

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Kvantitatív EEG vizsgálatok epilepsiás betegek gyógyszermentes és kezelt állapotában**

Dr. Piros Pálma

Témavezető: Dr. Clemens Béla



DEBRECENI EGYETEM  
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2015

## **KVANTITATÍV EEG VIZSGÁLATOK EPILEPSZIÁS BETEGEK GYÓGYSZERMENTES ÉS KEZELT ÁLLAPOTÁBAN**

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

Írta: Dr. Piros Pálma okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája  
keretében

Témavezető: Dr. Clemens Béla, kandidátus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Kamondi Anita, az MTA doktora  
Dr. Gyimesi Csilla, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2015. szeptember 4. 11:00  
Debreceni Egyetem ÁOK, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstan Intézet  
Könyvtára

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Halász Péter, az MTA doktora  
Prof. Dr. Járdánházy Tamás, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Halász Péter, az MTA doktora  
Prof. Dr. Járdánházy Tamás, kandidátus  
Prof. Dr. Kamondi Anita, az MTA doktora  
Dr. Gyimesi Csilla, PhD

Az értekezés védésének időpontja:  
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" épület tanterme  
2015. szeptember 4. 13:00

## **1. Bevezetés**

Az epilepszia a második leggyakoribb neurológiai megbetegedés, prevalenciája a teljes populációban 0,4-1,0%. Az idegéletteni epilepszia-kutatás sokáig a betegség látványos elemeire, a rohamokra és interiktális epileptiform EEG-anomáliákra korlátozódott. Az epilepsziás betegség azonban a rohamok közötti időszakban (interiktálisan) is fennáll, ez indokolja a rohamközti 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 EEG-elemzés (kvantitatív EEG, QEEG) 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 illetett 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.

### **1.1. Status epilepticus**

Status epilepticusról beszélünk, ha az epilepsziás roham 30 percnél tovább tart, vagy az ismétlődő rohamok között nem tér vissza a beteg tudata. Az ún. nem konvulzív status epilepticus (NKSE) alatt EEG rohamaktivitás észlelhető klinikai motoros jelenségek nélkül, viszont a magasabb rendű agyi funkciók zavarával. A generalizált tüske-hullám típusú EEG-mintával járó NKSE más néven az absence status (AS). Jelentkezhet önálló entitásként, csatlakozhat

idiopátiás generalizált epilepsziákhoz, valamint 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 (pl. ciprofloxacín, gentamicin, ampicillin), láz és alvásmegvonás. Ebből látjuk, hogy az absence status etiológiailag heterogén, hagyományos EEG képét tekintve eléggé homogén állapot. Az absence status létrehozó kóros neuronális szinkronizáció agykérgi forrásai nem ismertek, és az absence status alatti nagyléptékű hálózati zavart sem vizsgálták még.

## **1.2. Epilepsziák gyógyszeres kezelése**

Epilepsziás betegek 60-70%-a egy antiepileptikummal vagy kombinációval rohammentessé tehető. A betegek 30-40%-ában nem lesz rohammentes, és ez az arány alig csökkent az elmúlt két-három évtizedben. Vezető farmakológusok szerint az antiepileptikum fejlesztés a kellenél lassabban halad, alig van "racionális", azaz neurofiziológiai alapokra helyezett gyógyszerfejlesztés. Ennek egyik oka, hogy általában véve, keveset tudunk a szerek agyi hatásáról. Az antiepileptikumok hatásmechanizmusát a hagyományos farmakológia neuronális szinten (sejtmembrán, ioncsatorna, receptor, neuronális szignalizáció) és rövid időintervallumban vizsgálja. A rendszerbiológia világított rá, hogy a mikro-dimenziók vizsgálata önmagában nem alkalmas az agyi összeteljesítmények leírására. Ilyen összeteljesítmények a tartósan fennálló, kórosan fokozott rohamkészség, vagy annak gyógyszeres úton történő mérséklése.

Az EEG, magnetoencefalográfia és transzkraniális mágneses ingerlés olyan eljárások, melyek a gyógyszerek összes, ismert és nem ismert hatásának eredőjét nagyobb agyrészekben vagy akár a teljes agy szintjén, mennyiségileg képes megragadni. Az EEG-háttértevékenység számítógépes elemzésével közvetlenül az agykéreg (közvetve az egész központi idegrendszer) működését

tükröző információhoz jutunk. E megközelítés eredményesnek bizonyult az IGE-ben rendkívül hatásos valproát esetében. Eredményesen kezelt IGE betegekben a valproát a delta és théta sávban csökkenti a spektrális teljesítményt, azaz normalizáló hatás gyakorol az EEG-szinkronizációra. Korábban munkacsoportunk igazolta, hogy a valproát az agykéreg elülső, fronto-temporális területeiben okoz statisztikailag szignifikáns változást. Az eredmények arra biztatnak, hogy egyéb antiepileptikumok hatását is megvizsgáljuk a teljes agyi szinten, kvantitatív EEG segítségével.

### **1.3. Elektroencefalográfia, kvantitatív elektroencefalográfia**

Az elektroencefalográfia (EEG) fizikája nagy vonalakban ismert, megbízható regisztrálásának módját régen kidolgozták. EEG-aktivitás alatt nagy (legkevesebb 10-20 cm<sup>2</sup>, egybefüggő agykérgi területet elfoglaló) neuronpopulációk dendrithálózatán létrejövő, szinkron feszültség-ingadozásokat értjük. Az EEG tevékenység döntően az agykérgi afferens szinaptikus tevékenységre vezethető vissza, de kevésbé tisztázott módon, nem-szinaptikus mechanizmusok és a neuronokhoz szorosan csatlakozó glia is hozzájárulnak. Ha az agykéregben létrejött elektromos áramok fizikai értelemben elég erősek, a fejbőrön (skalpon) is regisztrálhatók. A technikai fejlődés egyre jobb elektroencefalográfokat hozott létre, amelynek legújabb állomása a "digitális EEG". Ez ma már a klinikai gyakorlatban elterjedt technika. Lényege, hogy az EEG-szignál közvetlenül a fejbőről történő elvezetése után, analóg-digitális konverzió révén digitálissá, azaz szám-mátrixokká alakul át és így is tárolódik. Az azelőtt mechanikus vagy elektronikus megoldásokat számítógépes vezérlés helyettesíti. Azonban a digitális EEG-felszereléssel előállított hullámforma, annak elemzése és interpretációja pontosan ugyanaz, amit a hagyományos EEG világból már jól ismerünk. A többlet a digitalizált információátvitelben rejlik, ami lehetővé teszi annak egyidejű vagy utólagos feldolgozását különféle szoftverekkel. A kvantitatív EEG az EEG információtartalmának új megközelítési módja. A QEEG nem egyetlen módszer, hanem módszerek

sokasága, amelyek az EEG-tevékenységet egy-egy kiválasztott szempont szerint vizsgálják és az eredményt számokban adják meg.

#### **1.4. Spektrális elemzés**

Több mint 50 éve ismert és fejlesztett módszer, amely segítségével meghatározható az egyes frekvenciasávokban (vizsgálatainkban: delta, théta, alfa, béta) mutatkozó "teljesítmény". Ez nem fizikai mennyiség, hanem matematikai dekompozíció (például az ún. gyors Fourier-transzformáció) útján létrejövő absztrakció, amely mégis jól mutatja, hogy mely frekvenciasávokban milyen mértékű EEG-oszcilláció alakul ki az agy talamo-kortikális szintjén. Ma már 0,1-től nagyjából 1000 Hz-ig terjed a vizsgálható agyi elektromágneses frekvencia-tartomány, azonban technikai okból mindenki csak a spektrum egy részét vizsgálja. Az EEG-irodalomban a mai napig elsősorban a "klasszikus" frekvenciasávokat vizsgálják (delta: 1-3 Hz, théta: 4-7 Hz, alfa: 8-12 Hz, béta: 13-20 Hz). E frekvenciasávok határait több évtizedes tapasztalat alapján jelölték ki. A delta, théta és alfa ritmusok (utóbbiból legalábbis az alsó alfa-sáv, 8-10 Hz között), a talamo-kortikális integrációt tükrözik, amelyhez újabban hozzágondoljuk a septális-hippocampalis szerkezetekből eredő diffúz projekciós rendszerrel való kapcsolatot is.

#### **1.5. Forráslokalizáció**

Az elektromos aktivitás keletkezési helyétől a felszíni elektródáig a különböző rétegek (liquor, dura, koponyacsont, fejbőr) eltérő vezetési tulajdonságai miatt a potenciálok jelentősen torzulnak. Az agykéregben keletkező lokális aktivitás térfogati vezetés ("volume conduction") útján minden irányban terjed és áthalad a jó vezetőképességű rétegeken. A csontos koponya belső határán nem jut át, viszont a dura és a csont rétegeiben kapacitív töltésmegoszlás alakul ki egy-egy réteg két oldalán. A skalp-EEG gyenge lokalizációs képessége ezekre a körülményekre vezethető vissza. A gyenge lokalizációs képesség felismerése szülte az igényt a tényleges EEG lokalizációra, az EEG aktivitás agykérgi

generátorainak három-dimenziós lokalizálására. Matematikailag ez az ún. inverz probléma megoldását jelenti, melynek lényege: a skalpon létrejövő potenciálmezőből (töltés-eloszlásból) kell meghatározni az azt létrehozó agykérgi áramforrásokat, más szóval EEG-generátorokat. Az ún. elosztott forráslokalizáló módszerek (mint az általunk használt Low Resolution Electromagnetic Tomography, LORETA) a teljes agykéreg áramforrásainak feltérképezésére alkalmasak. Az áramforrás-sűrűséget ("current source density", mértéke Amper/m<sup>2</sup>) a LORETA irodalomban az egyszerűség kedvéért "aktivitás"-nak nevezik. LORETA összesen 2394 voxelből álló térben oldja meg az inverz problémát, ezért térbeli felbontása a tér minden irányában (x,y,z) 7 mm. Az így számított aktivitás értékeket a szoftver, színekkel megjelenítésben, a Montreal Neurológiai Intézetben kidolgozott agyi templát T1 súlyozott MRI képére vetíti. A tomográfias megjelenítésben kurzor segítségével felkereshető bármely voxel és leolvasható a CSD abban számított értéke és annak pontos anatómiai lokalizációja.

### **1.6. Agyi konnektivitás és elemzése**

Újabb "connectome" elnevezéssel illetik az agyi hálózat egészét, amely térben és időben több nagyságrendet ölel fel. Az idegtudományokban, de a neurológiában is egyre több szó esik arról, hogy az agyi funkciók nem egy-egy "agyi központban", hanem különböző léptékű agyi hálózatokban jönnek létre. Ezt intuitíve azelőtt is sejtették, de nem hangsúlyozták, mert hiányoztak a hálózati működés vizsgálatához elengedhetetlen matematikai módszerek. Általában anatómiai, funkcionális és effektív konnektivitást különböztetnek meg. Az értekezésben EEG funkcionális konnektivitást (EEGfC) vizsgálunk, amely a rövid és hosszú asszociációs rostok és egyéb, még nem ismert mechanizmusok útján valósul meg. Az EEGfC eredetileg egy elektródpár két tagján (referencia-elektrod ellenében) mért feszültségkülönbség-értékek (azaz két idősor) időbeli korrelációját jelentette. Újabb a két elektródot két, előzőleg már forráslokalizáció útján meghatározott agykérgi terület (region of

interest, ROI) aktivitása, azok változása helyettesíti. Ha a számítást minden két ROI között és több frekvencia-sávban megismételjük, minden frekvenciasávban egy-egy, az egész agykéregre kiterjedő korrelációs mintát (mátrixot) kapunk. A mátrixban a korrelációs koefficiensek értékét színekkel kódolják, de számos egyéb megjelenítési forma is létezik. Az idősorok közti összefüggést számos módszerrel számolják, közülük a koherencia és a korreláció a legismertebbek. Az eredmény értelmezésnél tudni kell, hogy az EEGfC nem több, mint két idősor statisztikai összefüggése, közvetlenül nem rendelhető sem anatómiai, sem konkrét idegéletteni folyamatokhoz. A hálózatok elemzésének további lépéseként a koherencia- vagy korrelációs adatokból ún. gráf-mutatók számíthatók.

## **2. Célkitűzés**

Az epilepszia hatásos kezelése klinikai kérdés, amely számos beteg esetében nem megoldott a korábban említett (1.2. 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 áramforrások 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 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, tüske-hullám EEG mintával járó absence statusra irányul. Az iktális EEG minta háttérében 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.

### **3. Betegcsoportok**

#### **3.1. A lamotrigin hatásának vizsgálata az EEG-szinkronizációra az EEG-háttértevékenység spektrális elemzésével**

Vizsgálatunkba olyan újonnan diagnosztizált, kezeletlen IGE betegeket választottunk be, akiknél az epilepszia a 8. életév után kezdődött. Kizárási kritérium volt az állandó gyógyszeresedés (az orális antikongienciens kivételével), alkohol vagy drog 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. 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 rohammentesek voltak.

### **3.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása**

Az első tanulmányunkban leírt IGE betegcsoport kezeletlen és lamotriginnel kezelt állapotban készült EEG-felvételeit a forrás-lokalizáló LORETA módszerrel elemeztük. Mindkét vizsgálatban ugyanazon EEG-minták szerepeltek.

### **3.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban**

Retrospektív tanulmányunkban hét beteget vizsgáltunk, akiknél felnőttkorban absence status jelentkezett. A betegek kórtörténetét, klinikai, laboratóriumi és koponya CT eredményeit, a neuroaktív gyógyszerelést, valamint az észlelt neuropszichiátriai tüneteket rögzítettük. 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.

#### **4. Vizsgáló módszerek és minták**

Mindhárom vizsgálatban 19 csatornás, standard technikával (Ag/AgCl elektródok, elektróda felhelyezés a nemzetközi 10-20-as rendszernek megfelelően, Fpz fizikai referencia, ellenállás  $\leq 10 \text{ k } \Omega$ , szűrőállás: 0,1 és 33,6 Hz, 128/sec mintavételi frekvencia, 12-bit on-line analóg-digitális konverzió) készült EEG-felvételekből történt kvantitatív EEG elemzés. Az első két minden felvételtől összesen 60x2 másodperc, minden zavaró elemtől mentes, nyugalmi-ébredési állapotot tükröző szakaszt válogattunk ki QEEG elemzés céljára. E szakaszokon epileptiform eltérések nem voltak.

Az első vizsgálatban az E. Roy John által kidolgozott "Neurometric Analysis System" szoftver segítségével kijelöltük az említett, összesen 120 mp EEG háttértevékenységet, majd abszolút teljesítményt (raw absolute power, RAP), relatív teljesítményt (raw relative power, RRP), valamint középfrekvenciát (raw mean frequency, RMF) számoltunk mind a négy frekvenciasávra (delta: 1,5-3,5 Hz; théta: 3,5-7,5 Hz; alfa: 7,5-12,5 Hz; béta: 12,5-25,0 Hz). Koherenciát is számoltunk ugyanezen frekvenciasávokban, két idősor teljesítményspektrumának auto- és keresztkorrelációjából. Interhemiszfériális koherenciát (RCO) az Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4 és T5-T6 elektródpárokra, intrahemiszfériális koherenciát (RIC) az Fp1-F3, Fp2-F4, T3-T5, T4-T6, C3-P3, C4-P4, F3-O1 és F4-O2 elektródapárokra számítottunk. Adatredukció céljából skalp-átlagokat is számoltunk minden, említett változóra. Csoportos összehasonlítást a skalp-átlagokból végeztünk. A betegcsoport kezelt (LTG) és kezeletlen (NAE) állapotát Wilcoxon 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. A korrigált  $p \leq 0,05$  értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A második vizsgálatban a vizsgálatra szánt szakaszok feldolgozásához NeuroGuide Deluxe (2.7.1.0 verzió) és LORETA programokat tartalmazó szoftvert használtunk. Négy frekvenciasávban (delta: 0,5-3,5 Hz, theta: 3,5-7,5 Hz, alfa: 7,5-12,5 Hz, béta: 12,5-25,0 Hz), 2394 voxelre számítottuk a LORETA aktivitást (CSD). Az összes voxelben kapott aktivitást összehasonlítottuk kezeletlen és kezelt állapotban. A statisztikai elemzés során  $t$ -tesztet végeztünk. A nem-korrigált  $p < 0,01$  különbséget vettük statisztikailag szignifikánsnak.

A harmadik vizsgálatban az elemzéshez betegenként egybefüggő, összesen két perc (60 x 2 mp-es szakasz) iktális aktivitást választottunk ki. A feldolgozáshoz NeuroGuide Deluxe (2.7.1.0 verzió), LORETA és LORETA Source Correlation (LSC) programokat használtunk. A kiválasztott szakaszokon 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 minden beteg esetében két frekvenciasávban (1-6 Hz és 12-14 Hz), a spektrum maximális abnormalitásának helyén végeztünk. A LORETA Normatív Adatbázis igénybevételével kaptuk meg az életkorhoz illesztett, Z-transzformált értékeket.

LSC módszerrel vizsgáltuk az intrahemiszfériális EEG funkcionális konnektivitást. LSC analízis során két agykérgi területben (ROI), másodpercenként 128 alkalommal meghatározott áramsűrűség-értékek (CSD) időbeli korrelációját számítottuk (korrelációs együttható,  $r$ ). A LSC Normatív Adatbázis referencia-adatainak felhasználásával meghatározott, életkorhoz illesztett, Z-transzformált  $r$  értékeket számítottunk féltekénként minden ROI és az összes többi (összesen 23) ROI között. Az EEGfC adatokat a BrainCON

szoftverrel ábrázoltuk az ún. "üvegagy"-on, ahol a ROI-kat a geometriai súlypontjuknak megfelelő Talairach-koordináták szerint elhelyezett pontok képviselik, míg a körös konnektivitás értékeit az egyes ROI-kat összekötő egyenesek.

## **5. Eredmények**

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

A kezeletlen állapothoz képest kezelt állapotban statisztikailag szignifikáns mértékben ( $p < 0,05$ ) csökkent az abszolút delta és théta teljesítmény (RAP), relatív théta teljesítmény (RRP), théta átlagfrekvencia (RMF), és növekedett az alfa átlagfrekvencia (RMF). A koherenciára a lamotrigin nem gyakorolt statisztikailag szignifikáns hatást.

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, théta és alfa frekvenciasávokban, de a béta frekvenciasávban csak ritkán.

### **5.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása**

Lamotrigin a LORETA-aktivitást különböző mértékben csökkentette az egyes frekvenciasávokban. A statisztikailag szignifikáns különbséget jelző voxelek túlnyomó többsége nagy, egybefüggő, a temporális, a parietális és az occipitális agykérget, és insulát magába foglaló területet rajzolt ki. Lamotrigin elsősorban olyan területen csökkentette az aktivitást, ahol kezeletlen IGE betegekben patológiásan fokozott aktivitást mutattunk ki egy korábbi munkánkban. Statisztikailag nem szignifikáns mértékű aktivitás-csökkenés azonban a többi agykérgi területben is látható.

Az alfa aktivitás szintén csökkent az egész agykéregben. Azonban statisztikailag szignifikáns változások a jobb féltekének csak egy körülhatárolt részén, temporo-parietálisan jelentkeztek.

### **5.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban**

Absence statusban az összes betegen generalizált, tüske-többestüske-hullám típusú EEG aktivitást észleltünk. A legnagyobb Z-transzformált spektrális teljesítmény minden esetben az 1-6 Hz és 12-14 Hz frekvenciasávban volt. LORETA vizsgálatot minden beteg esetén az átlagolt 1-6 Hz és átlagolt 12-14 Hz tartományokban végeztünk. Az említett frekvenciasávokban észlelt négy legnagyobb Z-érték lokalizációját elemeztük.

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), az area subcallosa és az insula területére estek. Fokozott LORETA aktivitás mutatkozott további területeken is, de ennek topográfiája már betegenként változott. Az eltérések nem mutattak lokalizációs összefüggést a fokális CT eltérésekkel. Öt betegen a 12-14 Hz frekvenciasávban a maximális értékek bilaterálisan a cingulum anterior részére estek. Az LSC elemzés nagyon különböző intrahemiszfériális EEGfC mintázatot eredményezett. Három betegen számos frontális, temporális, parietális és occipitális ROI között kaptunk emelkedett EEGfC értéket. Az eredmények véletlenszerűnek tűntek ("statisztikai zaj"), és nem rajzoltak ki hálózatot. Két beteg esetében egyáltalán nem kaptunk abnormális 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 elemzésével**

Az idiopátiás generalizált epilepszia idegélettanának centrális eleme a kórosan nagymértékű talamo-kortikális oszcilláció, amely interiktális állapotban is kimutatható. Betegeinkben lamotrigin hatása alatt a delta és théta sávban történő oszcilláció intenzitása csökkent. A csökkent EEG-szinkronizáció a háttértevékenység részleges normalizációját jelenti. 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: a lamotrigin nem zavarja az alapvető, sáv-specifikus, szelektíven elosztott neuronális hálózatok aktivitásának egyensúlyát.

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

Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy az EEG-normalizációt jelző QEEG változás a rohamkontroll biológiai markere lehet. Azonban 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 aktivitása. Nem tudjuk, hogy lamotrigin kezelésre nem reagáló betegekben hogyan változik a RAP. Az EEG terápiás választ előrejelző értéke csak nagyobb betegcsoport prospektív vizsgálatával állapítható meg.

### **6.2. A lamotrigin agykérgi hatásának anatómiai lokalizálása**

E vizsgálatban megerősítettük a LTG neuronális szinkronizációt csökkentő hatását a théta frekvenciasávban. Az újdonság e hatás topográfiai eloszlása, ami

eddig nem volt ismert. Azonban nem világos, milyen összefüggés van az agy hátsó részében erőteljes lamotrigin hatás és az IGE idegéletlana között. Az nyilvánvaló, hogy a hátsó területi állapotváltozás nem érinti a mediális-bazális frontális területet, amelyből az absence és mioklonusos rohamok eredhetnek. 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. Újabban megerősítették, hogy a közvetlen preiktális időszak eseményei és a rohamkezdet sem szorítkoznak a frontális lebenyre. Hasonlóképpen hálózati jellegű, de topográfiailag az absence-tól eltérő aktivitást leírtak juvenilis mioklonus epilepsziában is. Ezek alapján biztosra vehető, hogy a mediális parietális kéreg is kulcsszereplője az iktogén hálózatnak. Ezért lehetségesnek tartjuk, hogy a lamotrigin e terület lokális aktivitásának csökkentésével fejt ki rohamgátló hatását.

### **6.3. Forráslokalizálás és EEG funkcionális konnektivitás vizsgálata absence statusban**

Betegeinkben az absence status többszörös agyi strukturális és biokémiai eltérések okozták, ami a neurológiai gyakorlatban megszokott. E tekintetben betegeink típusosak voltak és az AS alatti EEG-eltérések is azok voltak. Eredményeink azt mutatják, hogy az absence status nagyon hasonló az absence rohamhoz, ahol a tüske és lassú hullám komponens generátorai térben elkülönülnek.

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. A limbikus hálózatban jelentkező epilepsziás szinkronizáció a frontális és temporális területekből kiinduló fokális nem konvulzív rohamot okozhat. A sztereotíp 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 kortexben (gyrus cinguli elülső része) jelent meg. E terület elektromos ingerlésével generalizált túske-hullám paroxizmusok és absence rohamok válthatók ki, és fontos lehet a generalizált túske-hullám mintázat kiváltásában absence statusban 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.

Generalizált túske-hullám mintával járó, hosszan tartó rohamállapotokban még nem vizsgálták az EEGfC-t, ezért eredményeink ütköztetésére nincs lehetőség. Meglepő és nem magyarázható, hogy a nagyon hasonló AS tünetek némely betegben kóros, másokban normális hálózati dinamikával társultak. Úgy tűnik, EEG szempontból AS-ra inkább a kóros aktivitást létrehozó generátorok lokalizációja jellemző, nem a távoli összeköttetések zavara.

## **7. Összefoglalás**

Kvantitatív EEG vizsgálatok érzékenyen jelzik az EEG-szinkronizáció mértékének változását, ezért alkalmasak az interiktális állapot jellemzésére és az EEG-szinkronizációt befolyásoló gyógyszerek hatásának vizsgálatára. Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok mindegyike addig nem ismert idegéletani jelenségeket tárt fel.

1. Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a lamotrigin csökkentette a kezeletlen állapotban patológias mértékű kortikális szinkronizációt a rohammentessé tett betegekben.

2. A lamotrigin aktivitás-függő ("activity-dependent") hatást gyakorolt a kóros szinkronizációra.

3. Forrás-lokalizáló módszerrel igazoltuk, hogy a lamotrigin elsősorban az agykéreg hátsó területeiben hoz létre normalizáló irányú változásokat. Az eredmények megalapozzák a lamotrigin hatásának rendszer-szintű (frekvenciasáv és hálózati topográfia) vizsgálatát.

4. Megállapítottuk, hogy súlyosan beteg felnőttekben jelentkező absence statusban az iktális EEG aktivitás az 1-6 Hz és 12-14 Hz frekvenciasávokban jár kiemelten magas, kóros aktivitással. Az 1-6 Hz frekvenciasáv fő generátorait a két félteke limbikus rendszerhez tartozó, frontális és temporális agykérgi területeiben találtunk meg. A 12-14 Hz frekvenciasávban a kóros mértékben szinkronizált források az antero-mediális frontális kéreg területére estek. Az eredmények arra utalnak, hogy a prediszponáló és kiváltó tényezőktől függetlenül, a limbikus rendszer agykérgi képviselője egységes rendszerként, rendkívül sztereotip módon válaszol az iktogén behatásra.

## **8. Tárgyszavak**

Epilepszia, EEG, kvantitatív EEG, lamotrigin, forráslokalizáció, LORETA, absence status

## 9. Publikációk



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 impact faktora: 16,247

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

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

Debrecen, 2015.02.10.

## **10. 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 és Dr. Puskás Szilviának a közlemények elkészítéséhez nyújtott segítségükért.

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