellenállás $\leq 5 \text{ k}\Omega$ volt. Az EEG és a szemmozgásból származó potenciálok megkülönböztetésére, illetve az EMG aktivitás detektálására kiegészítő bipoláris elvezetések szolgáltak. Az EEG elvezetésekben a szűrőállás 0,1 és 33,6 Hz között volt. A mintavételi frekvencia 128/sec volt. 12-bit on-line analóg-digitális konverzió történt. Személyenként 30 perces EEG-felvétel készült ébrenléti, nyugalmi, relaxált állapotban, csukott szemek mellett.

Az éberségi szintet az EEG asszisztens felügyelte, aki az alfa ritmus eltűnésekor finoman ébresztette a beteget. A legjobb hatvan, egyenként 2 mp hosszúságú szakaszt (epoch) választottuk ki QEEG elemzésre. A mintaválogatás vakon, azaz a klinikai adatok (név, nem, kezeletlen vagy kezelt állapot) ismerete nélkül történt, a felvételeket kóddal jelöltük.

Laboratóriumunkban az epoch szelekció protokollja az alábbi volt:

1. folyamatos, nyugalmi, ébrenléti állapotot tükröző alfa aktivitás jelenléte, amplitúdó-maximummal a hátsó területek felett.
2. műtermék, epileptiform potenciál vagy egyéb nem stacionárius elemek hiánya.
3. aluszékonyságra vagy arousal-ra utaló minták hiánya.

E válogatási protokoll meglehetősen állandó éberségi szintet tükröző aktivitást eredményezett a vizsgált mintákban [93]. A végső vizuális revízió után a kiválasztott epoch-okat Neurometric Analysis System szoftverrel (NAS, Version 2.80) analizáltuk. A gyors Fourier-transzformációból származó adatok felhasználásával 19 csatornára, négy frekvenciasávban (delta:1,5-3,5 Hz, théta:3,5-7,5 Hz, alfa:7,5-12,5 Hz, béta:12,5-25,0 Hz) számoltunk abszolút teljesítményt (raw absolute power, RAP), relatív teljesítményt (raw relative power, RRP), valamint minden sávra átlagfrekvenciát (raw mean frequency, RMF). A koherenciát ugyanezen frekvenciasávokban, két idősor teljesítmény-spektrumának auto- és keresztkorrelációjából számoltuk [94]. Interhemiszfériális koherenciát (RCO) számítottunk az Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4 és T5-T6 elektródparókra, intrahemiszfériális koherenciát (RIC) az Fp1-F3, Fp2-F4, T3-T5, T4-T6, C3-P3, C4-P4, F3-O1 és F4-O2 elektródparókra. Skalp-átlagokat is számoltunk a nagymennyiségű számadat csökkentése céljából, valamint hogy globális értéket kapjunk minden változóra.

Csoportos összehasonlítás a skalp-átlagokból készült. Normalitásvizsgálat Kolmogorov-Szmirnov teszttel történt. A nem normális eloszlás miatt nemparaméteres tesztek alkalmaztunk. A betegcsoport kezelt (LTG) és kezeletlen (NAE) állapotát Wilcoxon párosított teszt segítségével hasonlítottuk össze. A többszörös összehasonlítás Friedman és post hoc Dunn-teszttel történt, a korrigált p -érték megadásával. A korrelációt a Spearman-féle rangkorrelációs módszerrel számoltuk [95]. A korrigált $p \leq 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A lamotrigin okozta változások irányának megítélésére (egészséges értékek irányába változó vagy attól távolodó) normatív QEEG adatbázisunkból kiválasztott 32 egészséges kontroll személy QEEG adatait használtuk. Az egészséges kontrollokat ugyanúgy vizsgáltuk mint a betegeket, és a két minta életkori összetétele nem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést. Az összehasonlítás kétmintás t-próba segítségével történt ($p > 0,05$).

4.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása

A lamotrigin kezelés hatására bekövetkező agykérgi forráseloszlás-változás vizsgálatának és lokalizálásának céljából az EEG felvételeket LORETA forráslokalizáló módszerrel elemeztük. Az előző IGE betegcsoport kezeletlen és lamotriginnel kezelt állapotban készült EEG-felvételeit vizsgáltuk. A LORETA módszer a potenciálmezőt létrehozó agykérgi generátorokat adja meg, valamint három dimenzióban lokalizálja az EEG-aktivitás agykérgi forrásait és annak gyógyszerhatásra történő változását. Betegenként, összesen 60 szakaszt (egyenként 2 mp. hosszúságú epoch) elemeztünk. Az epoch szelekció a 4.1.2. alfejezetben leírtakkal egyezett meg.

4.2.1. LORETA analízis

A LORETA módszer részletes leírása az 2.17. alfejezetben szerepel. A LORETA módszerrel négy frekvenciasávban számítottunk aktivitást (CSD) 2394 voxelre, az irodalomban megadott módon [96]. E sávok: delta: 1,5-3,5 Hz; théta: 3,5-7,5 Hz; alfa: 7,5-12,5 Hz; béta: 12,5-25,0 Hz. Beépített statisztikai program segítségével az összes voxelben kapott aktivitást összehasonlítottuk kezeletlen és kezelt állapotban. A statisztikai elemzés során a LORETA elemzéssel nyert adatokat 10-es alapú logaritmikus transzformáció után egymintás t -próbával elemeztük. A LORETA módszer esetében a többszörös összehasonlítások esetén szükséges korrekció ("correction for multiple comparisons") ideális matematikája a közlemény írásának idején még nem tisztázódott, ezért irodalmi példa kapcsán a nem-korrigált $p < 0,01$ különbséget vettük statisztikailag szignifikánsnak [97].

4.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban

Retrospektív tanulmányunkba EEG adatbázisunkból hét beteget választottunk ki, akiknél felnőttkorban absence status jelentkezett. A betegek kórtörténetét, klinikai, laboratóriumi és koponya CT eredményeit, a neuroaktív gyógyszerelést, valamint az észlelt neuropszichiátriai tüneteket rögzítettük (1. táblázat). Kórtörténetük nagyon változatos volt: agyi lézió, felső légúti hurut, primer idegrendszeri infekció, emelkedett szérumszint, neuroaktív gyógyszerelés változása, konvulzív epilepsziás roham szerepelt előzményként. Az AS idején a betegekben mozdulatlanságot, areaktív állapotot, a verbális és non-verbális kommunikáció hiányát észleltük, azonban bizonyos mértékben ébreszthetők voltak. Egy betegnél pszichomotoros meglassultságot és csökkent válaszkészséget, míg egy másik betegnél fluktuáló szomnolenciát és konfúziót észleltünk. E tünetek miatt kerültek osztályunkra, ez az állapot keltette fel AS gyanúját és indokolta az EEG-vizsgálatot.

Beteg sorszám	Életkor (nem)	Fő klinikai adatok
1	51 év (F)	<p>Anamnézis: szkizofrénia, mérsékelt mentális retardáció, ritka konvulzív rohamok.</p> <p>Jelenleg: felső légúti infekció magas lázzal, pszichiátriai gyógyszeres kezelés nem részletezett változása, ismételt konvulzív rohamok, generalizált rigiditás, szomnolencia, pszichomotoros meglassultság.</p> <p>Eredmények: koponya CT: enyhe bilaterális-temporális-insularis atrófia. Enyhe vércukor-szint emelkedés.</p> <p>Krónikus gyógyszeres kezelés: karbamazepin, de szubterápiás szérumszint.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: EEG felvétel előtt nincs neuroaktív gyógyszer.</p>
2	82 év (F)	<p>Anamnézis: hipertónia, kardiomiopátia, JF iszkémiás lézió, egyszeri akut szimptomás roham.</p> <p>Jelenleg: kraniális trauma, JF kontúzió, szubdurális hematóma. Két nappal a hematóma evakuációja után dezorientáltság, melyet mozdulatlan, areaktív állapot, kooperáció hiánya követ. Eredmények: Koponya CT: kis JF intracerebrális hematóma, kortikális atrófia. Nincs szignifikáns laboratóriumi eltérés.</p> <p>Krónikus kezelés: nincs neuroaktív szer.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: nincs neuroaktív szer az EEG regisztráció előtt.</p>
3	69 év (N)	<p>Anamnézis: szkizofrénia, iszkémiás BF lézió, három konvulzív roham, diabétesz mellitusz (kezelt).</p> <p>Jelenleg: fejfájás, dezorientált állapot, néhány órával később mozdulatlan, areaktív állapot.</p> <p>Eredmények: koponya CT: mérsékelt cerebrális atrófia. Mérsékelt emelkedett vércukor-szint.</p> <p>Krónikus kezelés: nincs neuroaktív szer.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: nincs neuroaktív szer az EEG regisztráció előtt.</p>

Beteg sorszám	Életkor (nem)	Fő klinikai adatok
4	82 év (N)	<p>Anamnézis: hipertónia, iszkémiás kardiomiopátia, diabetes mellitusz, fokális epilepszia BF fókusszal.</p> <p>Jelenleg: jobb facio-brachiális motoros rohamok, 10 mg diazepam iv. adása után mozdulatlan, areaktív állapot.</p> <p>Eredmények: koponya CT: Diffúz kortikális atrófia és multiplex kis iszkémiás léziók mindkét féltekében. Mérsékelt emelkedett vércukorszint.</p> <p>Vizeletvizsgálat: gennyes uroinfekció.</p> <p>Krónikus kezelés: gabapentin, napi dózis: 1200 mg.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: nincs neuroaktív szer az EEG regisztráció előtt.</p>
5	32 év (N)	<p>Anamnézis: gyermekkori absence epilepszia, remisszióban. Később depresszió, alkohol abúzus és öngyilkossági kísérlet.</p> <p>Diabetes mellitusz hipoglikémiás epizódokkal és szituációfüggő konvulzív rohamok.</p> <p>Jelenleg: felső légúti infekció, konvulzív roham, melyet éberségi szint csökkenés, spontán mozgások hiánya követ.</p> <p>Eredmények: normál koponya CT és laboratóriumi eredmények.</p> <p>Krónikus kezelés: nincs neuroaktív gyógyszer.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: nincs neuroaktív szer az EEG regisztráció előtt.</p>
6	42 év (F)	<p>Anamnézis: nincs jelentős betegség.</p> <p>Jelenleg: magas láz, nem-purulens encephalitis, számos konvulzív roham, a rohamok között dezorientáltság. Iv. fenitoin megszüntette a motoros rohamokat, de a beteg zavart és areaktív maradt.</p> <p>Eredmények: koponya CT normális, liquorvizsgálat aszeptikus meningitist igazolt.</p> <p>Krónikus kezelés: nincs neuroaktív gyógyszer.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés az EEG regisztráció előtti 2 napban: intravénás fenitoin, terápiás szérumszintek.</p>
7	56 év (F)	<p>Anamnézis: hosszantartó alkohol abúzus és dependencia, cerebrális és cerebelláris atrófia, frontális lebeny tünetek.</p> <p>Jelenleg: hipertóniás krízis, bal oldali facio-brachialis konvulzió, benzodiazepin és fenitoin terápia, melyet légzési elégtelenség követ. Mérsékelt emelkedett hőmérséklet. Zavartság és fluktuáló éberségi szint.</p> <p>Eredmények: koponya CT: bal temporális hipodenzitás, az abnormalitás ismeretlen eredetű. Nincs jelentős laboratóriumi eltérés.</p> <p>Krónikus kezelés: nincs neuroaktív gyógyszer.</p> <p>Akut gyógyszeres kezelés: néhány órával az EEG regisztráció előtt intravénás diazepam és fenitoin.</p>

1. táblázat: *Betegek klinikailag releváns adatai, laboratóriumi és koponya CT eltérései, neuroaktív gyógyszerei. BF: bal félteke, JF: jobb félteke, F: férfi, N: nő.*

Az EEG felvételek ugyanazzal a készülékkel (Brain Quick System Plus, Micromed, Trevisio Olaszország) készültek. A 19 darab ezüst-ezüstklorid elektródát a nemzetközi 10-20 rendszernek megfelelően helyeztük fel, ugyanilyen elektródák kerültek a fülcimpákra. Az Fpz elektróda mintavételi (fizikai) referenciaként szolgált. Matematikai kapcsolt fül referenciát alkalmaztunk az elemzéshez. A szűrőállítás 0,1 és 33,6 Hz, a mintavétel 128/sec. volt, 12 bit on-line analóg-digitális konverzió történt. Az EEG-felvétel során az iktális mintát észlelő EEG asszisztens azonnal értesítette az orvost, aki ellenőrizte és rögzítette a beteg állapotát, valamint intravénás diazepamot adott az AS megszüntetésére. Ez minden betegben a motoros és mentális funkciók gyors javulásához, valamint az iktális EEG aktivitás szimultán megszűnéséhez vezetett. A diazepam beadása utáni EEG szakasz QEEG elemzésére műtermékek miatt nem került sor. Az EEG vizsgálatot követően a betegeket az észlelt kórképnek vagy kórképeknek megfelelően kezeltük. Az AS megszüntetését követő napon újabb EEG-vizsgálat készült, ezeken AS-t vagy egyéb iktális aktivitást nem észleltünk.

Elemzéshez betegenként egybefüggő, összesen két perc (60 x 2 mp-es epoch) iktális aktivitást választottunk ki. A feldolgozáshoz NeuroGuide Deluxe (2.7.1.0 verzió), LORETA és LORETA Source Correlation (LSC) [88] programokat használtunk. A kiválasztott epochokon gyors Fourier-transzformációt végeztünk, ebből abszolút és Z-transzformált teljesítményspektrumot állítottunk elő, amelyben a teljesítmény az 1-25 Hz frekvenciasávban, 1 Hz keskeny frekvenciasávonként (very narrow band, VNB) leolvasható volt. LORETA elemzést a spektrum maximális abnormalitásának helyén végeztünk (6. ábra).

5. EREDMÉNYEK

5.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális elemzésével

A 2. táblázatban a betegcsoport kezeletlen és kezelt állapotban számított QEEG eredményeit összegeztük, feltüntetve a normál kontroll csoport adatait is.

	DELTA NAE	DELTA LTG	p	THÉTA NAE	THÉTA LTG	p	ALFA NAE	ALFA LTG	p	BÉTA NAE	BÉTA LTG	p
Abszolút teljesítmény (μV^2)												
Medián	17.84	15.19	0.02	20.56	14.45	0.01	47.47	39.08	0.09	10.77	10.27	0.08
Átlag	20.24	16.04		24.02	17.26		66.76	53.33		11.57	10.38	
SD	10.46	5.51		14.11	10.95		46.26	41.57		4.24	4.12	
Átlag NC	6.45			7.49			31.62			7.13		
Relatív teljesítmény												
Medián	0.18	0.20	0.32	0.21	0.21	0.02	0.50	0.47	0.91	0.10	0.10	0.28
Átlag	0.20	0.21		0.22	0.20		0.46	0.46		0.12	0.13	
SD	0.06	0.07		0.04	0.05		0.12	0.13		0.06	0.06	
Átlag NC	0.15			0.16			0.53			0.15		
Átlagfrekvencia (Hz)												
Medián	2.35	2.35	0.79	5.50	5.39	0.05	9.60	9.77	0.05	16.49	17.03	0.34
Átlag	2.36	2.35		5.53	5.44		9.63	9.81		16.95	16.95	
SD	0.04	0.03		0.17	0.17		0.33	0.48		0.44	0.61	
Átlag NC	2.35			5.51			9.86			17.54		
Interhem. Koherencia												
Medián	0.57	0.58	0.23	0.54	0.50	0.45	0.58	0.62	0.32	0.44	0.40	0.12
Átlag	0.57	0.59		0.50	0.52		0.59	0.60		0.41	0.41	
SD	0.09	0.08		0.12	0.10		0.16	0.15		0.11	0.09	
Átlag NC	0.64			0.57			0.66			0.50		
Intrahem. Koherencia												
Medián	0.59	0.63	0.12	0.59	0.61	0.20	0.51	0.48	0.79	0.54	0.53	0.64
Átlag	0.59	0.62		0.59	0.60		0.48	0.49		0.53	0.53	
SD	0.07	0.07		0.06	0.06		0.15	0.13		0.07	0.06	
Átlag NC	0.63			0.63			0.46			0.55		

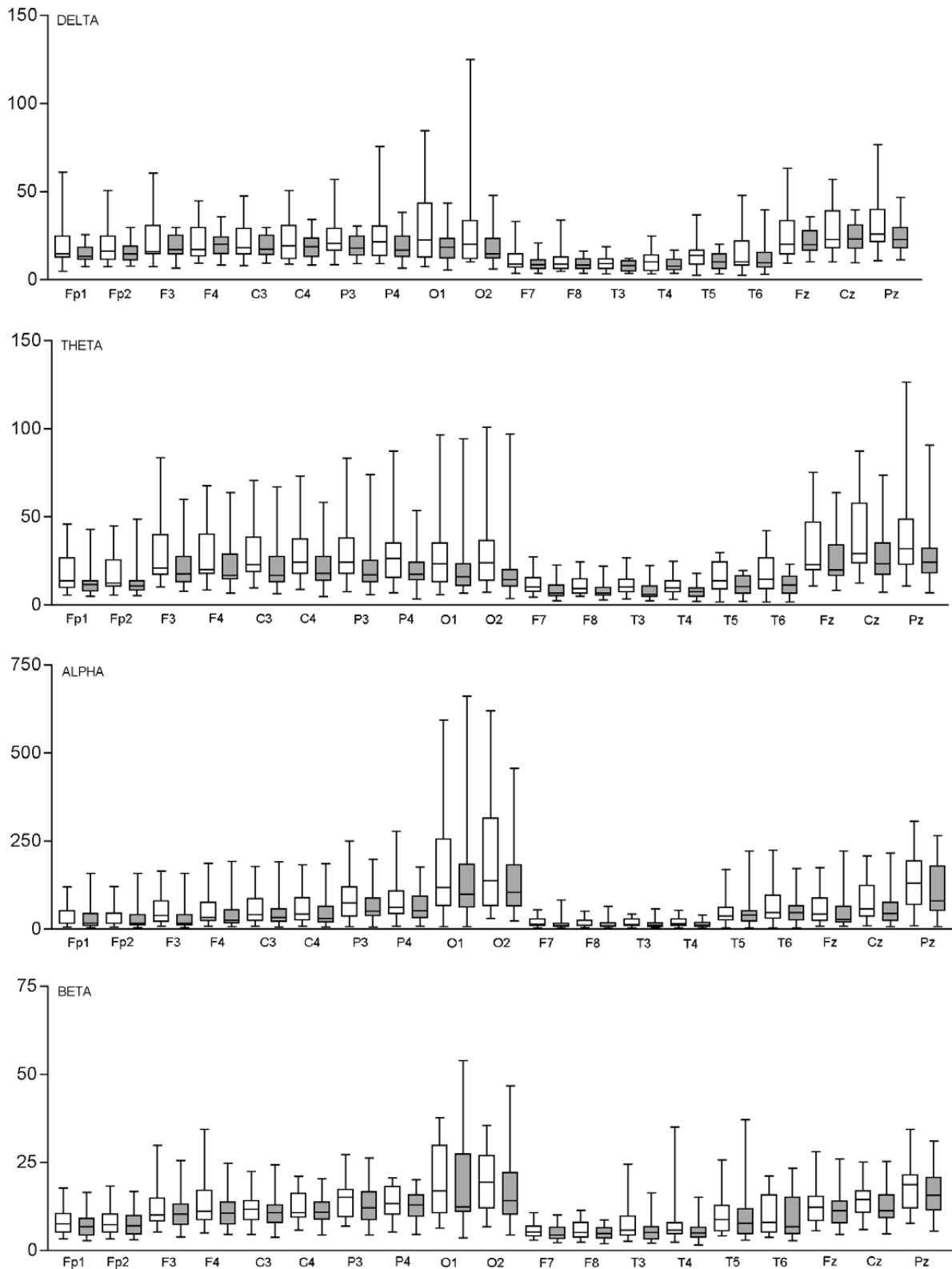
2. táblázat: Kvantitatív EEG változók skalp-átlagai kezeletlen állapotban (NAE) és lamotrigin (LTG) mellett. Átlag NC: normatív értékek, SD: standard deviáció.

A kezeletlen állapothoz képest a kezelt állapotban statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent az abszolút delta és théta teljesítmény (RAP), a relatív théta teljesítmény (RRP), a théta átlagfrekvencia (RMF), és növekedett az alfa átlagfrekvencia (RMF). A normál kontroll csoporttal történt összehasonlítás arra utal, hogy a gyógyszerhatás okozta RAP és RMF változások az EEG normalizáció irányába mutatnak. A koherenciára a lamotrigin nem gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatást.

5.1.1. Abszolút teljesítmény topográfiai megoszlása

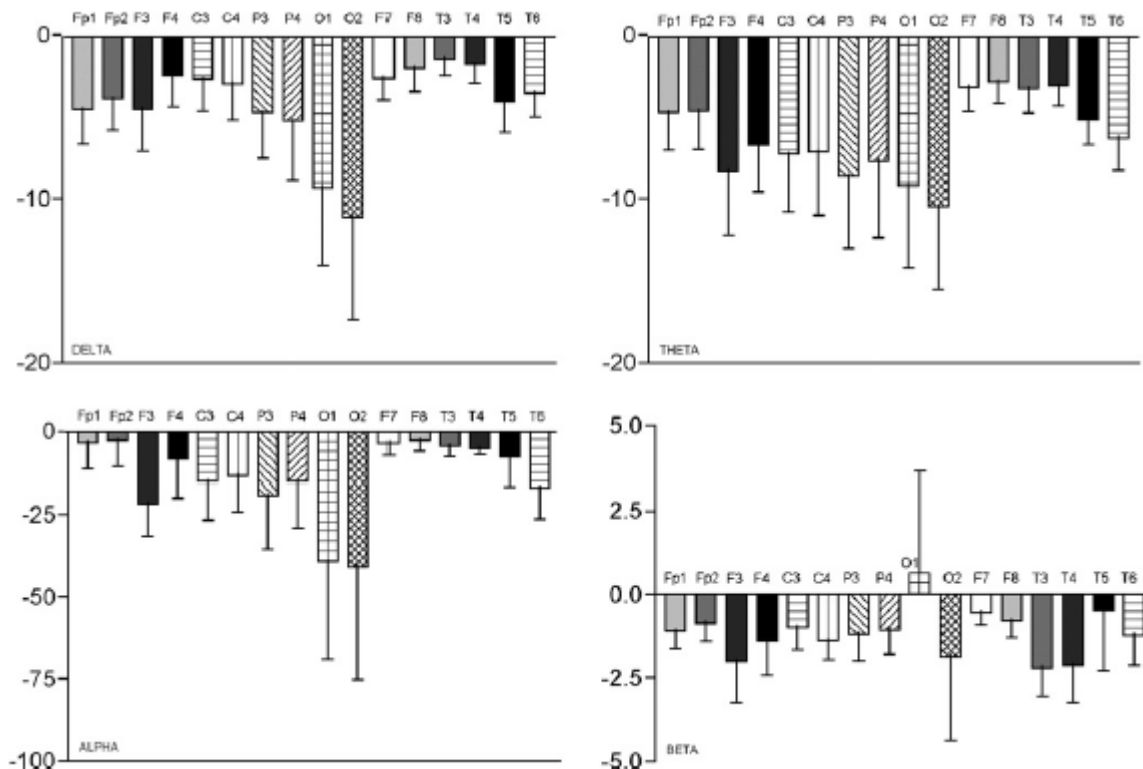
A RAP topográfiai megoszlása azt mutatja, hogy az egyes elvezetésekben a változások nagy többsége követte a skalp-átlagok változásának irányát (1. ábra). Az abszolút

teljesítmény gyógyszer okozta változásainak ($RAP_{LTG}-RAP_{NAE}$) topográfiája mindkét féltekében antero-posterior irányú grádiensst mutatott a delta, theta és alfa sávokban, de a béta sávban nem (2. ábra). A sorban első és utolsó elektródák (Fp1 vs. O1, Fp2 vs. O2) között volt a legnagyobb különbség, azonban egyik frekvenciasávban sem voltak statisztikailag szignifikánsak. A "box and whiskers" ábrázolás (1. ábra) azt mutatja, hogy a delta és theta frekvenciasávban a kezeletlen állapotban az értékek jobban szóródnak, mint kezelt állapotban. A felső határ csökkenése, valamint a doboz magasságának és pozíciójának változása a delta és theta frekvenciasávokban volt a legkifejezettebb. E változások arra utalnak, hogy a lamotrigin inkább a magasabb RAP értékeket csökkentette. Ez a jelenség kevésbé volt szembeötlő az alfa frekvenciasávban, és nem volt megfigyelhető a béta frekvenciasávban. A kezdeti, RAP_{NAE} értékeket a gyógyszerfüggő változásokkal ($RAP_{LTG}-RAP_{NAE}$) összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy minél nagyobb volt a kiindulási érték, annál nagyobb fokú volt a csökkenés. Ezt a jelenséget az egész skalp felett tapasztaltuk a delta, theta és alfa frekvenciasávokban, de a béta frekvenciasávban csak ritkán (3. táblázat). A 3. ábra a delta frekvenciasávban, az Fp1 elvezetésben mért adatokon szemlélteti ezt a jelenséget.



1. ábra: Az abszolút teljesítmény topográfiája négy frekvenciasávban és 19 elektróda helyen ("box and whiskers" ábrázolás). A téglalapok a 25. és 75. percentil közötti értékeket mutatják, a vízszintes vonalak a medián értékeket. A függőleges vonalak a legkisebb értéktől és legnagyobb értékig terjednek. Két "box and whiskers" ábra tartozik minden elektródához: az

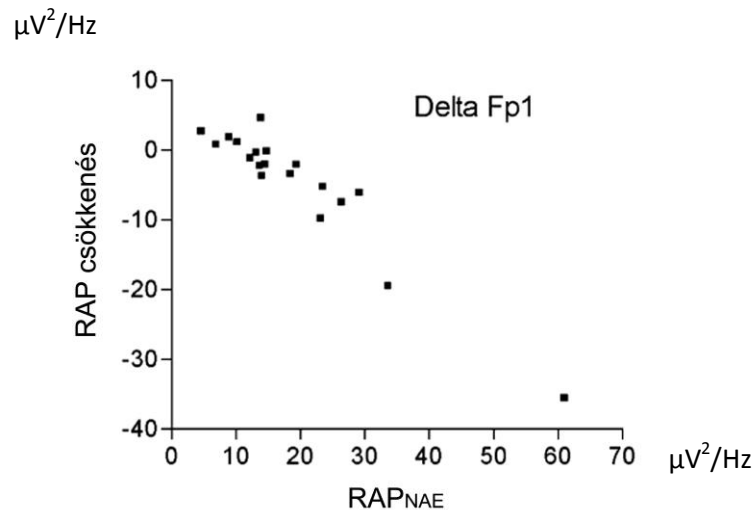
üres téglalap a kezeletlen, a szürke téglalap a kezelt betegek értékeit mutatja. Az Y-tengely az abszolút teljesítmény értékeket tünteti fel ($\mu V^2/Hz$).



2. ábra: Az abszolút teljesítmény ($\mu V^2/Hz$) változásainak ($RAP_{LTG}-RAP_{NAE}$) topográfiája a négy frekvenciasávban, 19 elektródahelyen.

	Delta		Theta		Alpha		Beta	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Fp1	-0.87	<0.0001	-0.64	0.0035	-0.38	0.1044	-0.26	0.2830
Fp2	-0.73	0.0004	-0.46	0.0468	-0.33	0.1631	-0.36	0.1345
F3	-0.77	0.0001	-0.67	0.0018	-0.68	0.0014	-0.61	0.3910
F4	-0.59	0.0077	-0.66	0.0019	-0.51	0.0255	-0.28	0.2383
C3	-0.56	0.0121	-0.47	0.0431	-0.67	0.0017	-0.17	0.4851
C4	-0.57	0.0102	-0.61	0.0057	-0.62	0.0050	-0.31	0.1930
P3	-0.59	0.0077	-0.58	0.0091	-0.66	0.0020	-0.05	0.8473
P4	-0.62	0.0047	-0.66	0.0020	-0.58	0.0089	-0.49	0.0349
O1	-0.85	<0.0001	-0.47	0.0003	-0.50	0.0286	-0.44	0.0581
O2	-0.81	<0.0001	-0.69	0.0010	-0.54	0.0174	-0.58	0.0089
F7	-0.76	0.0001	-0.67	0.0016	-0.47	0.0422	-0.20	0.4117
F8	-0.55	0.0153	-0.57	0.0108	-0.35	0.1387	-0.36	0.1245
T3	-0.72	0.0005	-0.54	0.0169	-0.63	0.0040	-0.72	0.0005
T4	-0.54	0.0156	-0.62	0.0043	-0.86	<0.0001	-0.48	0.0357
T5	-0.64	0.0035	-0.72	0.0005	-0.18	0.4725	-0.28	0.2413
T6	-0.76	0.0001	-0.80	<0.0001	-0.45	0.0517	-0.34	0.1539
Fz	-0.75	0.0002	-0.80	<0.0001	-0.58	0.0099	-0.25	0.2933
Cz	-0.65	0.0027	-0.60	0.0066	-0.63	0.0036	-0.16	0.5181
Pz	-0.68	0.0015	-0.72	0.0006	-0.54	0.0182	-0.51	0.0273
Átlag	-0.72	0.0005	-0.59	0.0072	-0.61	0.0059	-0.34	0.1517

3. táblázat: Abszolút teljesítmény gyógyszerfüggő csökkenésének és a kezdeti értékek (kezeletlen állapot) korrelációja. Spearman-féle rangkorreláció. r: korrelációs koefficiens, p: szignifikancia szint.



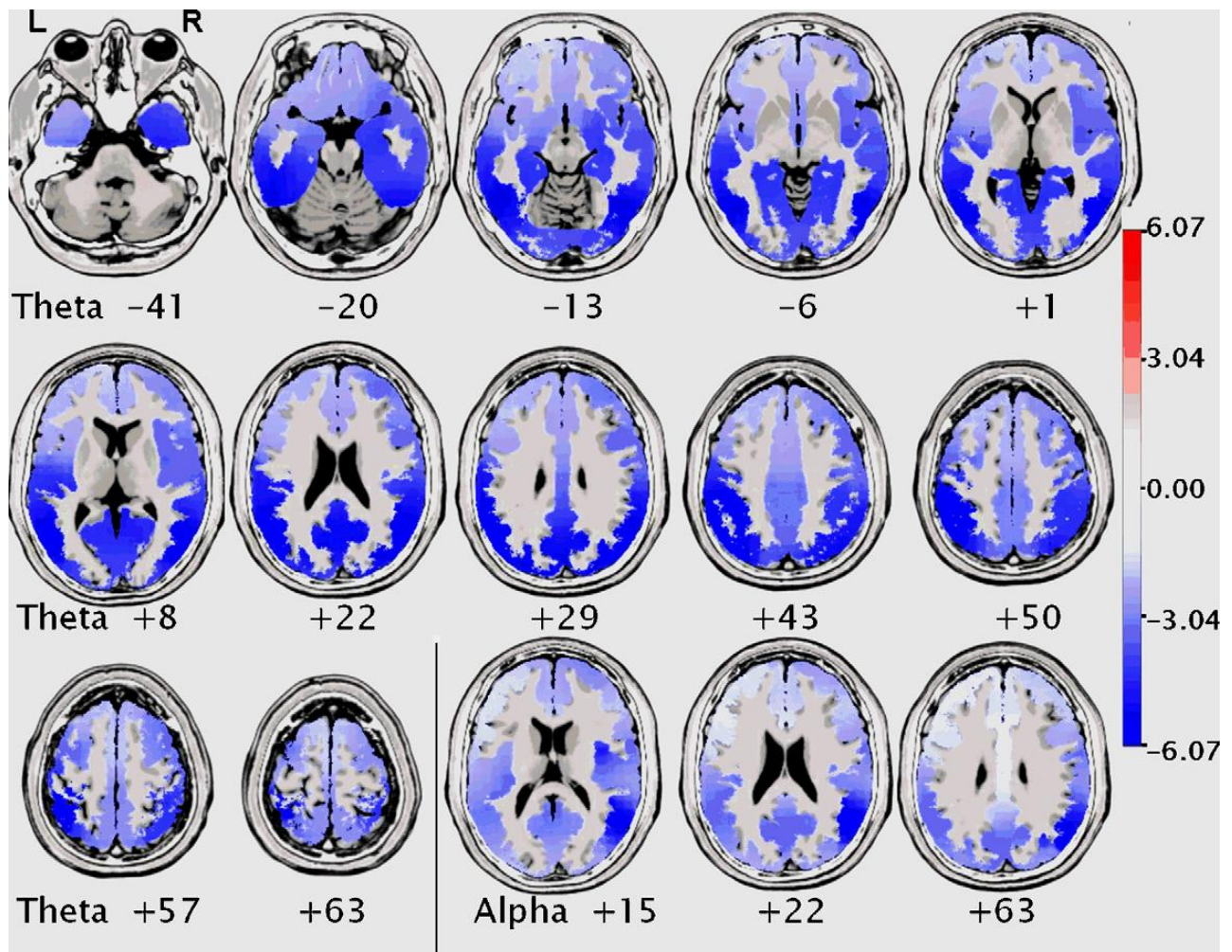
3. ábra: A lamotrigin kezelés hatása az abszolút teljesítményre. A vízszintes tengely a kezeletlen betegek abszolút teljesítményét (RAP_{NAE}) mutatja a bal frontopoláris (Fp1) elvezetésben, a delta frekvenciasávban. A függőleges tengelyen a gyógyszerfüggő RAP csökkenés ($RAP_{LTG}-RAP_{NAE}$) mértéke. Minden egyes kis négyzet egy-egy beteget jelöl. Korrelációs koefficiens=-0,87; $p<0,0001$.

5.1.2. Relatív teljesítmény, átlagfrekvencia, koherencia

A számított RRP és RMF változások egyik elvezetésben sem érték el a statisztikailag szignifikáns szintet. Az intra-, és interhemiszfériális koherencia változások sem voltak szignifikánsak.

5.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása

A lamotrigin a LORETA-aktivitást különböző mértékben csökkentette az egyes frekvenciasávokban. A 4. ábra a statisztikailag szignifikáns, theta és alfa frekvenciasávokban mutatkozó különbségeket mutatja a kezeletlen és kezelt állapot között.



4. ábra: Théta és alfa aktivitás csökkenés kezelt állapotban, a nem-kezelthez képest. A kék szín a csökkenést jelzi, telítettsége a statisztikai szignifikancia mértékét, a mellékelt színskála szerint. $t = \pm 3.04$ $p = 0.01$ -nek, $t = \pm 6,074$ $p = 0.001$ -nek felel meg. A Talairach Brain Atlas Z-tengelyének koordinátái (milliméterben kifejezve) jelölik a kiválasztott axiális agyi szeletek helyzetét. L: bal félteke, R: jobb félteke.

A statisztikailag szignifikáns különbséget jelző voxelek túlnyomó többsége nagy, egybefüggő, a temporális, a parietális és az occipitális kérget, és insulát magába foglaló területet rajzol ki. A lamotrigin elsősorban olyan területen csökkentette az aktivitást, ahol kezeletlen IGE betegekben patológiásan fokozott aktivitást mutattunk ki egy korábbi munkánkban [98]. De statisztikailag nem szignifikáns mértékű aktivitás-csökkenés a többi agykérgi területben is látható.

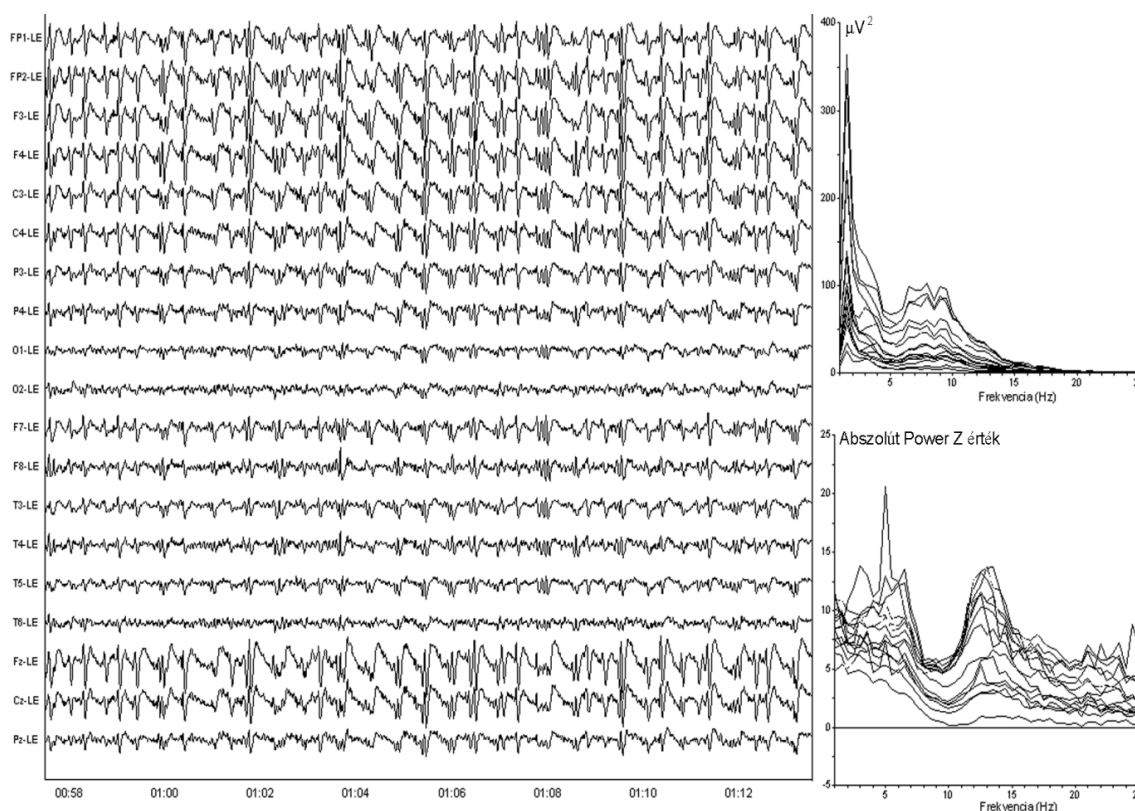
Az alfa aktivitás szintén csökkent az egész kéregben. Azonban statisztikailag szignifikáns változások a jobb féltekének csak egy körülhatárolt részén jelentkeztek, amely magába foglalta a gyrus temporalis medialis és superior posterior részét, a gyrus supramarginalis és gyrus angularis részeit és a precuneus egy részét. Topográfiailag

elkülönülő, 25 voxel tartalmazó, csökkent alfa aktivitást mutató kis clustert találtunk a jobb insulában.

5.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban

5.3.1. Az EEG és spektrális analízis eredményei

Öt betegben az iktális regisztrátum nagyfeszültségű (120-450 μV), 1-6 Hz, lassú hullámokból és tüskék-többestüskékből álló, generalizált, szinkron és szimmetrikus EEG aktivitást mutatott. Két betegben atípusos, irreguláris, 2-4 Hz tüske-hullám aktivitást észleltünk többestüske komponensekkel. Mindegyik esetben a maximális feszültséget a frontális, a centrális és a temporális elvezetésekben észleltük, szimmetrikusan. Az elektromos mező antero-posterior irányú feszültségcsökkenést mutatott. Sem fokális abnormalitás, sem értékelhető féltekei aszimmetria nem volt. A frekvenciaspektrum mindegyik betegben igen hasonló volt. A legnagyobb Z-transzformált spektrális teljesítmény minden esetben az 1-6 Hz és 12-14 Hz frekvenciasávban volt (5. ábra). A fő spektrális csúcsot 5 Hz-nél találtuk hasonló lokalizációban: T4 elvezetésben 5 betegben, F7 és T3 elvezetésben két betegben.



5. ábra: Absence status, iktális EEG minta: LE: matematikai kapcsolt fül referencia. Jobb oldalon felül: Abszolút teljesítmény (power) spektrum. Jobb oldalon alul: Z-transzformált abszolút power spektrum. Az ábra az 1. számú beteg AS-át mutatja. A Z-spektrum két frekvencia-tartományban (1-6 Hz és 12-14 Hz) mutatja a legnagyobb teljesítményt. A fő 5 Hz csúcs a T4 elvezetésnek felel meg.

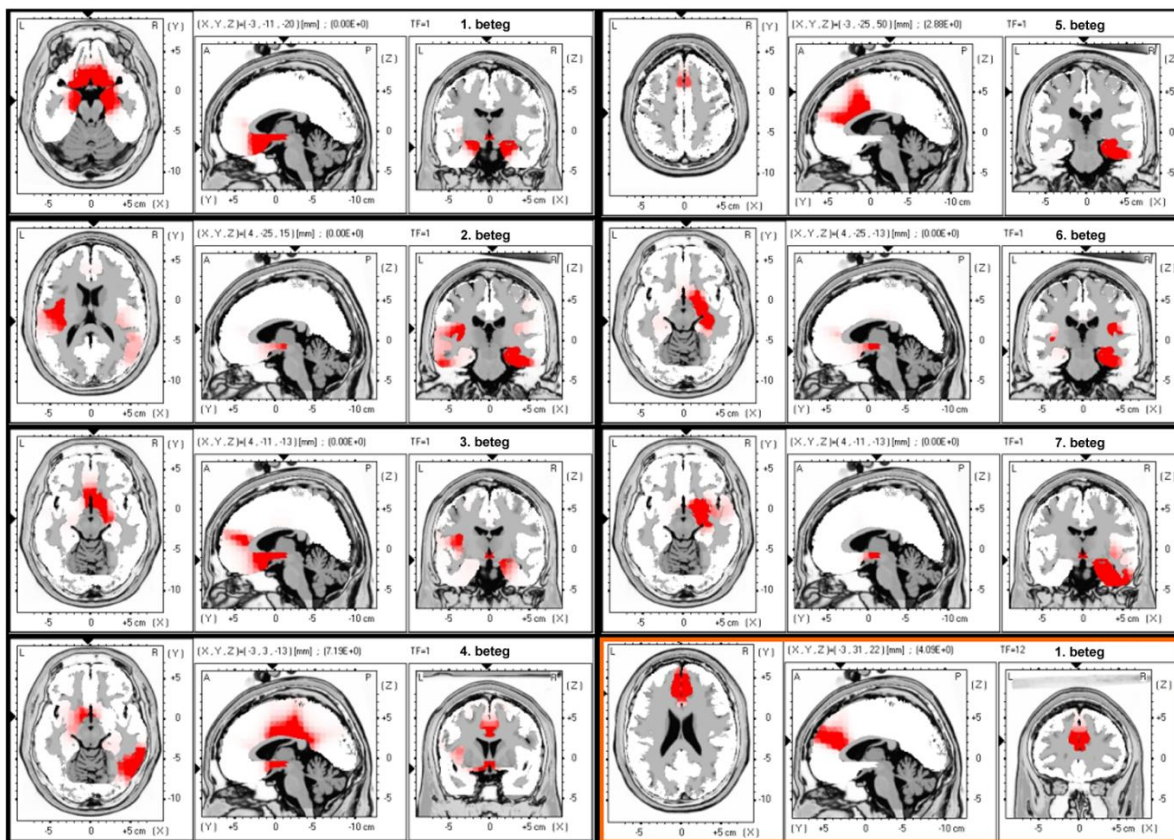
5.3.2. LORETA eredmények

LORETA vizsgálatot minden beteg esetén az átlagolt 1-6 Hz és átlagolt 12-14 Hz tartományokban végeztük. Az említett frekvenciasávban észlelt négy legnagyobb Z-érték lokalizációját táblázatba foglaltuk (4. táblázat).

Beteg sorszáma	Életkor (nem)	Maximum LORETA abnormalitás		
		Frekvencia	Lokalizáció (gyrus)	Z-érték
1	50 év (férfi)	1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	7.7
		1-6 Hz	area subcallosa B, J	7.2
		1-6 Hz	gyrus rectus, gyrus frontalis medialis B,J	6.7
		1-6 Hz	parahippocampalis B, J	6.2
		13 Hz	gyrus cinguli anterior része B, J	7.0
2	82 év (férfi)	1-6 Hz	insula B	6.4
		1-6 Hz	parahippocampalis J	6.2
		1-6 Hz	fusiformis B	5.9
		1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	5.9
3	69 év (nő)	1-6 Hz	cingulum anterior része B,J	8.8
		1-6 Hz	area subcallosa B,J	8.4
		1-6 Hz	parahippocampalis J	8.1
		1-6 Hz	insula B	8.1
		12 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	5.8
4	82 év (nő)	1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	7.6
		1-6 Hz	gyrus cinguli középső része B, J	7.6
		1-6 Hz	temporalis inferior és medius J	7.2
		1-6 Hz	area subcallosa B	7.1
		13 Hz	frontalis superior B,J	4.1
5	32 év (nő)	1-6 Hz	parahippocampalis J	6.6
		1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	6.3
		1-6 Hz	gyrus cinguli középső része B,J	6.2
		1-6 Hz	frontalis superior B,J	5.7
		14 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	6.2
6	42 év (férfi)	1-6 Hz	insula J	8.6
		1-6 Hz	parahippocampalis J	8.6
		1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	8.1
		1-6 Hz	insula B	8.1
		12 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	4.6
7	56 év (férfi)	1-6 Hz	parahippocampalis J	7.9
		1-6 Hz	area subcallosa J	7.6
		1-6 Hz	uncus J	7.6
		1-6 Hz	gyrus cinguli anterior része B,J	7.2
		12 Hz	cinguli anterior része, frontalis medialis B,J	5.0

4. táblázat: Abnormális LORETA aktivitás a betegekben. A táblázat a négy legnagyobb Z-értéket az átlagolt 1-6 Hz sávban és a 12-14 Hz sávban tünteti fel. B: bal félteke, J: jobb félteke.

Az 1-6 Hz frekvenciasávban az egyes LORETA értékek topográfiai változatosságot mutattak, míg a 12-14 Hz frekvenciasávban az értékek topográfiaileg nagyon hasonlóak voltak. Ezért az 1-6 Hz sávban minden beteg eredményét, a 12-14 Hz sávban azonban csak egy beteg (1. számú beteg) LORETA eredményét mutatjuk be grafikusan (6. ábra).



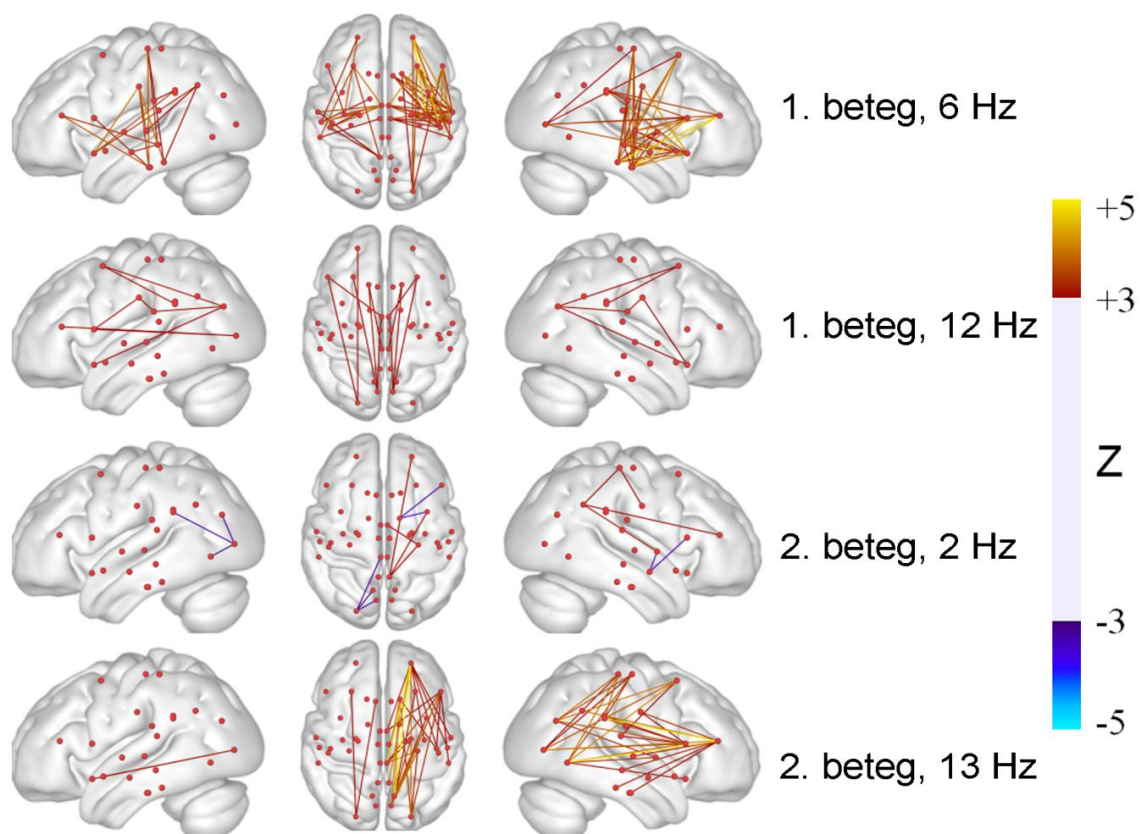
6. ábra: Individuális LORETA eredmények. Minden kiskép az 1-6 Hz adatokból származik, kivéve a jobb alsó sarokban, narancssárga keretben lévő, amely az 1. számú beteg 12-14 Hz értékeiből nyert eredményét mutatja. Piros színnel jelöltük azokat a területeket, ahol a négy legnagyobb Z-értéket találtuk. A számértékeket a 3. táblázat mutatja. L: bal félteke, R: jobb félteke.

Az 1-6 Hz frekvenciasávban a legnagyobb Z-értékek a mediális temporális struktúrák (gyrus parahippocampalis, hippocampus), a mediális frontális kéreg (a cingulum anterior legrostrálisabb része), a gyrus subcallosus és az insula területére estek. Csak egy betegben (4. számú) nem volt emelkedett aktivitás a mediális temporális területben. Az emelkedett

LORETA aktivitás további területei a medio-bazális frontális és a laterális temporális kéregben egyéni megjelenést mutattak. Öt betegben a maximális érték a 12-14 Hz frekvenciasávban bilaterálisan a gyrus cinguli elülső részében volt. E terület topográfiailag elkülönült ezen gyrus legrostrálisabb területétől, ahol az 1-6 Hz frekvenciasávban a LORETA aktivitás csúcsát észleltük. Két betegnél ebben a sávban nem észleltünk kóros Z-értéket. Az eltérések nem mutattak lokalizációs összefüggést a neurológiai deficittel és a fokális CT eltérésekkel.

5.3.3. LSC eredmények

Az LORETA Source Correlation elemzés nagyon különböző intrahemiszfériális EEGfC mintázatot eredményezett. Az 1., 2. és 7. számú betegben számos frontális, temporális, parietális és occipitális ROI között kaptunk emelkedett EEGfC értéket (7. ábra).



7. ábra: Az 1. és 2. számú beteg egyéni LSC eredményei. Ezekben a betegekben (és a nem bemutatott 7. számú betegben is) sok abnormalis EEGfC értéket kaptunk. A legnagyobb számú abnormalis Z-értéket mutató „very narrow band” -ket (Hz) jelenítettük meg.

Összességében több jobb féltekei abnormalitást észleltünk, mint bal féltekeit. A 3. és 6. számú betegben 1-5 abnormalis eredményt észleltünk, melyek topográfiailag

véletlenszerűnek tűntek, és nem körvonalaztak ki hálózatot. A 4. és 5. számú beteg esetében egyáltalán nem kaptunk abnormalis Z-értéket. Az LSC eredmények, valamint a klinikai és képalkotó vizsgálatok eredményei között topográfiai kapcsolatot nem találtunk.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális összetételére

Az idiopátiás generalizált epilepszia idegélettanának egyik centrális eleme a kórosan nagymértékű talamo-kortikális oszcilláció [99], amely interiktális állapotban is kimutatható [98]. Nem meglepő tehát, hogy betegeinkben lamotrigin hatása alatt a delta és théta sávban történő oszcilláció intenzitása csökkent, ami a RAP érték változásán lemérhető. A csökkent EEG-szinkronizáció a háttértevékenység részleges normalizációjának tekinthető. A lamotrigin ezen hatása nagyon hasonló a valproát IGE betegben kifejtett hatásához [100, 101]. A delta, théta szinkronizáció csökkenését nem kísérték jelentős RRP változások, ami arra utal, hogy a frekvenciasávokba eső teljesítmény százalékos aránya érdemben nem változott a kezdeti állapothoz képest. Ennek neurofiziológiai értelmezése az, hogy a lamotrigin nem zavarja az alapvető, sáv-specifikus, szelektíven elosztott neuronális hálózatok aktivitásának egyensúlyát [102].

Vizsgálatunk igazolta a lamotrigin aktivitás-függő hatását. A LTG azokban a frekvenciasávokban csökkentette szignifikánsan a szinkronizációt, amelyekben az különösen nagy volt kezeletlen állapotban [14]. Az összefüggést megerősíti a kezdeti abnormalitás mértéke és a lamotrigin okozta RAP-csökkenés közti korreláció mértéke.

Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy az EEG-normalizációt jelző QEEG változás a rohamkontroll biológiai markere lehet. E kérdést klinikai jelentősége miatt kell érintenünk [103]. E lehetőség alapja a neuronális szinkronizáció, generalizált tüske-hullám paroxizmus és kortikális excitabilitás kapcsolata [34, 35]. Lamotrigin csökkenti a kortikális excitabilitást [104] és ritkítja a generalizált interiktális EEG kisüléseket [105]. Ennek ellenére, a RAP normalizációt nem lehet a jó terápiás válasz markereként értelmezni, még akkor sem, hogy betegeink rohammentesek lettek. Az agykérgi EEG szinkronizáció mellett más tényezők is befolyásolják a rohamkészséget, például számos szubkortikális hely neuronális aktivitása [106]. Nem tudjuk, hogy LTG kezelésre nem reagáló betegeknél hogyan változna a RAP. Az EEG terápiás választ jelző vagy előrejelző értéke csak nagyobb betegcsoport prospektív vizsgálatával állapítható meg.

6.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása

Kezeletlen IGE betegeknél az EEG-háttértevékenységét fokozott szinkronizáció jellemzi a delta, théta és alfa frekvenciasávokban [14]. Az értekezés alapjául szolgáló első közleményben bebizonyosodott a LTG aktivitás-függő QEEG hatása [107], ezért nem csodálkozunk azon, hogy a most ismertetett vizsgálatban is ezzel egybehangzó eredményt

kaptunk a théta frekvenciasávbán. Az újdonság e hatás topográfiai eloszlása, ami eddig nem volt ismert. Azonban nem világos, milyen összefüggés van az agy hátsó részében erőteljes LTG-hatás és az IGE idegéletana között. Az nyilvánvaló, hogy a hátsó területi állapotváltozás nem érinti a mediális-bazális frontális területet, amelyből az absence és mioklonusos rohamok eredhetnek [7, 8]. Valószínűleg az a magyarázat, hogy hatásos kezelés nem egyedül a rohamok kiindulási helyén történő farmakológiai manipulációval érhető el, hanem más agykérgi területekével is. Absence epilepsziában már régebben kimutatták, hogy a hálózatnak a hátsó agykérgi területekben is vannak kórosan működő elemei. Brain mapping segítségével a frontális mellett mediális, parieto-occipitális aktivitás fokozódás jelentkezett absence rohamok kezdetén [108]. Később a már említett sokcsatornás EEG-re épülő forráslokalizációval megerősítették, hogy a közvetlen preiktális időszak (néhány másodperc) eseményei és a rohamkezdet sem szorítkoznak a frontális lebenyre [7]. Számos agykérgi terület alkotta hálózatot és annak preiktális változását mutatták ki absence epilepsziában [109, 110] és juvenilis mioklonus epilepsziában [111]. Ezek alapján biztosra vehető, hogy a mediális parietális kéreg is kulcsszereplője az iktogén hálózatnak [112, 113]. Ezért megalapozottan vetjük fel, hogy a LTG e terület lokális aktivitásának csökkentésével fejtí ki rohamgátló hatását. Eredményeink a LTG-hatás rendszerszintű megközelítésére alkalmasak és további vizsgálatok tervezéséhez szempontokat szolgáltatnak.

6.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban

Betegeinkben az AS-t többszörös agyi strukturális és biokémiai eltérések okozták, ami a neurológiai gyakorlatban megszokott. Betegeink hasonlítanak a Bauer és munkatársa tanulmányában a "nem konvulzív status epilepticus jellegű" címszó alatt bevont betegekhez [114]. Ezeket az eseteket zavart magasabb rendű kortikális funkciók, a spontán mozgás hiánya, nem reagáló állapot, mutizmus, de nem kóma jellemzik. Thomas és munkatársai tanulmányában közölt 11 esethez hasonlóan betegeink kórtörténetében sem szerepelt AS, hanem késői életkorban, de novo jelentkezett [115]. A szerzők szerint a közép-, és időskorban jelentkező absence status különböző epileptogén faktorok kombinációjának eredménye. A mi eseteink is a rohamprovokáló tényezők additív hatására utalnak. Egy másik kifejezés, a "dialeptic status epilepticus" is alkalmazható eseteinkben. Ezt az akaratlagos mozgások hiánya és zavart tudatállapot jellemzi. Azonban a zavart tudatállapot nem abszolút kritérium, mivel a nem reagáló állapot a mentális funkciók értékelését jelentősen akadályozza [116].

A multimorbid páciensekben jelentkező de novo AS kialakulásához genetikai hajlam, valamilyen krónikus agyi patológia és az aktuális rohamprovokáló faktorok együttes

fennállása szükséges. Az 1-5. számú betegekben a korábbi akut szimptomás rohamok vagy epilepszia, még akkor is, ha remisszióban van, genetikailag meghatározott hajlamra utal. Az 1-4. számú és a 7. számú betegben olyan strukturális patológia bizonyított, ami az agyi integritást károsítja, és fokozhatja a görcskészséget. Emellett abnormális agyi biokémiára volt gyanú az 1. és 5. számú betegben, akiknél mentális retardáció, depresszió és alkohol abúzus szerepelt. Ismert, hogy ezek a faktorok hozzájárulnak a fokozott görcskészséghez. Egy beteg kivétel az összes betegben szerepelt olyan rohamkiváltó tényező, ami átmenetileg csökkenthette a görcsküszöböt. Ezek a következők voltak: intracerebrális hematóma és műtét (2. számú beteg), encephalitis (6. számú beteg), felső légúti infekció (1. és 5. számú beteg), purulens uroinfekció (4. számú beteg) és tisztázatlan eredetű láz (7. számú beteg). Ami az utolsó eseteket illeti, a perifériás gyulladásnak a fokozott görcskészséghez való hozzájárulása az utóbbi időben vált ismertté [117]. A 3. számú beteg volt az egyetlen, akinél semmilyen rohamprovokáló tényezőt sem bizonyítottunk vagy gyanítottunk.

Tanulmányunk az első olyan vizsgálat, mely az AS minta kortikális forrásait lokalizálja a háromdimenziós térben. Az eredmények azt mutatják, hogy az AS nagyon hasonló az absence rohamhoz, ahol a túske és lassú hullám komponens generátorai térben elkülönülnek [7, 118, 119].

Az 1-6 Hz tartományban a LORETA a kórosan szinkronizált aktivitás forrásait minden betegben a frontális, temporális és parietális területekre, valamint négy betegben az occipitális területekre is lokalizálta. A legnagyobb rendellenességet a mediális temporális struktúrákban, a gyrus cinguli elülső részében, az area subcallosában, valamint az insulában találtuk. E területek a limbikus rendszer agykérgi képviselőjéhez tartoznak, és szorosan összefüggő hálózatot alkotnak egészséges egyéneknél és epilepsziás betegekben is [120-123]. A limbikus hálózatban jelentkező epilepsziás szinkronizáció a frontális és temporális területekből kiinduló fokális nem konvulzív rohamokat okozhat [124-126]. Valójában a "generalizált" absence rohamok és "frontális absence"-nak nevezett intermedier rohamtípusok is a medio-bazális prefrontális kéregből indulnak. Ezen rohamtípusok közös fő tünetei arra utalnak, hogy az anatómiai hátterek is egymást részben átfedik. LORETA eredményeink azt mutatják, hogy a vizsgált AS betegek a rohamok ezen spektrumába tartoznak. Az etiológiai faktorok sokszínűsége ellenére, a sztereotip LORETA eltérések arra utalnak, hogy a limbikus rendszer agykérgi részei összetartozó egységként reagálnak az iktogén hatásokra.

A 12-14 Hz sávban a legnagyobb LORETA abnormalitás a mediális frontális kéregben (gyrus cinguli elülső része) jelent meg. E terület elektromos ingerlésével generalizált túske-hullám paroxizmusok és absence rohamok válthatók ki [127], és fontos lehet a generalizált túske-hullám mintázat kiváltásában AS-ban is. Betegeinkben a 12-14 Hz

frekvenciasávban a fokozott aktivitás a rohamkiindulás helyére utalhat, míg a hullám komponensek (1-6 Hz) a klinikai tüneteknek felelnek meg. E kettősség megegyezik a túske és a hullám komponens eltérő lokalizációjával, amit már régen tudunk [118].

Generalizált túske-hullám mintával járó, hosszan tartó rohamállapotokban még nem vizsgálták az EEGfC-t. Funkcionális konnektivitást elemeztek már absence epilepsziában, de az eredmények a preiktális-iktális átmenetre és a korai iktális periódusra vonatkoztak [109, 128-130], ezért saját eredményeinkkel való összehasonlításuk csak korlátozott mértékben lehetséges. Ezen tanulmányok lényege az alábbiak szerint foglalható össze: fokozott EEGfC/MEGfC több, frontális és extrafrontális terület között; a topográfiailag diffúz eltérések inkább hálózati diszfunkciót jeleznek, mintsem a kéreg bármely részének kiemelt szerepét; az eredmények interindividuális variabilitása nagyfokú. Mi is ezeket az általános jellemzőket találtuk három AS betegünkben (1., 2. és 7. számú beteg). A szignifikáns EEGfC abnormalitások hiánya a maradék négy betegünkben rejtély maradt. Az eredmény emlékeztet a korábban közölt, absence rohamokban észlelt iktális funkcionális MRI eltérésekre: az iktális BOLD-változások interindividuálisan nagyon különbözőek és néhány betegben egyáltalán nem mutatható ki változás [131].

LORETA és LSC is a kóros eltérések jobb féltekei túlsúlyát mutatta. Ezt az aszimmetriát nem tudjuk megmagyarázni. A féltekei organizációban meglévő fiziológias különbségek aligha magyarázhatják az eredményeket, mivel a Z-statisztika az egyéni értékeket a megegyező félteke normatív átlagához viszonyítja. Az aszimmetria összhangban van két másik kutatócsoport EEG és magnetoencefalográfiás (MEG) eredményeivel, amelyek azt mutatják, hogy az absence rohamok többsége a jobb féltekéből indul [132, 133].

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Megváltozott, elsősorban kóros mértékben fokozott neuronális szinkronizáció jellemzi az epilepsziás beteg agyát. A fokozott rohamkészség és EEG-szinkronizáció interiktális állapotban is fennáll. Kvantitatív EEG vizsgálatok érzékenyen jelzik az EEG-szinkronizáció mértékének változását, ezért alkalmasak az interiktális állapot jellemzésére és az EEG-szinkronizációt befolyásoló gyógyszerek hatásának vizsgálatára. A LORETA forráslokalizáló módszer az agykérgi, szinkron aktiválódó neuron populációkat három dimenzióban ábrázolja. Alkalmas a kóros agykérgi aktivitás forrásainak lokalizációjára epilepsziás betegekben.

1. Első vizsgálatunkban idiopátiás generalizált epilepsziás betegekben a lamotrigin monoterápia ébrenléti EEG-háttértevékenységre kifejtett hatását vizsgáltuk kvantitatív EEG-vel. Eredményeink azt mutatták, hogy a lamotrigin az EEG-háttértevékenység spektrális összetételét részlegesen normalizálja. **A lamotrigin aktivitás-függő módon csökkentette a patológiás kortikális szinkronizációt a rohammentessé tett betegekben.**

2. Második vizsgálatunkban idiopátiás generalizált epilepsziás (IGE) betegekben LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) EEG forráslokalizáló módszerrel lokalizáltuk a lamotrigin agykérgi hatását kezeletlen és sikeresen kezelt állapotban. A theta és alfa sávban csökkent aktivitást észleltünk kezelt állapotban, a kezeletlenhez képest. A hatás az agykéreg hátsó területeiben volt statisztikailag szignifikáns. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a lamotrigin számos olyan kérgi területben csökkentette a theta aktivitást, amelyekben egy, kezeletlen IGE betegekkel végzett korábbi tanulmány során abnormálisan fokozott theta aktivitást mutattunk ki.

3. Harmadik tanulmányunkban középkorú vagy idős, súlyosan beteg személyekben jelentkező absence statusban észlelt generalizált tüske-hullám EEG aktivitás legmagasabb mértékben szinkronizált kortikális generátorainak lokalizálását végeztük LORETA forráslokalizáló módszerrel. Az EEG funkcionális konnektivitást LORETA Source Correlation módszerrel vizsgáltuk. **Az 1-6 Hz frekvenciasávban a legnagyobb mértékben szinkronizált kérgi generátorok a limbikus rendszerhez tartozó frontális és temporális kérgi területekre lokalizálódtak. A 12-14 Hz frekvenciasávban az abnormális mértékben szinkronizált források az antero-mediális frontális kéreg területére estek.**

8. SUMMARY

The epileptic brain is characterized by changed, primarily abnormally increased neuronal synchronization. Increased seizure liability and EEG synchronization also exist in the interictal state. Quantitative EEG examinations sensitively show the changes of the rate of the EEG synchronization, therefore they are suitable for the characterization of the interictal state and for the investigation of the effect of EEG synchronization modifying drugs. The Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) EEG source localization method demonstrates the synchronously activated cortical neuronal populations in the three-dimensional space. LORETA is eligible for localizing the generators of the pathological cortical activity in epileptic patients.

1. In our first study the effect of lamotrigine monotherapy on the waking EEG background activity was investigated in patients with idiopathic generalized epilepsy by using quantitative EEG. Our results showed that lamotrigine partially normalized the spectral composition of EEG background activity. **Lamotrigine decreased the pathological cortical synchronization in a use-dependent manner in treated, seizure-free patients.**

2. In our second study we localized the cortical effect of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy (IGE) patients before, and after successful treatment using LORETA EEG source localization method. Decreased activity in the theta and alpha bands were observed in the treated group compared to the untreated one. The effect in the posterior parts of the cortex was statistically significant. We demonstrated that lamotrigine decreased the theta activity in several cortical sites, where abnormally increased theta activity was previously found in untreated IGE patients.

3. In our third study we localized the uppermost synchronized cortical generators of the generalized spike-wave activity in absence status of middle-aged or old, severely ill patients using LORETA source localization method. The EEG functional connectivity was investigated by LORETA Source Correlation method. **The uppermost synchronized cortical generators of 1-6 Hz frequency band were localized in the frontal and temporal cortical areas belonging to the limbic system. In the 12-14 Hz frequency band the abnormally synchronized generators were found in the antero-medial frontal cortex.**

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozások

- [1] Hauser, W. A. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; **162**:17-21.
- [2] Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C., Engel, J. J. J., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G., Moshé, S., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. and Wiebe, S. An Operational Clinical Definition of Epilepsy. 2013; DOI: www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/DefinitionofEpilepsy.pdf.
- [3] Hermann, B. P., Jones, J. E., Jackson, D. C. and Seidenberg, M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies. *Epileptic Disord* 2012; **14**:12-21.
- [4] Ayala, G. F. The paroxysmal depolarizing shift. *Prog Clin Biol Res* 1983; **124**:15-21.
- [5] Cavazzuti, G. B., Cappella, L. and Nalin, A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; **21**:43-55.
- [6] Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; **22**:489-501.
- [7] Holmes, M. D., Brown, M. and Tucker, D. M. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia* 2004; **45**:1568-1579.
- [8] Holmes, M. D., Quiring, J. and Tucker, D. M. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. *Neuroimage* 2010; **49**:80-93.
- [9] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és betegek gondozásáról. *Hivatalos Értesítő. A Magyar Közlöny melléklet* 2010; 6348-6430.
- [10] Panayiotopoulos, C. Idiopathic generalized epilepsies. In: *The epilepsies: Seizures, syndromes and management*. Panayiotopoulos C, editor. Springer, Berlin, 2005: pp. 271-348.
- [11] Jackson, J. On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. *Rep West Riding Lunatic Asylum* 1873; **3**:315-339.
- [12] Carreño, M. and Lüders, H. Chapter 20. General Principles of Presurgical Evaluation. In: *Epilepsy Surgery. 2nd ed.* Lüders HO, Comair YG, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: pp. 185.

- [13] Kamondi, A., Clemens, B., Halász, P., Kondákor, I. and Szirmai, I. A klinikai elektrofiziológiában leggyakrabban használt szakkifejezések jegyzéke. www.eeg-emg.hu/letoltes/EEGNomenklaturaveglegeshonlapra.pdf 2013.
- [14] Clemens, B., Szigeti, G. and Barta, Z. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2000; **42**:105-115.
- [15] Horstmann, M. T., Bialonski, S., Noennig, N., Mai, H., Prusseit, J., Wellmer, J., Hinrichs, H. and Lehnertz, K. State dependent properties of epileptic brain networks: comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol* 2010; **121**:172-185.
- [16] Clemens, B., Puskas, S., Besenyei, M., Emri, M., Opposits, G., Kis, S. A., Hollody, K., Fogarasi, A., Kondakor, I., Fule, K., Bense, K. and Fekete, I. EEG-LORETA endophenotypes of the common idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2012; **99**:281-292.
- [17] Mankinen, K., Jalovaara, P., Paakki, J. J., Harila, M., Rytty, S., Tervonen, O., Nikkinen, J., Starck, T., Remes, J., Rantala, H. and Kiviniemi, V. Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; **100**:168-178.
- [18] John, E. R. From synchronous neuronal discharges to subjective awareness? *Prog Brain Res* 2005; **150**:143-171.
- [19] Raichle, M. E. and Snyder, A. Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; **37**:1083-1090.
- [20] Raichle, M. E. The restless brain. *Brain Connect* 2011; **1**:3-12.
- [21] Laufs, H. Functional imaging of seizures and epilepsy: evolution from zones to networks. *Curr Opin Neurol* 2012; **25**:194-200.
- [22] Engel, J., Jr., Thompson, P. M., Stern, J. M., Staba, R. J., Bragin, A. and Mody, I. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013; **26**:186-194.
- [23] Centeno, M. and Carmichael, D. W. Network Connectivity in Epilepsy: Resting State fMRI and EEG-fMRI Contributions. *Front Neurol* 2014; **5**:93.
- [24] Engel, J., Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; **47**:1558-1568.
- [25] Luders, H. O., Amina, S., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bermeo-Ovalle, A., Devereaux, M., Diehl, B., Edwards, J., Baca-Vaca, G. F., Hamer, H., Ikeda, A., Kaiboriboon, K., Kellinghaus, C., Koubeissi, M., Lardizabal, D., Lhatoo, S., Luders, J., Mani, J., Mayor, L. C., Miller, J., Noachtar, S., Pestana, E., Rosenow, F., Sakamoto, A., Shahid, A., Steinhoff, B. J., Syed, T., Tanner, A. and Tsuji, S. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012; **53**:405-411.

- [26] Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; **30**:389-399.
- [27] Niedermeyer, E. Common generalized epilepsy. The so-called idiopathic or centroencephalic epilepsy. *Eur Neurol* 1973; **9**:133-156.
- [28] Greenberg, D. A. and Subaran, R. Blinders, phenotype, and fashionable genetic analysis: a critical examination of the current state of epilepsy genetic studies. *Epilepsia* 2011; **52**:1-9.
- [29] Gloor, P., Metrakos, J., Metrakos, K., Andermann, E. and van Gelder, N. Neurophysiological, genetic and biochemical nature of the epileptic diathesis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1982; 45-56.
- [30] Halász, P. Generalized epilepsy with spike-wave pattern (GESW) and intermediate states of sleep. In: *Sleep and Epilepsy*. Serman MB, Shouse MN, Passonant P, editors. Academic Press, New York, 1982, pp. 219-237.
- [31] Myslobodsky, M. and Mirsky, A. *Elements of petit mal epilepsy*. Peter Lang Publ, New York, 1988.
- [32] Halasz, P. The generalized epileptic spike-wave mechanism and the sleep-wakefulness system. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1972; **42**:293-314.
- [33] Beenhakker, M. P. and Huguenard, J. R. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 2009; **62**:612-632.
- [34] van Gelder, N. M., Siatitsas, I., Menini, C. and 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.
- [35] Kostopoulos, G. Neuronal sensitivity to GABA and glutamate in generalized epilepsy with spike and wave discharges. *Exp Neurol* 1986; **92**:20-36.
- [36] Aghakhani, Y., Bagshaw, A. P., Benar, C. G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F. and Gotman, J. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; **127**:1127-1144.
- [37] Gotman, J., Grova, C., Bagshaw, A., Kobayashi, E., Aghakhani, Y. and Dubeau, F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**:15236-15240.
- [38] Woermann, F. G., Sisodiya, S. M., Free, S. L. and Duncan, J. S. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998; **121 (Pt 9)**:1661-1667.
- [39] Savic, I., Seitz, R. J. and Pauli, S. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1998; **39**:364-370.

- [40] Koepp, M. J., Diehl, B. and Woermann, F. G. Functional neuroimaging in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010; **19**:127-130.
- [41] Liu, M., Concha, L., Beaulieu, C. and Gross, D. W. Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2011; **52**:2267-2275.
- [42] Focke, N. K., Diederich, C., Helms, G., Nitsche, M. A., Lerche, H. and Paulus, W. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion-tensor imaging alterations. *Hum Brain Mapp* 2014; **35**:3332-3342.
- [43] Meencke, H. J. and Janz, D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; **25**:8-21.
- [44] Meencke, H. J. Neuron density in the molecular layer of the frontal cortex in primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; **26**:450-454.
- [45] Meeren, H. K., Pijn, J. P., Van Luijckelaar, E. L., Coenen, A. M. and Lopes da Silva, F. H. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002; **22**:1480-1495.
- [46] Sutter, R. and Kaplan, P. W. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* 2012; **53 Suppl 3**:1-51.
- [47] Genton, P., Ferlazzo, E. and Thomas, P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008; **49**:642-649.
- [48] Guberman, A., Cantu-Reyna, G., Stuss, D. and Broughton, R. Nonconvulsive generalized status epilepticus: clinical features, neuropsychological testing, and long-term follow-up. *Neurology* 1986; **36**:1284-1291.
- [49] Jordan, K. G. Nonconvulsive status epilepticus in acute brain injury. *J Clin Neurophysiol* 1999; **16**:332-340.
- [50] Thomas, P. Causes of non-convulsive status epilepticus in adults. In: *The Causes of Epilepsy*. S. D. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini, Editors. Cambridge University Press,, New York, 2011: pp. 752-758.
- [51] Litt, B., Wityk, R. J., Hertz, S. H., Mullen, P. D., Weiss, H., Ryan, D. D. and Henry, T. R. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998; **39**:1194-1202.
- [52] Jordan, K. G. and Schneider, A. L. Emergency ("stat") EEG in the era of nonconvulsive status epilepticus. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2009; **49**:94-104.
- [53] Gloor, P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; **Suppl 28**:21-36.
- [54] Sillanpaa, M. and Schmidt, D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; **8**:713-719.

- [55] Loscher, W. and Schmidt, D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011; **52**:657-678.
- [56] Margineanu, D. G. Systems biology impact on antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2012; **98**:104-115.
- [57] Villoslada, P., Steinman, L. and Baranzini, S. E. Systems biology and its application to the understanding of neurological diseases. *Ann Neurol* 2009; **65**:124-139.
- [58] Tang, Y., Glauser, T. A., Gilbert, D. L., Hershey, A. D., Privitera, M. D., Ficker, D. M., Szaflarski, J. P. and Sharp, F. R. Valproic acid blood genomic expression patterns in children with epilepsy - a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2004; **109**:159-168.
- [59] Herrmann, W. and Schaerer, E. *Pharmaco-EEG: computer EEG analysis to describe the projection of drug effects on a functional cerebral level in humans*. In: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology (Revised Series). Clinical application of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals*. Lopes da Silva F, Storm Van Leeuwen W, Remond A, editors. Elsevier, Amsterdam, 1986, pp. 385-445.
- [60] Saletu, B., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G. M., Arnold, O. and Pascual-Marqui, R. D. Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; **24 Suppl C**:97-120.
- [61] Leach, M. J., Lees, G. and Ridall, D. R. *Lamotrigine. Mechanisms of action*. In: *Antiepileptic drugs. 4th edition*. Levy RH., Mattson RH., Meldrum BS., editors. Raven Press, New York, 1995, pp. 861-869.
- [62] Zhang, Y. F. and Coulter, D. A. Anticonvulsant drug effects on spontaneous thalamocortical rhythms in vitro: phenytoin, carbamazepine, and phenobarbital. *Epilepsy Res* 1996; **23**:55-70.
- [63] Parker, A. P., Agathonikou, A., Robinson, R. O. and Panayiotopoulos, C. P. Inappropriate use of carbamazepine and vigabatrin in typical absence seizures. *Dev Med Child Neurol* 1998; **40**:517-519.
- [64] Gibbs, J. W., 3rd, Zhang, Y. F., Ahmed, H. S. and Coulter, D. A. Anticonvulsant actions of lamotrigine on spontaneous thalamocortical rhythms. *Epilepsia* 2002; **43**:342-349.
- [65] Koenig, T. and Wackermann, J. *Overview of analytical approaches*. In: *Electrical Neuroimaging*. Michel CM, Koenig T, Brandeis D, Gianotti LRR, Wackermann J, editors. Cambridge University Press, New York, 2009, pp. 93-110.
- [66] John, E. R. and Pritchep, L. S. *Principles of neurometric analysis of EEG and Evoked Potentials*, In: *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields. 3rd Edition*, Niedermeyer E., Lopes da Silva F., editors. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 1993, pp. 989-1003.

- [67] Sporns, O., Tononi, G. and Kotter, R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005; **1**:e42.
- [68] Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E. and Martinerie, J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; **2**:229-239.
- [69] Braitenberg, V. *Cortical architectonics: general and areal*. In: *Architectonics of the cerebral cortex*. Brazier MAB., Petsche H, editors. Raven Press, New York, 1978, pp 443-65.
- [70] Thatcher, R. W., Biver, C. J. and North, D. Spatial-temporal current source correlations and cortical connectivity. *Clin EEG Neurosci* 2007; **38**:35-48.
- [71] Buzsáki, G., Anastassiou, C. A. and Koch, C. The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 2012; **13**:407-420.
- [72] Margineanu, D. G. Epileptic hypersynchrony revisited. *Neuroreport* 2010; **21**:963-967.
- [73] Friston, K. J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 2011; **1**:13-36.
- [74] Fingelkurts, A., Fingelkurts, A. and Kähkönen, S. Functional connectivity in the brain-- is it an elusive concept? . *Neurosci Biobehav Rev* 2005; **28**:827-836.
- [75] Buzsáki, G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, New York, 2006, pp. 334-356.
- [76] Wendling, F., Ansari-Asl, K., Bartolomei, F. and Senhadji, L. From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures. *J Neurosci Methods* 2009; **183**:9-18.
- [77] Grave de Peralta Menendez, R., Murray, M. M., Michel, C. M., Martuzzi, R. and Gonzalez Andino, S. L. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *Neuroimage* 2004; **21**:527-539.
- [78] Thatcher, R., Biver, C. and North, D. Brain Connectivity: A Tutorial, unpublished manuscript, 2007, www.scribd.com/doc/111373776/Brain-Connectivity-A-Tutorial.
- [79] 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.
- [80] Helmholtz, H. L. F. Über einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann Physik und Chemie* 1853; **9**:211-233, cit: Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli L. and Grave de Peralta, R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**:2195-2222.
- [81] Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L. and Grave de Peralta, R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**:2195-2222.

- [82] Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. and Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994; **18**:49-65.
- [83] Talairach, J. and Tournoux, P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain:3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme, Stuttgart, 1988.
- [84] Dinya, E. *Biometria az orvosi gyakorlatban*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006, pp. 365.
- [85] www.minipetct.com/braincon
- [86] Spisak, T., Opposits, G., Kis, S. A., Pohubi, L., Jakab, A., Puskas, S., Clemens, B. and Emri, M. BrainCON: Graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software. . In: *ECR Congress 2013* European Society of Radiology, 2013: pp. C-2588.
- [87] Thatcher, R. W., North, D. and Biver, C. Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. *Clin EEG Neurosci* 2005; **36**:116-122.
- [88] www.appliedneuroscience.com.
- [89] Wolf, P. Juvenile absence epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf P, editors. Libbey Eurotext, London-Paris, 1985a: pp. 307-313.
- [90] Wolf, P. Juvenile absence epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf P, editors. Libbey Eurotext, London-Paris, 1985b: pp. 313-327.
- [91] Wolf, P. Juvenile absence epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf P, editors. Libbey Eurotext, London-Paris, 1985c: pp. 329-341.
- [92] Nuwer, M. R., Lehmann, D., Lopes da Silva, F., Matsuoka, S., Sutherling, W. and Vibert, J. F. IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; **91**:1-5.
- [93] Bente, D. Vigilance and evaluation of psychotropic drug effects on EEG. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979; **12**:137-147.
- [94] Thatcher, R. W., Krause, P. J. and Hrybyk, M. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; **64**:123-143.
- [95] Motulsky, H. *Intuitive biostatistics*, Part H. 41. Nonparametric Methods. Oxford University Press, Oxford, 1995: pp. 390-401.

- [96] Frei, E., Gamma, A., Pascual-Marqui, R., Lehmann, D., Hell, D. and Vollenweider, F. X. Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp* 2001; **14**:152-165.
- [97] Pizzagalli, D. A., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Hendrick, A. M., Horras, K. A., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Koger, J. V., Benca, R. M., Pascual-Marqui, R. D. and Davidson, R. J. Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biol Psychiatry* 2002; **52**:73-85.
- [98] Clemens, B., Bessenyey, M., Piros, P., Toth, M., Seress, L. and Kondakor, I. Characteristic distribution of interictal brain electrical activity in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2007; **48**:941-949.
- [99] Avoli, M. A brief history on the oscillating roles of thalamus and cortex in absence seizures. *Epilepsia* 2012; **53**:779-789.
- [100] Clemens B, B. Z. Valproate treatment normalises EEG frequency profiles in idiopathic (primary) generalised epilepsy. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 1999; (In Hungarian, English Abstract):307-317
- [101] Clemens, B. Valproate decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2008; **17**:224-233.
- [102] Basar E, S. M. *Brain functioning: integrative models*. In: *Brain function and oscillations. Integrative brain function. Neurophysiology and cognitive processes*. Basae E, editor. Springer, Berlin, 1999, pp. 393-406.
- [103] Ebersole, J. S. The last word. *J Clin Neurophysiol* 1998; **15**:175-176.
- [104] Manganotti, P., Bongiovanni, L. G., Zanette, G., Turazzini, M. and Fiaschi, A. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 1999; **40**:316-321.
- [105] Akman, C. I. and Holmes, G. L. The effect of lamotrigine on the EEGs of children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; **4**:420-423.
- [106] Moshé, S. L. and Sperber, E. F. *Substantia nigra-mediated control of generalized seizures*. In: *Generalized epilepsy. Neurobiological approaches*. Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Naquet R, editors, Birkhauser, Boston, 1990, pp. 355-367.
- [107] Clemens, B., Piros, P., Bessenyey, M. and Hollody, K. Lamotrigine decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2007; **118**:910-917.
- [108] Rodin, E. and Ancheta, O. Cerebral electrical fields during petit mal absences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; **66**:457-466.

- [109] Amor, F., Baillet, S., Navarro, V., Adam, C., Martinerie, J. and Quyen Mle, V. Cortical local and long-range synchronization interplay in human absence seizure initiation. *Neuroimage* 2009; **45**:950-962.
- [110] Westmijse, I., Ossenblok, P., Gunning, B. and van Luijtelaar, G. Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 2009; **50**:2538-2548.
- [111] Clemens, B., Puskas, S., Besenyei, M., Spisak, T., Opposits, G., Hollody, K., Fogarasi, A., Fekete, I. and Emri, M. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res* 2013; **106**:357-369.
- [112] Archer, J. S., Abbott, D. F., Waites, A. B. and Jackson, G. D. fMRI "deactivation" of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 2003; **20**:1915-1922.
- [113] Vaudano, A. E., Laufs, H., Kiebel, S. J., Carmichael, D. W., Hamandi, K., Guye, M., Thornton, R., Rodionov, R., Friston, K. J., Duncan, J. S. and Lemieux, L. Causal hierarchy within the thalamo-cortical network in spike and wave discharges. *PLoS One* 2009; **4**:e6475.
- [114] Bauer, G. and Trinka, E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; **51**:177-190.
- [115] Thomas, P., Beaumanoir, A., Genton, P., Dolisi, C. and Chatel, M. 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology* 1992; **42**:104-110.
- [116] Noachtar, S. and Lüder, H. O. *Chapter 43. Akinetic seizures*. In: *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Lüders HO, Noachtar S, editors, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 489-500.
- [117] Riazi, K., Galic, M. A. and Pittman, Q. J. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010; **89**:34-42.
- [118] Weir, B. The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; **19**:284-290.
- [119] Sakurai, K., Takeda, Y., Tanaka, N., Kurita, T., Shiraishi, H., Takeuchi, F., Nakane, S., Sueda, K. and Koyama, T. Generalized spike-wave discharges involve a default mode network in patients with juvenile absence epilepsy: a MEG study. *Epilepsy Res* 2010; **89**:176-184.
- [120] Bertram, E. H., Zhang, D. X., Mangan, P., Fountain, N. and Rempe, D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998; **32**:194-205.
- [121] Powell, H. W., Guye, M., Parker, G. J., Symms, M. R., Boulby, P., Koepp, M. J., Barker, G. J. and Duncan, J. S. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *Neuroimage* 2004; **22**:740-747.

- [122] Catenoix, H., Magnin, M., Mauguiere, F. and Ryvlin, P. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. *Clin Neurophysiol* 2011; **122**:2488-2497.
- [123] Jenssen, S., Roberts, C. M., Gracely, E. J., Dlugos, D. J. and Sperling, M. R. Focal seizure propagation in the intracranial EEG. *Epilepsy Res* 2011; **93**:25-32.
- [124] Wieser, H. G. *Ictally active pathways in psychomotoric seizures: a stereo-EEG study* In: *Advances in epileptology: the XIIth Epilepsy International Symposium*. Dam M, Gram L, Penry JK, editors, Raven Press, New York, 1981, pp. 305-312.
- [125] Broglin, D., Delgado-Escueta, A. V., Walsh, G. O., Bancaud, J. and Chauvel, P. Clinical approach to the patient with seizures and epilepsies of frontal origin. *Adv Neurol* 1992; **57**:59-88.
- [126] Salanova, V., Morris, H. H., Van Ness, P., Kotagal, P., Wyllie, E. and Luders, H. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995; **36**:16-24.
- [127] Bancaud, J., Talairach, J., Morel, P., Bresson, M., Bonis, A., Geier, S., Hemon, E. and Buser, P. "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; **37**:275-282.
- [128] Aarabi, A., Wallois, F. and Grebe, R. Does spatiotemporal synchronization of EEG change prior to absence seizures? *Brain Res* 2008; **1188**:207-221.
- [129] Ponten, S. C., Douw, L., Bartolomei, F., Reijneveld, J. C. and Stam, C. J. Indications for network regularization during absence seizures: weighted and unweighted graph theoretical analyses. *Exp Neurol* 2009; **217**:197-204.
- [130] Gupta, D., Ossenblok, P. and van Luijtelaaar, G. Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy: a MEG study. *Med Biol Eng Comput* 2011; **49**:555-565.
- [131] Moeller, F., LeVan, P., Muhle, H., Stephani, U., Dubeau, F., Siniatchkin, M. and Gotman, J. Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI. *Epilepsia* 2010; **51**:2000-2010.
- [132] Stefan, H., Paulini-Ruf, A., Hopfengartner, R. and Rampp, S. Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG. *Epilepsy Res* 2009; **85**:187-198.
- [133] Koutroumanidis, M., Tsiftsios, D., Kokkinos, V. and Kostopoulos, G. K. Focal and generalized EEG paroxysms in childhood absence epilepsy: topographic associations and distinctive behaviors during the first cycle of non-REM sleep. *Epilepsia* 2012; **53**:840-849.

9.2. Publikációs lista



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/26/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Piros Pálma
Neptun kód: Q544MI
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Piros, P.**, Puskás, S., Emri, M., Opposits, G., Spisák, T., Fekete, I., Clemens, B.: Uppermost synchronized generators of spike-wave activity are localized in limbic cortical areas in late-onset absence status epilepticus.
Seizure. 23 (3), 213-221, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.017>.
IF:2.059 (2013)
2. Clemens, B., **Piros, P.**, Bessenyei, M., Tóth, M., Hollódy, K., Kondákor, I.: Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: A low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) study.
Epilepsy Res. 81 (2-3), 204-210, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.06.002>
IF:2.405
3. Clemens, B., **Piros, P.**, Bessenyei, M., Hollódy, K.: Lamotrigine decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in patients with idiopathic generalized epilepsy.
Clin. Neurophysiol. 118 (4), 910-917, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.016>
IF:2.468





További Közlemények

4. 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.022>
IF:2.479
5. Clemens, B., Bánk, J., **Piros, P.**, Bessenyei, M., Vető, S., Tóth, M., Kondákor, 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. 21 (1), 36-42, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-008-0061-6>
IF:1.179
6. Clemens, B., Bessenyei, M., **Piros, P.**, Tóth, M., Seress, L., Kondákor, I.: Characteristic distribution of interictal brain electrical activity in idiopathic generalized epilepsy.
Epilepsia. 48 (5), 941-949, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01030.x>
IF:3.569
7. 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. 70 (2-3), 190-199, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.05.003>
IF:2.088

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,247

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,932

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor-lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.02.10.

10. TÁRGYSZAVAK-KEYWORDS

10.1. Tárgyszavak

Epilepszia

EEG

kvantitatív EEG

lamotrigin

fóráslókalizáció

LORETA

absence status

10.2. Keywords

Epilepsy

EEG

quantitative EEG

lamotrigine

source localization

LORETA

absence status

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Clemens Béla Tanár Úrnak, hogy bevezetett az epileptológia és az elektroencefalográfia alapjaiba. Köszönöm, hogy megismertette velem a tudományos munka alapjait.

Köszönettel tartozom Dr. Fekete István Professzor Úrnak, Dr. Besenyei Mónikának, Dr. Puskás Szilviának a közlemények elkészítéséhez nyújtott segítségükért.

Hálás köszönet EEG laboratóriumunk asszisztenseinek, Nagy Gyuláné Katinak és Papp Béláné Erzsikének a pontos munkájukért.

Köszönetet mondok továbbá a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Neurológiai Osztály összes dolgozójának, akik munkájukkal és szakmai tudásukkal mind hozzájárultak eredményeim eléréséhez.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.

12. FÜGGELÉK

12.1. Előadások az értekezés témakörén kívül

Piros P: EEG-rohamzajlás vizsgálata LORETA segítségével felnőttkori nonkonvulzív status epilepticusban. *Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság Tudományos Ülés*, Miskolc, 2011. június 16-17-18.

Piros P: Study of spreading of ictal EEG activity in adult nonconvulsive status epilepticus using LORETA method. *II. PhD Symposium of Doctoral School of Neuroscience, University of Debrecen*, Debrecen, November 26, 2011.

Piros P: Localization of ictal activity using LORETA method. *III. PhD Symposium of Doctoral School of Neuroscience, University of Debrecen*, Debrecen, December 1, 2012:

Piros P: Mediális temporális epilepszia szindrómás betegek műtéti kezelésének kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata. *Magyar Epilepszia Liga XI. Kongresszusa*, Kaposvár, 2012. május 31-június 2.

Piros P: Normalizing effect of valproate on cerebral network activity in generalized epilepsy. *IV. PhD Symposium of Doctoral School of Neuroscience, University of Debrecen*, Debrecen, November 30, 2013:

Piros P: Ritka kórkép okozta alkalmi epilepsziás roham (esetismertetés). *Magyar Epilepszia Liga XII. Kongresszusa*, Szeged, 2014. június 5-7.

12.2. Közlemények