

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Dömötör Johanna

Az epilepsziák kezelése és az agyi hálózatok

**DEBRECENI EGYETEM
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2021.**

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Az epilepsziák kezelése és az agyi hálózatok

Dr. Dömötör Johanna

Témavezető: Dr. Clemens Béla



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	1
1. BEVEZETÉS	2
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	4
2.1. Epilepsziás roham, epilepszia szindróma, epilepszia betegség	4
2.2 Gócos és generalizált rohamok és epilepsziák	6
2.3. Az epilepszia diagnózisa.....	6
2.4. Az elektroencefalográfia (EEG) alapjai.....	7
2.5. Az epilepsziák gyógyszeres kezelése	8
2.6. Új megközelítés az epilepsziák vizsgálatában	9
2.6.1. Agyi hálózatokról általában	9
2.6.2. Hálózati szemlélet epilepsziákban	10
2.6.3. Epilepsziás hálózatok vizsgálata EEG segítségével.....	13
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	14
3.1. Az értekezés célja I. (gócos epilepsziák körében).....	14
3.2. Az értekezés célja II. (generalizált epilepsziák körében)	14
4. BETEGEK ÉS VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK.....	15
4.1. Beválasztási és kizárási kritériumok, betegcsoportok	16
4.1.1. Fokális epilepsziás betegek agyi hálózatát befolyásoló tényezők vizsgálata	16
4.1.2. Generalizált epilepsziás betegek kezelésre adott válaszána vizsgálata	20
4.2. EEG vizsgálatok	22
4.2.1 EEG felvétel.....	22
4.2.2. Az elemzésre szánt EEG szakaszok kiválasztása.....	22
4.2.3. Frekvencia-analízis	23
4.2.4. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)	23
4.2.5. LORETA Source Correlation (LSC)	25
4.3. Statisztikai eljárások	27
4.3.1. Gócos epilepsziás betegek hálózatát vizsgáló munkánkban	27
4.3.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálata	28
4.4. Az eredmények megjelenítése	28
4.4.1. Konnektivitás	28
4.4.2. Szinkronizáció.....	28
5. EREDMÉNYEK	29

5.1. Fokális epilepsziás betegek agyi hálózata és az azt befolyásoló tényezők vizsgálata	29
5.1.1. A teljes FE csoport és a NC csoport összehasonlítása	29
5.1.2. Faktor-analízis eredményei a FE csoporton belül	30
5.1.2.1. Etiológia	30
5.1.2.2. Rohamtípus	32
5.1.2.3. A betegség időtartama	33
5.1.2.4. Kezelés	35
5.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálata	36
6. MEGBESZÉLÉS	38
6.1. Konnektivitás és az azt meghatározó tényezők a FE csoportban	38
6.1.1. FE - NC konnektivitási különbségek	38
6.1.2. A FE hálózatot befolyásoló klinikai állapotok	39
6.1.2.1. Etiológia	39
6.1.2.2. A betegség kezdete	40
6.1.2.3. Rohamtípus	40
6.1.2.4. Az epilepszia időtartama	41
6.1.2.5. Kezelés	41
6.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálata	43
6.3. Régi és új megközelítések viszonya az epilepsziák kutatásában	44
7. ÖSSZEFOGLALÁS	45
8. SUMMARY	46
9. IRODALOMJEGYZÉK	47
9.1. Hivatkozások	47
9.2. Publikációs lista	56
10. TÁRGYSZAVAK – KEY WORDS	58
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	59
12. FÜGGELÉK	59

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AE absence epilepszia	MEG magnetoencefalográfia
ANOVA analysis of variance	mm milliméter
A/m² amper/négyzetméter	MRI Magnetic Resonance Imaging - mágneses magrezonancia vizsgálat
Ca²⁺ kalcium ion	Na⁺ nátrium ion
CSD current source density - áramforrás-sűrűség	Ca²⁺ kalcium ion
CT komputer tomográfia	NC normál kontrol csoport
D duration - időtartam	PDS paroxizmális depolarizációs shift
DBS deep brain stimulation - mélyagyi stimuláció	PS partial seizure - parciális roham
DE Debreceni Egyetem	PSSG partial seizure and secondary generalized seizure - parciális roham és szekunder generalizált roham
fC funkcionális konnektivitás	„r” Pearson korrelációs együttható
FDR false discovery rate	ROI region of interest
FE fokális epilepszia	SD standard deviáció
EEG elektroencefalográfia	SG secondary generalized seizure - szekunder generalizált roham
EEGfC EEG funkcionális konnektivitás	SPN statistical parametric network
FFT fast Fourier transzformáció	SUDEP sudden unexpected death in epilepsy - epilepsziás beteg hirtelen, váratlan halála
Hz hertz	ún. úgynevezett
IGE idiopátiás generalizált epilepszia	3D három dimenziós
ILAE International League Against Epilepsy - Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga	VNB very narrow band - keskeny frekvencia sáv
JME juvenilis myoclonus epilepszia	
kOhm kiloOhm	
LORETA Low Resolution Electromagnetic Tomography	
μV mikrovolt	

1. BEVEZETÉS

Az epilepszia görög eredetű szó, az *epi* = rajta és a *lepszisz* = roham szavak egyesítéséből származik (WikiSzótár). Epidemiológiai vizsgálatok szerint a Föld lakosságának 0,5-1%-a epilepsziában szenved. Ezt az arányt még akkor állapították meg, amikor az epilepszia definíciója „két vagy több spontán jelentkező roham” volt. Ma már az epilepszia diagnózisa kimondható, ha csak egyetlen spontán roham jelentkezett, de az átvizsgálás (kórelőzmény, klinikai vizsgálat, EEG, MRI) alapján a roham ismétlődésére nagy valószínűséggel számítani lehet (Fisher és mtsai., 2014.). Az így definiált epilepszia populációs aránya biztosan több, mint 0,5-1%. Az epilepszia határvidékét a rohamkiváltó tényezőkhez vagy akut agyi kórállapotokhoz csatlakozó epilepsziás rohamok jelentik. A provokált rohamokat gyakran követik továbbiak, vagy nem-provokált rohamok, ami bizonytalanságot visz az epidemiológiai adatokba. Az összemosó angol kifejezés („seizure disorders”) találóan fejezi ki ezt a kontinuumot. Az egyetlen hazai becslés szerint a lakosság 6-8%-ában felmerül „seizure disorder” gyanúja az élet során (Rajna és Halász, 1979.). A dániai Aarhus körzetében, ahol 1963 óta folyik rendszeres epidemiológiai felmérés, ez az arány 15% (Juul-Jensen és Foldspang, 1983.). A betegség gyakorisága és életminőséget rontó hatása önmagában is elegendő magyarázata az epilepszia megértésére és leküzdésére irányuló, évezredek óta nyomom követhető orvosi aktivitásnak (Temkin, 1971.). A hagyományos orvosi szempontok mellett az epilepszia újabban mint az egészségügyi költségvetés jelentős kiadási tétele is megjelenik (Strzelczyk és mtsai., 2008.). A felsorolt tényezők együttesen adják meg a betegséggel kapcsolatos emberi szenvedés és társadalmi teherterhelés mértékét, és ezek fejezik ki a tárgyra irányuló kutatás jogosultságát, aktualitását.

Az orvostudomány érthető módon a bizonyítottan helytálló ismeretekre helyezi a hangsúlyt, és kevésbé foglalkozik az epilepszia nem tisztázott kérdéseivel. Az epilepsziás betegek sorsát hosszabb távon követő orvosnak azonban előbb-utóbb feltűnik, hogy tankönyvi ismeretei elégtelenek az ezerarcú betegség megértéséhez, nem is beszélve a diagnosztika és a kezelés nehézségeiről. A betegség megismerését célzó kutatások és évente százával megjelenő tudományos közlemények ellenére az epilepszia keletkezésének és zajlásának egyetlen szakaszáról sincsenek olyan megbízható ismereteink, amelyek minden (de legalább a legtöbb) betegre érvényesek lennének. Hogy csak a legfontosabbakat említsük, nem értjük az emberi epileptogenezis menetét, milyen folyamatok következtében jelentkeznek rohamok addig nem epilepsziás személyben. Az sem világos, hogy az agyat érő epileptogén behatások miért vezetnek epilepsziához némely betegekben és miért nem másokban. Később, a betegség zajlása során a legkorszerűbb módszerekkel sem mutatható

ki törvényszerűség a rohamok és interiktális EEG-eltérések (tüskék, meredek hullámok) időbeli eloszlásában a cirkadián eloszláson kívül (Karoly és mtsai., 2016.), melyet viszont már évtizedek óta ismerünk. A betegek szemszögéből ez az egyik legfontosabb kérdés, mert igen rosszul élik meg, hogy a roham bárhol és bármikor elérheti őket. Továbbá, a benignus gyermekkori epilepsziákat leszámítva, a betegek döntő többségében nincs olyan megbízható prognosztikai jel, melynek alapján a beteg már a diagnózis idején biztosan megtervezhetné további életét (pl. pályaválasztás, munkavállalás, gyermekvállalás, gépjárművezetés és így tovább). A betegség lefolyását, jobb és rosszabb időszakok váltakozását még mindig a kiszámíthatatlanság jellemzi (Sillanpää és Schmidt, 2006.). A kezelés terén szintén nem lehetünk elégedettek a jelenlegi helyzettel, aminek részleteire később térünk ki (2.5).

Az epilepszia-kutatás múltbeli és jelenkori eredményeit kritikusan vizsgálva arra a következtetésre jutunk, hogy az itt vázolt (és több, nem említett) nehézség arra vezethető vissza, hogy még mindig nem tudunk eleget azokról az agyi változásokról, amelyek a vissza-visszatérő rohamokban megnyilvánuló állapotot létrehozzák és fenntartják. Az utóbbi évek szakmai irodalmában többen felvetették a gondolatot, hogy elégtelen tudásunk oka nem egyszerűen a különálló részletek nem ismerése (amelyeket idővel még megismerhetünk), hanem az a gondolkodásmód, amelynek keretében az epilepsziával kapcsolatos agyi eseményeket elképzeljük, és amelyeket összességében az epilepszia hagyományos szemléletének (2.1) nevezhetünk. Ezért kívánatos, hogy a régi szemlélet helyébe újabb, a neurobiológiai háttér összetettségét jobban figyelembe vevő gondolkodás lépjen, amint a természettudományok haladása azt lehetővé teszi (Guye és mtsai., 2008.; Stam és van Straaten, 2012.; Scott és mtsai., 2018.; van Mierlo és mtsai., 2019.). Az itt hivatkozott és több, más munkából kitűnik, hogy ez az idő elérkezett. Értekezésem tárgya az újabb („hálózati”) szemlélet alkalmazása az epilepsziák gyógyszeres kezelése terén.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az epilepszia követhetetlen mennyiségű szakmai irodalmából azokat a részeket emelem ki ebben a fejezetben, melyek alapfogalmak, vagy közel állnak a választott kutatási területhez. Ez magyarázza, hogy a témával és annak tudományos hátterével csak közvetett kapcsolatban levő részokről nem történik említés.

2.1. Epilepsziás roham, epilepszia szindróma, epilepszia betegség

A neurológia kiemelkedő tanítómestere, John Hughlings Jackson definíciója szerint az epilepsziás rohamokat („paroxizmus”) az agykéreg körülírt, elektromosan instabil területéből kiinduló, kórosan fokozott neuronális aktivitás okozza (Jackson, 1879.). A mai definíció ettől lényegesen nem különbözik: „a rohamok az agyban kórosan fokozott és/vagy kórosan nagy mértékben szinkronizált neuronális tevékenység következményeként jönnek létre” (Fisher és mtsai., 2005.). Kár, hogy az új definícióból éppen a lényegét kifejező „elektromosan instabil terület” kifejezés maradt ki. A hagyományos szemlélet szerint az epilepsziás működészavar az agy körülírt helyén (epilepsziás góc) alakul ki epileptogén kórfolyamat hatására. Az epilepsziás gócból indul ki az iktális elektromos tevékenység, anatómiai pályák mentén különböző irányban és mértékben kiterjed, majd megszűnik és az idegrendszer megzavart működése helyreáll. A szokványos jellemzés szerint a roham hirtelen kezdődik, rövid ideig tart, és ha ismétlődik, akkor sztereotip módon, ugyanúgy jelenik meg. Ezzel szemben már tudjuk, hogy a rohamot megelőző idegrendszeri változások (amelyekről vitatható, hogy a roham előkészítői vagy már részei) másodpercekkel, percekkel, órákkal megelőzhetik a klinikai rohamtüneteket, és számos betegben a rohamzajlás sem sztereotip. A rohamok közötti időszakot „interiktális”-nak nevezzük, de ez nem jelent tünet- és panaszmentességet, mi több, még biztosan rohammentes állapotot sem. Gócos epilepsziában a rohamok több, mint 50%-a nem tudatosul a betegekben (Elger és Hoppe, 2018.), és generalizált epilepsziában is gyakran előfordul, hogy a „kis” rohamokat (absence, mioklonus) sem a beteg, sem a hozzátartozó nem veszi észre.

Az epilepsziás rohamok klasszifikációjának alapja az epizód során jelentkező tünetek megfigyelése, különös tekintettel a roham kezdetére és a tudatműködésre (Fisher és mtsai., 2017.). Ez a klasszifikáció nem első kísérlet egy ellentmondásmentes és minden betegre alkalmazható rendszer felépítésére, de alapjaiban ugyanúgy a generalizált-fokális dichotomiára épül, mint az elődje (ILAE, 1981.). Ezért nem okoz nehézséget, hogy az

értekezést megalapozó közlésekben az ILAE 1981-es roham-klasszifikáció terminusait használtuk és ezekhez ragaszkodtam az értekezésben, azonban az új klasszifikáció szerinti elnevezéseket is megemlítem. Az új nevezéktanból kikerült a „parciális” jelző, helyette a „fokális kezdetű” kifejezés használatos. Szintén megszűnt a „szimplex” és „komplex” megnevezés, melyeket a „megtartott tudat” és a „tudatzavar” helyettesít. A „fokálisan induló szekunder generalizálódó roham” megfelelője a „fokálisan induló, mindkét féltekére ráterjedő tónusos-klónusos roham” lett. Az értekezésben használatos „parciális roham” az új terminológia szerint tehát „fokális kezdetű roham”-nak, a „szekunder generalizált roham” pedig a „fokálisan induló, mindkét féltekére ráterjedő tónusos-klónusos roham”-nak feleltethető meg (Fisher és mtsai., 2017.).

Megjegyzendő, hogy a „gócból történő generalizáció” és a „szekunder generalizáció” fogalmak az értekezésben ugyanazt jelentik.

Az epilepszia szindrómákat eredetileg elektro-klinikai együttállásokként írták le, ami alatt a klinikai tünetek (ezen belül elsősorban a rohamtípus) és az interiktális és iktális EEG-eltérések jellemző együttállását értjük. A szindróma-konceptió a gyakorlati munkában igen jól alkalmazható. A szindrómáknak az epilepsziás mechanizmusra, diagnosztikai teendőkre, terápiaválasztásra és prognózisra utaló vonatkozásuk van (Panayiotopoulos, 2010.). Az epilepszia szindrómák finomítása (ami az együttállások egyre pontosabb körülírását jelenti) még nem ért véget. A jelenlegi álláspontot két terjedelmes munkában összegezték, amelyek egyben diagnosztikai kézikönyvként is használhatók (Koutroumanidis és mtsai., 2017a, 2017b). Újabban némely szindrómához a jellegzetes morfológiai, képalkotókkal igazolható eltérést is hozzáteszik, de ez nem általános gyakorlat.

Az „epilepszia betegség” fogalmat kétféleképpen használjuk. Taxonómiai értelemben akkor, ha az epilepszia szindróma etiológiáját azonosítani lehet. Hétköznapi értelemben akkor beszélünk epilepszia-betegségről, ha az állapot tartós és ismétlődő rohamokkal jár; a klinikai definíció ennél többet tartalmaz (2.3). A rohamokhoz hasonlóan, az epilepszia szindrómák és betegségek felosztását is több alkalommal átstrukturálták, módosították. Az értekezésemet megalapozó közlésekben a régebbi osztályozást követtük (ILAE 1989.), de az akkori epilepszia-kategóriák - a rohamtípusokhoz hasonlóan - könnyen átfordíthatók a legújabb klasszifikáció nyelvezetére (Scheffer és mtsai., 2017.).

2.2 Gócos és generalizált rohamok és epilepsziák

A fokális (gócos, parciális) és generalizált rohamok között fundamentális különbség van neuronális szinten. Extra- és intracelluláris regisztrátumok tanulsága szerint fokális rohamban az elemi epilepsziás jelenség a neuronokban az ún. paroxizmális depolarizációs shift (PDS, depolarizációs membránpotenciál-változás), ami repetitív axonális kisüléssel jár együtt. Ezzel szemben generalizált roham-modellekben a kezdeti izgalmi állapotot (tüske potenciál) gátlást vagy diszfacilitációt jelző lassú hullám követi, majd e szekvencia ismétlődésével tüske-hullám minta áll elő, amivel nem jár repetitív axonális kisülés (Gloor és Fariello, 1988.). Az epilepsziás rohamok klasszifikációja azonban nem az idegéletteni különbségekre épül, hanem klinikai és EEG adatokra, amelyek pontosságát behatárolja a rohamjelenségek megfigyelése és a rutin EEG-felvételek időbeni feloldó képessége. A vizsgálódásnak ezen a szintjén fokális roham esetében a klinikai és/vagy elektrofiziológiai adatok arra utalnak, hogy a roham az egyik félteke körülírt területéről indul ki. Ezzel szemben generalizált rohamokban a rohamtünetek és az EEG-ben látható epileptiform kisülések mindkét félteke kezdettől való bevontságára utalnak. Az újabb és finomabb vizsgálatok tükrében némelyek megkérdőjelezzik a generalizált-fokális felosztás értelmét, mert valójában a generalizált rohamok is gócból indulnak, de olyan gyorsasággal terjednek ki az agyban, hogy az a „kezdetől fogva mindkét félteke bevontsága” látszatát kelti (Holmes, 2004.; Holmes és mtsai., 2010.). A gyakorlatban mégis érdemes megtartani a fokális-generalizált kettősséget, mert segíti a szindrómák azonosítását és támpontot ad a diagnosztikai és terápiás teendőkre nézve.

2.3. Az epilepszia diagnózisa

Az első rohamos zajlású (paroxizmális) epizód esetén fontos kérdés, hogy epilepsziás vagy egyéb természetű rosszullét zajlott-e. Eszméletvesztés, rángások és sok más tünet epilepsziában és egyéb kóros körülmények között (metabolikus-toxikus ok, számos idegrendszeri betegség) egyaránt előfordul. Ezért az első átvizsgálásnak ki kell terjednie az összes gyakoribb lehetőségre. Alapos kórelőzményt kell felvenni, ami magába foglalja az általános anamnézis elemeit és az epileptológiai szempontból jelentős adatokat. Szerencsés, ha az általános betegvizsgálat kiegészül a neurológiai és pszichés állapot vizsgálatával, a rutin laboratóriumi vizsgálatokkal, mihamarabbi EEG vizsgálattal és az agyi morfológia vizsgálatával. Ez utóbbi ideális esetben epilepszia-protokoll szerint készülő agyi MRI, ennek hiányában vagy sürgősség esetén koponya CT. A fenti diagnosztikai séma nem

mindenütt és nem mindig kivitelezhető, ez esetben az ellátás első lépése a sürgősség jegyében zajlik, míg a többi vizsgálatra később kerül sor, remélhetően epilepszia terén járatos neurológus vagy gyermekneurológus szervezésében. Az így összegyűjtött adatok birtokában legtöbbször különbséget tudunk tenni nem-epilepsziás és epilepsziás roham között, utóbbi esetén provokált és nem-provokált roham között. Sokszor az epilepszia szindróma megállapításához is elég ennyi információ. Biológiai és statisztikailag megalapozott állásfoglalás szerint már egy roham után is kimondható az epilepszia diagnózisa, ha a roham ismétlődésének kockázatát jelentősnek, kb. 60%-nál nagyobbak becsüljük. Ezt vetítik előre az agyi károsodásra utaló kórelőzményi adatok, neurológiai tünetek, képalkotóval kimutatott epileptogén károsodás, interiktális epileptiform potenciálok az EEG felvételen, vagy ha olyan epilepszia szindróma állapítható meg, amelyről tudjuk, hogy feltétlenül ismétlődő rohamokkal jár. Ha ilyen adatokat nem találunk, akkor legalább két, nem provokált roham (melyek több, mint 24 óra elteltével követték egymást) ajánlott a diagnózis felállításához (Fisher és mtsai., 2014.). Sok esetben az epilepszia keletkezésében főszerepet játszó agyi eltérésre is fény derül és etiológiai diagnózishoz jutunk. További, speciális vizsgálatokra a diagnosztikai időszakban ritkán van szükség, bár már most látható, hogy a jövőben a genom minél kiterjedtebb elemzése a rutin átvizsgálás része lesz (Perrucca és mtsai., 2020.).

2.4. Az elektroencefalográfia (EEG) alapjai

Az epilepszia-diagnosztika műszeres vizsgáló eljárásai közül az EEG-t azért emelem ki a többi közül, mert az értekezés alapjául szolgáló közlemények EEG elemzésekre épültek. Az EEG az agykéreg elektromos tevékenységét, pontosabban az agykérgi szinaptikus működés összességét vizsgálja. A szinaptikus ingerületáttevődés mellett egyéb folyamatok is szerepelnek, de csak kis mértékben alakítják az EEG képet (Buzsáki és mtsai., 2012.). Ami a skalp EEG-ben szabad szemmel láthatóan megjelenik, agykérgi aktivitás. Természetesen az agykérgi aktivitás számos egyéb agyi szerkezet szabályozó hatása alatt áll, de azok módosító hatása csak speciális technikákkal mutatható ki. Az EEG időbeli feloldása már a mai rutin technikával is eléri az ezredmásodpercet, ezzel szemben a térbeli lokalizáció pontosítása csak a megszokottnál nagyobb számú elektróddal és forrás-lokalizáló szoftverek alkalmazásával valósítható meg.

A nyugalmi-ébrenléti állapotban rögzített EEG háttértevékenység a képzővizsgálatokból ismert „resting state” állapotnak felel meg. Élettanilag megalapozott nézet szerint a hemodinamias „resting state” vizsgálatok jobban tükrözik az össz-agyi működést, mint az, amit teszt-helyzetekben regisztrálunk (Raichle, 2011.). Igen valószínű, hogy ez az EEG aktivitásról is elmondható. Ez az állapot immár felsorolhatatlan számú módszerrel elemezhető. Az egyre bonyolultabb számítások matematikai elvontsága az ideglettani értelmezhetőség rovására megy, ezért vizsgálatainkhoz egyszerűbb, de már kipróbált, és megbízható módszereket választottunk.

2.5. Az epilepsziák gyógyszeres kezelése

A gyógyszeres kezelés nem szünteti meg az epilepsziát, csak rohamgátló hatást fejt ki, amivel a betegek 65-70%-a tartósan rohammentessé tehető (Chen és mtsai., 2018.). Ezzel az aránnyal nem lehetünk elégedettek. Emellett még a sikeres, a rohamokat kiküszöbölő kezelés sem szünteti meg a betegséggel járó interiktális tüneteket, panaszokat, továbbá állandó odafigyelést igényel a beteg részéről és ellenőrzést orvosi részről. A gyógyszeres kezelés mikéntjét (pl. a kezelés elkezdése, gyógyszerválasztás, adagolás, mellékhatások, monitorozás és így tovább) nemzetközi és hazai standardok írják elő. Fokális és generalizált epilepszia szindrómákban is több, elsőként választhatónak megjelölt szer áll rendelkezésre (Marson és mtsai, 2007a, 2007b), amelyek indikációs területükön belül nagyjából azonos mértékben hatásosak, mellékhatásprofiljuk viszont különböző. Ezek ma már tankönyvi ismeretek, ezért részletes ismertetésükre itt nincs szükség.

Vezető klinikusok, farmakológusok szerint az utóbbi 30 évben a számos új szer bevezetése ellenére alig nőtt a rohammentessé tehető betegek aránya. Ennek fő oka, hogy az újabb szerek kifejlesztése - néhány kivételtől eltekintve - a régi nyomvonalakon halad (Löscher és Schmidt, 2011.; Perucca, 2019.). Ez a gondolkodás a már ismert antiepileptikumok molekuláris-szubcelluláris hatásmechanizmusából indul ki (Rogawski és Löscher, 2004.). A hatásmechanizmusokra vonatkozó adatok és az arra épülő modellek megalapozottak és biztos tudományos támpontot adnak, de úgy tűnik mégsem elégségesek a továbblépéshez, ezért e téren is új megközelítésre van szükség (Margineanu, 2011.). Az utóbbi években munkacsoportunk is az új kutatási vonalat követi és humán adatokkal bővíti. Értekezésem e munka egyes eredményeire épül.

A gyógyszeres kezelés másik fő nehézsége a terápiás hatás megjósolhatatlansága a kezelés kezdetén, ami szintén szorosan kapcsolódik értekezésemhez. A gyógyszerválasztás szakmai ajánlásai populációs vizsgálatok eredményeire épülnek, ami nem szükségképpen jelent eredményes kezelést az egyes betegekben. A betegek több mint egyharmada esetében a hatékony gyógyszert vagy kombinációt csak többszöri próbálkozásra, gyógyszerváltás(ok) után sikerül megtalálni. A megfelelő szer kiválasztása a rohamok kezdeti gyakoriságától függően heteket, több hónapot, akár egy-két évet is igénybe vehet, kitéve ezzel a betegeket a rohamoknak és azok következményeinek, az életminőség rosszabbodásának (Taylor és mtsai. 2011.), súlyos rohamok esetében a SUDEP („sudden unexpected death in epilepsy” - epilepsziás beteg hirtelen, váratlan halála) veszélyének (Hersdorffer és mtsai. 2012.). Ezért egyre nagyobb igény mutatkozik a személyre szabott kezelés (personalized medicine) iránt, amelynek egyik eszköze a terápiás hatást előrejelző „biomarker”. Epilepsziában is keresnek prediktív (terápiás hatást előrejelző) biomarkert, de megbízhatót eddig nem találtak (Engel és mtsai., 2013., Pitkänen és mtsai., 2019.) .

2.6. Új megközelítés az epilepsziák vizsgálatában

2.6.1. Agyi hálózatokról általában

A hálózati szemlélet anatómiai ismeretekből indult ki, de idegéletteni meggondolások és gyakorlati szempontok (például a vizsgáló eljárások térbeli feloldó képessége) is szerepet játszanak a hálózati működés szintjeinek leírásában. A hálózati nagyságrendek definíciója és a szóhasználat ezért nem egységes az idegtudományok művelői körében. Közös bennük, hogy a hálózati szerveződésnek több nagyságrendjét különböztetik meg, amelyek az elemek mérete, összeköttetései, és a mérettel együtt növekvő komplexitás tekintetében különböznek egymástól (Sporns és mtsai., 2005.). Az értekezésben az egyszerűség kedvéért kis-, közepes-, és nagyléptékű hálózatokról beszélünk, elkerülve ezzel a terminológiai buktatókat. A kis nagyságrend általában egy agykérgi oszlopot (cortical column, modul) jelent (Rubinov és Sporns, 2010; Goodhill és Carreira-Perpiñán, 2006.). Munkánkban a kis nagyságrendet nem érintettük, mert az agyi teljesítmények nem az egyes neuronok és kapcsolataik, hanem nagy, szinkron aktivált neuroncsoportok és kapcsolataik hálózatában jönnek létre (Szirmai, 2014.). és ugyanez áll a skalpon regisztrált EEG-aktivitásokra is (Nunez és Cutillo, 1995.). A közepes nagyságrendű hálózat elemei a (körülbelül) agykérgi tekervény méretű terület vagy szomszédos tekervények, a nagyléptékű hálózaté az agykérgi régió, lebeny, félteke, végül a teljes agykéreg, a részeket összekötő fehérállományi kapcsolatokkal. A kortiko-kortikális

összeköttetések mellett a kéreg alatti szürkeállomány részei is összeköttetésben állnak az agykéreggel és egymással, így részesei az agyi teljesítmények létrehozásának. Az agyi szerveződés alapjainak ismeretében érthető, hogy bármely agyi működés csakis hálózati szerveződés keretében jöhet létre. Az ideg- és elmegyógyászat terén nagy lehetőségek rejlenek a közepes és nagyléptékű agyi hálózatok leképezésében (Hagmann és mtsai., 2008.), az agyi szerkezet és agyi funkciók egymáshoz rendelésében (Damoiseaux és Greicius, 2009.), a hálózati szemlélet alkalmazásában a tünetképzés és egyéb klinikai problémák vizsgálatában (Guye és mtsai., 2008.) és végül remélhetőleg megvalósul a hálózati ismeretekre alapozott gyógyítás is.

A hálózati szemlélet jogosultságát és szükségességét a rendszerelmélet biológiai rendszerekre való kiterjesztése támasztja alá. A rendszerbiológia ("Systems Biology"; Villoslada és mtsai., 2009.) fő gondolata, hogy a nagy nagyságrendben szerveződő és nagy komplexitású agyi folyamatokból előálló teljesítmények nem vezethetők le a kisebb nagyságrendben végbemenő és kevésbé komplex folyamatokból. A méret és a komplexitás növekedésével az alacsonyabb szinteken nem létező sajátságok („emergent properties”) jelennek meg, amelyek vizsgálata csak saját nagyságrendjükben lehetséges. A hálózati működés vizsgálatának legnagyobb akadálya egészen a legutóbbi időkig a szükséges matematikai-statisztikai fegyvertár hiánya volt. Nem véletlen, hogy a fentebb idézett és más „hálózati” munkák akkor jelentek meg, amikor a hálózat-elemzés matematikai apparátusa elért egy bizonyos fejlődési szintet (Rubinov és Sporns, 2010.).

2.6.2. Hálózati szemlélet epilepsziákban

Az előző fejezetben (2.6.1.) foglaltak az epilepsziára is érvényesek. Szakemberek körében sem egyértelmű, mi az „epilepsziás hálózat” kifejezés jelentése. Az értekezésben epilepsziás hálózat alatt az agynak azon területeit és idegi kapcsolatait értem, amelyek az epileptogenezis folyamatában normális (élettani) hálózatból diszfunkcionális hálózattá alakultak és úgy is működnek a betegség lefolyása során (Spencer, 2002.). Az epilepsziás hálózat kóros működése felelős az iktális és interiktális, az epileptiform és nem epileptiform jelenségekért. Az előbbi a rohamokat és interiktális elektromos (EEG) rendellenességeket jelenti, utóbbiak alatt - például - a kognitív, hangulati és egyéb zavarokat értjük. Az említett szerző több évtizedes neurológiai és idegsebészeti tapasztalat alapján ismerte fel az agyi diszfunkció elosztott, hálózati jellegét, de megfelelő matematikai eszközök híján a mai értelemben vett hálózati elemzés elmaradt. Azóta az epilepsziás hálózatok elemzésének

módszerei oly mértékben fejlődtek és gyarapodtak (Stacey és mtsai., 2020.), hogy még vázlatos ismertetésük is meghaladná az értekezés keretét, ezért csak az általunk használt vizsgáló módszereket fogom ismertetni a megfelelő fejezetben (4.2.3-4).

Az epilepszia hálózati megközelítésével már eddig is fontos eredmények születtek. Teljességre való törekvés nélkül, az alábbi területeken elért eredmények emelhetők ki:

- **Epileptogenezis:** A hagyományos és túlságosan egyszerűsített szemlélet szerint az az epileptogenezis során egy, esetleg több különálló epilepsziás góc épül ki, amely vagy amelyek a távolabb eső agykérgi területek működését nem befolyásolják. Ezzel szemben az eredetileg fiziológiás agyi hálózat szerkezetileg és funkcionálisan kórossá alakul az epileptogén behatást követően. (Bragin és mtsai., 2000.). Ezt követően az ún. epilepsziás hálózat egészként reagál bármely részét ért behatásra (Spencer 2002.).
- **Iktogenezis:** A régi elképzelés szerint a rohamok gócból indulnak ki és cortico-corticalis, majd cortico-subcorticalis rostrendszerek mentén terjednek ki az agyban. Ezzel szemben számos újabb vizsgálat bizonyította, hogy ez az elképzelés csak az esetek egy részében tartható. Gyakran kiterjedt elektromos változások előzik meg magát a gócból való kiindulást. Hálózati vizsgálatokkal ez úgy látszik, hogy az epilepsziás hálózat diffúz konfigurációt vált a rohamindulást megelőző egy-két másodpercben. Matematikailag pedig úgy írják le, hogy a rohamok az agyi hálózat hirtelen, dinamikus átalakulását követően jelentkeznek (Lopes da Silva és mtsai, 2003; Clemens és mtsai., 2013., Perucca és mtsai., 2014.).
- **Diagnosztika:** Az epilepszia diagnózisának felállítása az első roham után nem könnyű feladat, tekintetbe véve, hogy az első roham utáni első EEG-n az esetek 30-50%-ában látszik tüske vagy meredek potenciál. Douw és munkatársai (2010.) az első roham utáni első EEG hálózati elemzésével a theta sávban fokozott konnektivitást találtak azokban a betegekben, akik később epilepsziásnak bizonyultak. Amennyiben e kezdeti eredményeket megerősítik, a hálózati abnormalitás elemzése segíthet epilepsziás és nem-epilepsziás betegek elkülönítő diagnózisában.

- **Kognitív zavar:** Számos epilepsziás betegben interiktális kognitív zavar is jelentkezik. Ezt gyakran az epilepszia strukturális okára és egyéb okokra (gyakori rohamok, tömeges tüskézés, gyógyszerhatás) lehet visszavezetni. Nem értjük azonban, hogy ezek hiányában mely betegben jelentkezik interiktális kognitív zavar és másokban miért nem. Hálózati vizsgálatokban derült ki, hogy interiktális kognitív zavar csak azon betegekben társul az interiktális kisülésekhez, akikben a tüskék kiterjedt hálózati zavart okoznak (Ibrahim és mtsai., 2014.).
- **Gyógyszeres kezelés:** Epilepsziákban mindmáig nem jósolható meg előre, mely betegben, milyen gyógyszer mekkora dózisától várható rohammentesség. Egy viszonylag egyszerű szituációban, IGE betegek valproát kezelése kapcsán mutatta ki munkacsoportunk, hogy a sikeres kezelés - rohammentesség - nagyléptékű, hálózati normalizációval jár együtt (Clemens és mtsai., 2014.).
- **Műtéti kezelés:** terápiarezisztens temporális lebeny epilepsziákban a műtét gyakran jelent megoldást, azonban a műtét kimenetele a gondos és részletes átvizsgálás ellenére is kétséges. A sikertelen műtétek esetében néha kimutatható, hogy az epileptogén léziót nem távolították el teljes mértékben. Máskor azonban ez a magyarázat nem állja meg a helyét. A hálózati működés elemzése elősegítheti a halántéklebeny epilepsziákon belül az „inkább gócos” (léziós, „imaging positive”, ahol a hálózati zavar szűkebb területet érint) és „inkább hálózati” (nonléziós vagy léziós, de az anatómiai-elektroklínikai együttállás nem konkordáns) epilepsziák elkülönítését, ami alapján a műtéti esély az eddiginél pontosabban megjósolható (Sheikh és mtsai., 2019.).

A hálózati szemlélet eddigi sikerei azzal biztattak, hogy vizsgálatainkat kiterjesszük a gyógyszeres kezelés területén.

2.6.3. Epilepsziás hálózatok vizsgálata EEG segítségével

Ha magát az epilepsziás működészavart kívánjuk vizsgálni, EEG és MEG a választandó módszer, mert az agykérgi működés elsődlegesen elektromos természetű, míg egyéb (metabolikus, hemodinámiás) változások csak követik az elektromos folyamatokat (Shin, 2000.; Logothetis és mtsai., 2001.). Klinikai kérdések vizsgálatára a közepes- és nagyléptékű hálózatokat célozzuk meg, mert ilyen méretű hálózatokban szerveződnek az epilepsziában észlelhető klinikai jelenségek. A skalp-EEG ugyancsak e két nagyságrend vizsgálatára alkalmas. A közepes nagyságrend legkevesebb 10-20 cm² agykérgi területet jelent. Ekkora területben zajló szinkron EEG tevékenység már szabad szemmel láthatóan megjelenik a skalpon (Tao és mtsai., 2007.).

E helyen szükséges néhány, szóhasználatból eredő félreértés megelőzése. Az EEG terminológia „lokális” aktivitásnak tekinti azt, ami egy skalp-elvezetésben jelenik meg. Egyetlen EEG elektródról elvezetett aktivitás olyan hálózattól származik, amelyet nagyjából 10^8 - 10^9 piramis-sejt, a többi sejttes elem (neuronok, glia) és ezek összeköttetései alkotnak. Ez nehezen tekinthető „lokális” aktivitásnak.

A legújabb neurofiziológiai irányelvek rendet teremtettek a kollektív neuronális aktivitás körüli terminológiai zűrzavarban. Eszerint skalpról elvezetett szignál esetében az elektród vagy voxel nagyságrendben keletkező kollektív neuronális aktivitás neve „szinkronizáció” (Babiloni és mtsai., 2020.). Az ilyen méretű, szomszédos vagy távolabbi területekről elvezetett szignálok közti viszony (korreláció, koherencia és mások) neve „konnektivitás” (Rossini és mtsai, 2019.). Az értekezésben ezekhez a definíciókhoz tartjuk magunkat. Az értekezésben a LORETA módszer ismertetésénél (4.2.4.) említett áramforrások sűrűség (current source density, CSD) és az azonos jelentésű „LORETA aktivitás” az említett „szinkronizáció” mértékének kifejezője, a LORETA Source Correlation módszerrel (4.2.5.) számított EEG funkcionális konnektivitás (EEGfC) pedig a „konnektivitás” topográfiai és mennyiségi jellemzését adja.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Az utóbbi években vizsgálataink azokra az epilepszia-hálózati kérdésekre irányultak, amelyek klinikai szempontból ígéretesnek tűntek, de a szakmai irodalomban kevés figyelmet kaptak. Ezen belül elsősorban a gyógyszeres kezelés hálózati alapja foglalkoztatott. E területen két kérdés kidolgozásában vettem részt, értekezésem ezekre épül.

3.1. Az értekezés célja I. (gócós epilepsziák körében)

A kezeletlen és kezelt állapotra jellemző konnektivitás és a kettő közti különbség vizsgálata gócos epilepsziák körében. Az értekezés alapját adó, retrospektív elemzésre épülő munkában (Clemens és mtsai., 2019.) a kezelés mellett egyéb klinikai-biológiai tényezők hatását is elemeznünk kellett, hogy teljesebb képet kapjunk a konnektivitást meghatározó tényezőkről, amelyeket a szakmai irodalom eddig nem érintett. Hipotézisünk arra a levezetésre épült, hogy ha az összes agyi állapot (közte a klinikai szempontból jelentősen különböző kezelt és kezeletlen állapot) hálózati működés eredménye, akkor szükségképpen különbség van a kezelt és kezeletlen állapotra jellemző konnektivitás között.

3.2. Az értekezés célja II. (generalizált epilepsziák körében)

A kezeletlen és kezelt állapotot jellemző szinkronizáció vizsgálata generalizált epilepsziák körében. A prospektív, egyedi-önkontrolos vizsgálatban a gyógyszeres kezelés kapcsán létrejövő szinkronizáció-változást vizsgáltuk az alapállapothoz (kezelés nélküli) képest, és az eredményt összevetettük a terápiás eredménnyel. Hipotézisünk szerint a sikeres kezelés (reszponder beteg, rohammentesség) az 0,5-8,0 Hz intervallumban mért EEG szinkronizáció csökkenésével, a sikertelen kezelés (nonreszponder beteg, perzisztáló rohamok) az EEG-rendellenesség fennmaradásával jár. Ez más megfogalmazásban úgy hangzik, hogy a gyógyszerhatás által előidézett szinkronizáció-csökkenés a sikeres kezelés prediktív biomarkere. Hipotézisünk előzetes adatokra épült, amelyek egyike a farmako-EEG alaptétele, ami szerint a kóros kvantitatív EEG állapotjelzők normalizálódása és a tünetek megszűnése között oki kapcsolat van (Saletu és mtsai., 2002.). Két régebbi vizsgálatban csoport-szinten már igazolták ezt a tételt (Clemens és mtsai., 2007., 2008.), de epilepsziában individuális, önkontrolos vizsgálatra eddig nem került sor.

4. BETEGEK ÉS VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK

A DEKK Kenézy Gyula Campus, Neurológiai Osztályon (azelőtt Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály) 1981 óta működik speciális szakrendelés, ahol epilepsziás betegek vizsgálata, kezelése, követése történik. A kezdeti átvizsgálás során keletkezett, és a betegség lefolyása során összegyűlt adatokat, eredményeket az Epi-Stat, saját fejlesztésű számítógépes adatbázis tartalmazza. Ebbe a rendszerbe epilepsziával kiemelten foglalkozó neurológus szakorvos tölti fel az adatokat. Az első viziten rögzítjük az alábbiakat: családi anamnézis, ante-, perinatalis kórelőzmény, testi-szellemi fejlődés adatai, iskolai végzettség, az epilepszia előtt zajlott betegségek, a jelenben fennálló komorbiditás. A rohamokat illetően, az első roham(ok) jelentkezésének időpontja, a rohamtünetek minél pontosabb leírása, a rohamok napszaki megoszlása, rohamprovokáló tényezők, posztiktális állapot. Ezt követi a neurológiai és pszichés vizsgálat eredménye, laboratóriumi, EEG és képalkotó vizsgálatok eredményei, valamint a kezelés. Sok beteg több éves kórlefolyás után jelentkezik rendelésünkön első ízben, esetükben rögzítjük az addigi betegségtörténet megbízható elemeit is. A fenti adatokból megtörténik a rohamtípus(ok) és az epilepszia klasszifikációja vagy re-klasszifikációja. A beteg követése során keletkező adatok idősorrendben rögzítésre kerülnek. Az 1985 óta következetesen, ugyanazon séma szerint vezetett dokumentációnak köszönhetően az adatbázis kutatási célra is használható.

Az értekezés alapját adó vizsgálatokba történő bevonás okán nem maradt el és nem szenvedett késedelmet diagnosztikai vizsgálat, és nem végeztünk a diagnosztikai rutinon túlmenő vizsgálatokat kizárólag kutatási célból. A kutatási projektbe történő bevonás nem módosította a kezelés megkezdését és annak későbbi vezetését. Vizsgálatainkban a betegeket anonimizáltuk, azonosításuk betű-szám kombinációval történt. Epilepsziára vonatkozó vizsgálataink protokollját jóváhagyta a Kenézy Gyula Egyetemi Kórház (korábban: Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet) Kutatásetikai Bizottsága.

4.1. Beválasztási és kizárási kritériumok, betegcsoportok

4.1.1. Fokális epilepsziás betegek agyi hálózatát befolyásoló tényezők vizsgálata

A retrospektív vizsgálatba az Epi-Stat adatbázisban szereplő FE betegek kerültek be. Beválogatási kritériumok: potenciálisan alkalmasnak minősítettünk minden 2008. és 2016. között nyilvántartásba vett kriptogén vagy szimptómás fokális epilepsziás beteget (ILAE, 1989.), akinek betegsége a 4. életévben vagy az után kezdődött. A 4. életévet azért választottuk életkori határként, mert ebben az életkorban már elképzelhető műtermékmentes EEG felvétel készítése. Nem kerültek be a vizsgálatba a gyermekkori idiopátiás fokális epilepsziás betegek, a nem klasszifikálható és speciális epilepszia szindrómákba sorolt betegek. Kizárási kritériumok voltak az alábbiak: hiányos klinikai adatok, súlyos belszervi, metabolikus, neurológiai vagy pszichiátriai kísérőbetegség, ami hatással lehet az epilepszia klinikai megjelenésére, lefolyására, rendszeres alkoholfogyasztás vagy droghasználat, olyan gyógyszer rendszeres szedése, ami hatással lehet az EEG tevékenységre (Sannita, 2006.). Antikoncipiens szedés nem tartozott ezek közé. További kizáró kritérium volt, ha epilepsziás roham vagy elhúzódó posztiktális állapot részének megítélt panasz vagy tünet jelentkezett az EEG felvételt megelőző 48 órában. Az EEG oldaláról további kizáró kritérium volt a nem megfelelő minőségű (kvantitatív EEG elemzésre nem alkalmas) felvétel, a hátsó területi fiziológiás alfa-ritmus hiánya és az ún. low voltage EEG.

A fenti kritériumok alapján 232 beteg került a vizsgálatba. A minta összetétele: 96 férfi, 136 nő. Életkori megoszlás tekintetében a két szélső érték 5 és 93 év, az életkori medián 31 év volt. A csoport középső 50 %-ában az életkor a 20-46 év közti tartományba esett. Bal féltekei rohamindító zóna 47, jobb féltekei rohamindító zóna 37 betegnél volt bizonyítható. A többiekénél bizonytalan volt a lateralizáció vagy többszörös fókuszza utaló adatok voltak. A FE betegeknek ez a csoportja „common epilepsy” néven is ismert, mert a klinikai gyakorlatban ezek a fokális epilepsziás, de egyetlen jól definiált szindrómába sem tartozó betegek fordulnak elő leggyakrabban (Sisodiya és Mefford, 2011.). A kvantitatív EEG adatok értelmezéséhez normál kontrol (NC) csoportot hoztunk létre, mely 77 egészséges személyből állt: kórházi szakdolgozókból és az ő rokoni, baráti körükből került ki. Anamnézisében idegrendszeri betegség nem szerepelt, neuroaktív gyógyszert tartósan nem szedtek.

A betegcsoporton belül, faktor-analízis céljából alcsoportokat különítettünk el, az alábbi eredménnyel (a faktorok eredeti, angol nyelvű megjelölését zárójelben adom meg).

Etiológia („etiology”): kriptogén (n = 104), szimptómás (n = 128).

Családi anamnézis („family”): a családban előfordult (bármilyen) epilepsziás jelenség: „family positive” (n = 50), a családban nem fordult elő epilepsziás jelenség: „family negative” (n = 182).

A betegség kezdete („onset”): a betegek években kifejezett életkora az első roham idején: 4-10 év (A1 csoport, n = 61), 11–20 év (A2 csoport, n = 83), és 21–93 év (A3 csoport, n = 88).

Rohamtípus („seizure”): kizárólag parciális rohamok (PS csoport, n = 98), parciális és szekunder generalizált rohamok (PSSG csoport, n = 74), kizárólag szekunder generalizált rohamok (SG csoport, n = 60). E kifejezések szerepelnek az eredeti közleményben, de az újabb roham felosztás szerint (Fisher, 2017.) a parciális rohamok fokálisan induló-, a szekunder generalizált rohamok pedig fokálisan induló, mindkét féltekére ráterjedő tónusos-klónusos roham-nak felelnek meg.

Időtartam („duration”): az első roham és az elemzésre került EEG rögzítése között eltelt évek száma <1 év (D1 csoport, n = 62), 1-10 év (D2 csoport, n = 54), 11-20 év (D3 csoport, n = 54) és > 20 év (D4 csoport, n = 62).

Kezelés („treatment”): nem kezelt (n = 80), kezelt (n = 152). A csoportok életkori összetétele az alábbi. Nem kezelt betegek: szélső értékek: 4,6 és 92,6 év, átlag: 29,9 év, SD: ± 19 év. Kezelt betegek: szélső értékek: 9,7 és 78,5 év, átlag: 38,8 év, SD: $\pm 16,0$ év. A nem kezelt csoport alacsonyabb életkora annak tudható be, hogy az első roham (rohamok) idején a betegek többsége (érthetően) fiatalabb volt, mint rövidebb-hosszabb kezelés után.

A kezelt betegek nagy része (n = 91) karbamazepin monoterápiát kapott, kisebb részük monoterápiát különféle egyéb, döntően újabb generációs szerrel, amelyek nagy része a fő hatásmechanizmust illetően kation (Na^+ és Ca^{2+}) csatorna gátló volt. Közéjük számoltuk a valproátot szedő betegeket is, mert fokális epilepsziákban a valproátnak is a kation-csatorna gátló hatása a döntő. Egyéb fő mechanizmusú szerek közül levetiracetamot 20 beteg kapott monoterápiában. 34 beteg biterápián, 3 beteg triterápián volt az EEG vizsgálat idején. Egy betegnek csak egy, vagy a kezeletlen, vagy a kezelt állapotban készült felvételét elemeztük. A nem kezelt csoportban értelemszerűen minden betegnek rohamai voltak. A kezelt csoportból 106 beteg tartósan (legkevesebb egy éve) rohammentes volt, a fennmaradó 46 betegnek ritka rohamai voltak átlagosan havonta 0-1 alkalommal. Ezért „kezelt”

csoportunkban a kezelés eredményesnek volt mondható, ha a fokális epilepsziákban, a kezeletlen állapotra jellemző rohamgyakorisághoz hasonlítjuk. Az eredményesen kezelt betegek nagy aránya főleg annak tudható be, hogy a nehezen kezelhető, napi-heti rohamokat elszenvedő betegek a kizáró kritériumok miatt nem kerülhettek be az elemzésbe. Neurotoxicitásra utaló tüneteket egy betegben sem észleltünk.

A fokális epilepsziás betegek csoportjánk jellemzőit az 1. táblázat szemlélteti.

Életkor (a vizsgálat idején; év)	Minimum	4,6
	25 percentilis	12,8
	Medián	30,5
	75 percentilis	46,0
	Maximum	92,6
Nem	Férfi	96
	Nő	136
Góc oldala (félteke)	Bal	47
	Jobb	37
	Kérdéses/többszörös	148
Etiológia	Kriptogén	104
	Szimptómás	128
Családi anamnézis	Pozitív	50
	Negatív	182
Étekori kezdet (év)	4-10	61
	11-20	83
	21-93	88
Rohamtípus	Csak fokális	98
	Fokális és generalizálódó	74
	Csak generalizálódó	60
A betegség időtartama	< 1 év	62
	1-10 év	54
	11-20 év	54
	> 1 év	62
Kezelés	Kezelt	152
	Nem kezelt	80

1. táblázat. A betegcsoport jellemzői a fokális (gócós) epilepsziás csoportban

4.1.2. Generalizált epilepsziás betegek kezelésre adott válaszána vizsgálat

A prospektív vizsgálatba gyógyszermentes állapotban jelentkező betegeket válogattunk be, akiknél idiopátiás gyermekkori vagy fiatalkori absence epilepsziát (AE) vagy juvenilis mioklonusos epilepszia szindrómát (JME) véleményyeztünk. A diagnózis mellett a gyógyszermentes állapot volt a másik beválogatási kritérium. A diagnózis megállapítása általánosn elfogadott diagnosztikai kritériumok alapján történt (Panayiotopoulos, 2005.). Kizáró kritériumok voltak az alábbiak: hiányos klinikai adatok, bármely súlyos belszervi, metabolikus, neurológiai vagy pszichiátriai kiséőbetegség, rendszeres alkoholfogyasztás vagy droghasználat, olyan gyógyszer rendszeres szedése, ami hatással lehet az EEG tevékenységre vagy az epilepszia tüneti kéének megjelenésére (Sannita, 2006.), generalizált tónusos-klónusos roham a felvételt megelőző 48 órában. Az EEG oldaláról kizáró kritérium volt a nem megfelelő minőségű (kvantitatív EEG elemzésre nem alkalmas) felvétel, a hátsó területi alfa-ritmus hiánya és a low voltage EEG.

Összesen 40 beteget vontunk be a vizsgálatba. A jelentkezés alkalmával megtörtént a szokásos általános és neurológiai vizsgálat és az EEG vizsgálat (EEG1). Ezt követően elkezdttük a kezelést az adott szindrómában ajánlott szerek egyikének kis dózisával. Perzisztáló rohamok esetén a dózist fokozatosan emeltük a rohamok megszűnéséig, feltéve, hogy nem jelentkezett a beteg számára kellemetlen mellékhatás. Sikertelenség esetén a gyógyszert fokozatosan másik, szintén az ajánlásokban szereplő szerre cseréltük, vagy biterápiához folyamodtunk. Valproát alkalmazását a fogamzóképes korú nőbetegekkel előre egyeztetttük, felvázolva a kezelés előnyeit és a lehetséges kockázatokat. Megjegyezzük, hogy a vizsgálat éveiben a valproáttal kapcsolatos aggodalom és korlátozás nem érte el a mai mértéket. A betegeket rendszeresen visszakerítettük vizsgálatra, feljegyeztük a rohamok előfordulását és rákérdeztünk mellékhatások jelentkezésére. A rohammentességet a beteg és/vagy a szülők beszámolóit és videó-EEG vizsgálat alapján állapítottuk meg.

Az absence és mioklonusos rohamok gyakran, legtöbbször napi gyakorisággal jelentkeznek, így a terápiás hatás (a rohamok elmaradása) is hamar megítélhető. Emiatt az első vizit után hat hónappal kiértékelhetttük a terápiás eredményt a 31, megfelelően együttműködő betegben (19 AE és 12 JME). A fennmaradó kilenc beteg esetében a követés megszakadt. A vizsgálatot befejező betegeket rohammentes (responder) és nem rohammentes (nonresponder) csoportba soroltuk. Az értékelésre alkalmas 31 beteg

vizsgálatba történő bevonás idején a betegek medián életkora 14,4 év volt, 6 és 26 év szélső értékekkel. Nem szerinti megoszlás: 22 nő, 9 férfi.

A vizsgálatban szereplő betegek jellemzőit 2. táblázat foglalja össze.

Nem	Nő	22
	Férfi	9
Epilepszia szindróma	Absence epilepszia	19
	Juvenilis mioklónusos epilepszia	12
Gyógyszer	lamotrigin	2
	valproát	22
	levetiracetam	5
	ethosuximid	1
	clonazepam	1
Életkor (év)	minimum	6
	maximum	26
	medián	14,4

2. táblázat A vizsgálatban szereplő IGE betegek adatai

A vizsgálat végén újabb EEG vizsgálat készült (EEG2), az első vizsgálat eredményével való összevetés céljából. A klinikai adatokat és EEG felvételeket mindkét vizsgálat során a Kenézy Gyula Egyetemi Kórház protokollja szerint archiváltuk.

4.2. EEG vizsgálatok

Az EEG felvétel készítése és a vizsgálatra szánt szakaszok (epoch) válogatása az értekezés alapjául szolgáló mindkét közleményben azonos módon történt, beleértve a betegek és egészséges kontrol személyek vizsgálatát. Ezért e két bekezdésben foglaltak mindkét munkára nézve érvényesek. Csak a további elemzés lépéseit ismertetem külön-külön, annak említésével, melyiket melyik vizsgálatban alkalmaztuk.

4.2.1 EEG felvétel

Az EEG felvételeket szakképzett neurofiziológiai asszisztensek készítették kórházunk EEG laboratóriumában, standard körülmények között, Micromed Brain Quick digitális EEG-készülékkel. Az ezüst-ezüstklorid elektródokat a nemzetközi 10-20 rendszer által előírt pozíciókban, valamint a két fülcimpán helyeztük el és megfelelő tapadást és elektromos vezetést biztosító gél segítségével rögzítettük. Az elektród-ellenállás nem haladta meg a 10 kOhm-ot. A 21 csatornás elvezetés Fpz pozíciójú, ún. fizikai közös referencia ellenében történt, de az elemzést ún. kapcsolt fül-referencia ellen újraszámolt értékekből végeztük. A szemmozgás és izomaktivitás pontosabb elkülönítésére bipoláris elvezetést használtunk. A mintavételi gyakoriság 256/másodperc, az analóg-digitális konverzió mértéke 12 bit volt. A vizsgálat fekvő testhelyzetben, csukott szemek mellett, éber-relaxált állapotban történt és 25-30 percig tartott. Az asszisztens a vizsgálat alatt folyamatosan szemmel tartotta a beteget, követte az éberségi szint változását, megjegyzést fűzött a felvétel során észlelt eseményekhez. Konvulzív roham vagy egyéb komolyabb zavaró körülmény egyszer sem jelentkezett a felvétel készítése idején.

4.2.2. Az elemzésre szánt EEG szakaszok kiválasztása

A csukott szemes, éber-relaxált állapotban regisztrált EEG felvételekből elemzésre kiválogattunk 90 darab, 2 másodperces epoch-ot (szakaszt). Az elemzést a NeuroGuide Version 2.8. (www.appliedneuroscience.com) szoftver segítségével végeztük. Az epoch-ok kiválogatásánál szigorú kritériumokat alkalmaztunk, melyek a következők:

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

E kritériumok az éberségi szint keskeny tartományát határozzák meg (Bente, 1979.). A szoftver segítségével két megbízhatósági mérést végeztünk, hogy a mintákban ellenőrizzük a rövid távú variabilitást (split-half reliability, a páros és páratlan számú szakaszok összehasonlítása) és hosszú távú variabilitást (test-retest variability, a minta első és második felében található epoch-ok összehasonlítása). Az első mutató a műtermékek zavaró hatását jelzi, a második az éberségi szintben bekövetkező változásokra utal. Vizsgálatunkban minden minta legalább 95%-os split-half és test-retest megbízhatóságot mutatott (a 19 csatorna átlagával számolva). A NeuroGuide szoftver lehetővé teszi a minták továbbítását a Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) és a LORETA Source Correlation szoftverekhez.

4.2.3. Frekvencia-analízis

Az EEG összetett szignál, amelynek periodikus komponenseit (az oszcillációkat) a NeuroGuide szoftver az ún. gyors Fourier transzformáció (FFT) segítségével választja szét. A gócos epilepsziákat érintő munkánkban ún. keskeny frekvencia-sávokban (very narrow band, VNB) számoltunk teljesítményt („spectral power”) az egyes VNB-kre 1 és 25 Hz között. Generalizált epilepsziákkal foglalkozó munkánkban az 1-8 Hz VNB értékek átlagával számoltunk, ami pontosabban a 0,5-8,0 Hz frekvencia-tartományt jelentette. Ez utóbbi közelítőleg a hagyományosan „lassú”-nak nevezett frekvenciatartományt (0,5-7,0 Hz) jelenti, másképpen a delta (0,5-3,5 Hz) és theta (3,5-7,0) sávban található teljesítmény átlagát.

4.2.4. Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)

A LORETA elemzés célja az EEG aktivitás agykérgi forrásainak háromdimenziós lokalizálása a skalpon regisztrált potenciálmező alapján. Az EEG inverz problémája miatt ez speciális eljárást igénylő feladat. Az inverz problémát Helmholtz fogalmazta meg 1853-ban (Helmholtz, 1853.). Eszerint, ha egy gömbszerű test felszínéről potenciálmezőt képező

elektromos aktivitást vezetünk el, akkor a potenciálmezőt generáló dipol térbeli helyzetét nem lehet megállapítani, mert a feladványnak végtelen számú, egyenértékű megoldása van. Az EEG potenciálmező forrásainak lokalizálása mégis lehetséges, mert nem egyetlen dipolról és nem elektromosan homogén vezető közegről van szó. Az általunk használt LORETA módszer (Pascual-Marqui és mtsai., 1994., Pascual-Marqui 1999.) az inverz problémát neuroanatómiai és neurofiziológiai ismeretek, továbbá egy matematikai feltétel felhasználásával oldja meg 2394, egyenként 7x7x7 mm méretű voxelben. Az idegéletteni háttér lényege, hogy szomszédos neuronpopulációk egy időben egymással csaknem azonos irányú és erősségű áramokat hoznak létre (Steriade és mtsai., 1990.). Ennek következtében megszűnik a megoldások egyenértékűsége és kiválasztható közülük a legvalószínűbb. Ez az ún. „LORETA solution”, amelyben minden voxel áramforrás-sűrűsége és a szomszédos voxelek áramforrás-sűrűségének átlaga közötti különbség a legkisebb („smoothness assumption”). A megoldás az agykéregre korlátozódik („solution space”). A LORETA módszer azzal is számol, hogy a koponya és az agy anatómiai és elektromos viszonyai különböznek, ami módosítja a töltéshordozók (ionok) minden irányú, egyenlő mértékű áramlását az agykérgi generátoroktól a skalpon történő regisztrálásig. Ennek korrekcióját szolgálja az ún. „three-shell model”, amelyben az agy, a koponya és a scalp torzító hatását modellezzik. Az így korrigált elektromos aktivitást a szoftver a Montreali Neurológiai Intézetben kidolgozott koponya MRI T1 jelmenetű templátra vetíti. A végeredmény a 2394 voxel mindegyikére számított áramforrás-sűrűség (current source density, CSD, Amper/m²), amit LORETA aktivitásnak is neveznek. A grafikus megjelenítésben leolvasható bármely voxel CSD értéke, a lebeny és gyrus neve és a Brodmann area. A 3D koordináták megadása a Talairach-féle koordináta-rendszer (Talairach és Tournoux, 1988.) szerint történik. A LORETA-módszer tetszés szerinti frekvencia-tartományban és egy vagy több Hz szélességű frekvenciasávokban használható. Esetünkben az 1-25 Hz VNB-k illetve az átlagolt 0,5-8,0 Hz tartományra nézve hajtottuk végre a 3D lokalizációt. Az utóbbi összevonást az indokolta, hogy IGE betegekben hasonló 3D CSD-eloszlás mutatkozott 0,5 és 8,0 Hz között (nem közölt vizsgálataink). Az adatok Excel formátumú fájlba menthetők és tetszőleges további feldolgozásra alkalmasak.

Generalizált epilepsziák körében végzett vizsgálatunkban minden betegben és mindkét alkalommal (EEG1, EEG2) a 0,5-8,0 Hz közötti frekvencia-tartományban számoltunk LORETA aktivitást az összes voxelre, így egyetlen CSD értéket kaptunk a kezeletlen, és egy másikat a kezelt állapotra.

4.2.5. LORETA Source Correlation (LSC)

E módszert a gócos epilepsziák nagyléptékű hálózatának (konnektivitás) vizsgálatában alkalmaztuk. A LSC módszer (Thatcher és mtsai., 2007.) a LORETA értékekből indul ki, azonban az egyes voxelekben mért aktivitást a szoftver nagyobb agykérgi egységekbe (ROI, region of interest) vonja össze átlagolás útján. A szoftver fix (nem változtatható) ROI-kat használ, amelyeket az 3. táblázatban tüntettem fel.

Anterior cingulate
Medial Frontal - Subcallosal Gyrus
Superior Frontal Gyrus
Orbital - Rectal Gyrus
Middle Frontal Gyrus
Inferior Frontal - Extra Nuclear Gyrus
Cingulate Gyrus
Insula
Uncus
Pre - Para Central Lobule
Parahippocampal Gyrus
Superior - Transverse Temporal Gyrus
Postcentral Gyrus
Inferior Temporal Gyrus
Middle Temporal-SubGyrus Gyrus
Fusiform Gyrus
Posterior Cingulate
Inferior Parietal Lobule
Angular - Super Parietal - Supramarginal Gyrus
Precuneus
Lingual Gyrus
Cuneus
Inferior – Middle – Superior Occipital Gyrus

3. táblázat A 23 ROI elnevezése. A táblázatban a nevek a szoftverben szereplő eredeti elnevezések. A ROI-k anatómiailag identikusak a két féltekében.

Elnevezésük nem mindig kompatibilis a később publikált standard anatómiai nevezéktannal (Destrieux és mtsai., 2010.), de a Talairach koordináták alapján bármely voxel anatómiai lokalizációja tisztázható. Egy ROI területe nagyjából egy nagyobb, vagy 2-3 kisebb agykérgi tekervénynek felel meg. Féltekénként 23 ROI-ban számítottunk CSD értéket, 256/másodperc mintavételi gyakorisággal, 25 frekvencián, azaz 1 Hz sávszélességű ún. keskeny frekvenciasávokban (very narrow band, VNB), 1 és 25 Hz között.

Ezáltal egy-egy ún. idősor állt elő az összes ROI-ra nézve az említett frekvenciák mindegyikén. Az elemzés következő lépése Pearson korrelációs koefficiens („r”) számítása volt az egy féltekéhez tartozó ROI-k között, mind a 25 frekvencián külön-külön. Az így nyert érték az ún. intrahemiszfériális, kortiko-kortikális EEG funkcionális konnektivitás (EEGfC). Az „r” érték statisztikai összefüggést jelent két ROI között, amely nem utal a két ROI közötti kölcsönhatás vagy vezérlés irányára (Friston, 2011.).

A következő lépés az abszolút „r” értékek összehasonlítása a normatív adatbázissal, (Thatcher és mtsai., 2005.). Az összes egyedi „r” értéket Z-statisztika alkalmazásával a beteghez hasonló életkorú csoport ugyanazon módon számított középértékéhez hasonlítottuk a lokalizáció és frekvencia figyelembe vételével. A Z-statisztikában a normatív középérték $Z=0$, az egyedi „r”-értékek ettől való eltérését a Z-érték (Z-score) fejezi ki. Pozitív Z-érték arra utal, hogy azt egyedi „r” érték nagyobb, mint a normatív középérték, azaz fokozott konnektivitást jelez; negatív Z-érték ellenkező jelentést hordoz. Ez az eljárás megkerülhetetlen volt, mert anyagunkban a betegek életkora igen nagy szóródást mutatott, a nagyon eltérő életkorú személyek idegélettani eredményei pedig életkori korrekció nélkül nem hasonlíthatók össze.

4.3. Statisztikai eljárások

4.3.1. Gócos epilepsziás betegek hálózatát vizsgáló munkánkban

A statisztikai elemzés első lépésében a teljes epilepszia-csoportot hasonlítottuk össze a NC csoporttal. Ebben az analízisben minden kapcsolat esetében egy t-teszt segítségével elemeztük a betegcsoport és a kontrol csoport közti különbséget. Mivel minden féltekében 23 ROI van, a kapcsolatok száma egy féltekében és egy frekvenciasávban $23 \times 22 = 506$ (ui. minden régiónak 22 másik régióval van kapcsolata). A számolás kiterjesztése a 25 frekvenciasávra és a két féltekére $25 \times 2 \times 506 = 25300$ Student-t elemzés végrehajtását jelentette. Tekintettel arra, hogy a kapcsolatok nem függetlenek sem topográfia, sem frekvencia szempontjából, a szignifikáns eltérések kiemeléséhez a Student-t küszöböt a többszörös összehasonlítást figyelembe vevő False Discovery Rate (FDR) módszerrel (Benjamini és Hochberg, 1995.) határoztuk meg, a $p_{FDR} = 0,05$ kritérium szerint.

A csoport-összehasonlításokat az említett 6 faktor (etiológia, családi halmozódás, a betegség kezdete, rohamtípus, a betegség időtartama és a kezelés) esetében 6 olyan egymástól független variancia-analízissel (ANOVA) elemeztük, amelyekben a vizsgált faktoron (pl. etiológia) kívül a beteg-specifikus véletlen hatás mellett fix hatásként modelleztük a féltekét, és a frekvencia-sávot is, mint állandó befolyásoló tényezőket. Egy faktoron belül a csoporteltérések Student's t alapú jellemzésére post-hoc Tukey tesztekkel használtunk. Ezt az ANOVA számítást és a post-hoc tesztet minden hálózati kapcsolat esetében elvégeztük, amivel 15 „statistical parametric network”-öt (SPN) tudtunk készíteni. A generált SPN-ekben a kapcsolat-eltéréseket egy-egy Student-t érték jellemezte, amely a vizsgált faktor esetében a csoportok közti eltérés topológiai jellemzését tette lehetővé. A szignifikáns különbségek kiemelésére itt is FDR alapú küszöbmeghatározást alkalmaztunk. Az alacsony csoportlétszámok, valamint a csoportlétszámok kiegyenlítetlensége miatt az eredményeinket ún. 10-szeres keresztvalidációs módszerrel ellenőriztük (James és mtsai., 2013.).

Az etiológia, a családi halmozódás és a kezelés hatását egy összehasonlítással vizsgáltuk: szimptómás vs. kriptogén, családi halmozódás van vs. nincs, kezelt vs. kezeletlen.

A betegség kezdete és a rohamtípusok vizsgálatához három csoportot hoztunk létre és az alábbi összehasonlításokat végeztük: A1 vs. A2, A1 vs. A3 és A2 vs. A3; PSSG vs. PS, SG vs. PS és SG vs. PSSG. A csoportok összehasonlításához paraméterenként három SPN-t képeztünk.

A betegség tartam vizsgálatához négy betegcsoportot alkottunk és hat összehasonlítást (SPN) végeztünk: D2 vs. D1, D3 vs. D1, D4 vs. D1, D3 vs. D2, D4 vs. D2 és D4 vs. D3.

4.3.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálat

Betegenkénti, önkontrolas elemzést végeztünk. Az első és második EEG felvételtől számított két globális CSD érték algebrai különbségét vettük és összehasonlítottuk a klinikai kimenetellel (reszponder vagy nonreszponder). Hipotézisünk (3.2) vizsgálatára a Fisher-féle egzakt tesztet használtuk, amely nem érzékeny az eloszlásra és a mintanagyságra (McDonald, 2014.).

4.4. Az eredmények megjelenítése

4.4.1. Konnektivitás

A kóros EEGfC értékek megjelenítése a statisztikailag szignifikáns különbségek topográfiájának és mértékének (színkódolt t-értékek) üvegagyon történő ábrázolásával történt, a Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Intézetben kifejlesztett szoftver segítségével (Spisák, 2013.). A meleg színek (sárga-piros) túlkapcsoltságot, a hideg (kék) árnyalati alulkapcsoltságot jeleznek az egyes ROI-k között.

4.4.2. Szinkronizáció

A betegek átlagolt CSD értékeit (Amper/m^2) betegenként, egyszerű oszlopdiagram segítségével ábrázoltuk. A számszerű adatok és a kezelés eredményessége egyazon ábrán szerepelnek.

5. EREDMÉNYEK

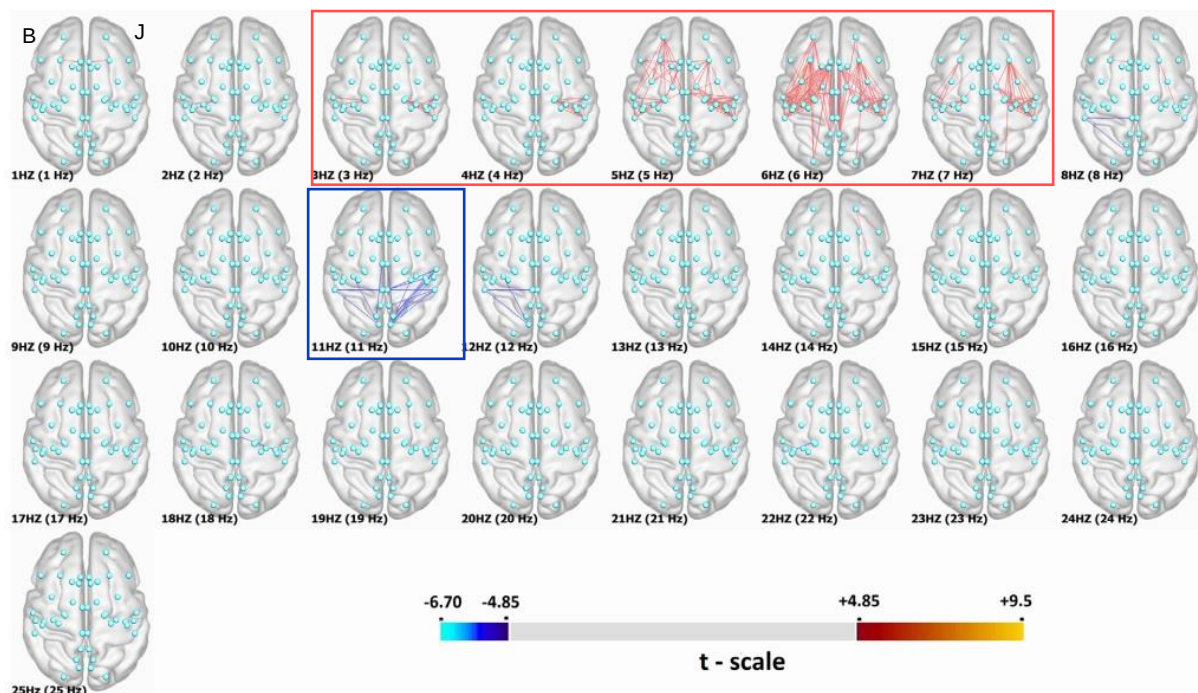
5.1. Fokális epilepsziás betegek agyi hálózata és az azt befolyásoló tényezők vizsgálata

Az eredmények megjelenítése (4.4.1.) során az összes, statisztikailag szignifikáns konnektivitási különbséget ábrázoltuk. Munkánk célja azonban hálózatok vizsgálata volt, ami kisszámú, sporadikus eltérés esetében nem értelmezhető. Ezért hálózati eltérésről csak akkor beszéltünk, ha egy-egy frekvencián legkevesebb tíz kóros, ugyanabba az irányba mutató (a kontrolhoz képest fokozott vagy csökkent konnektivitást mutató) kapcsolat jelentkezett.

5.1.1. A teljes FE csoport és a NC csoport összehasonlítása

A hálózati különbségeket a 1. ábra tünteti fel. A FE csoportban a NC csoporthoz képest fokozott konnektivitást találtunk a 3-7 Hz közötti frekvenciákon. A legtöbb kóros kapcsolat ezen belül 6 Hz-en volt, ettől balra és jobbra egyaránt csökkent a kóros összeköttetések száma. Térbeli eloszlást tekintve a kóros hálózat túlnyomóan frontális, temporalis és lateralis parietalis ROI-k között jött létre, szemben a medialis parietalis és occipitalis ROI-k sokkal kisebb részvételével.

11 Hz-en csökkent konnektivitás mutatkozott a FE csoportban a NC csoporthoz képest több hátsó területi ROI között (cuneus, a három lateralis temporalis és a lateralis parietalis ROI).



1. ábra A FE és NC csoport összehasonlítása. Az üveg-agyakon a pontok az egyes ROI-kat, a pontokat összekötő vonalak a statisztikailag szignifikáns konnektivitásbeli különbségeket jelölik a FE és a NC csoport között. A meleg színek (piros-sárga) túlkapcsoltságot, a hideg színek (kék árnyalatai) pedig alulkapcsoltságot jeleznek (a FE csoportban a normál kontrolhoz (NC) képest). Az üveg-agy jobb oldala a jobb, bal oldala a bal féltekét reprezentálja.

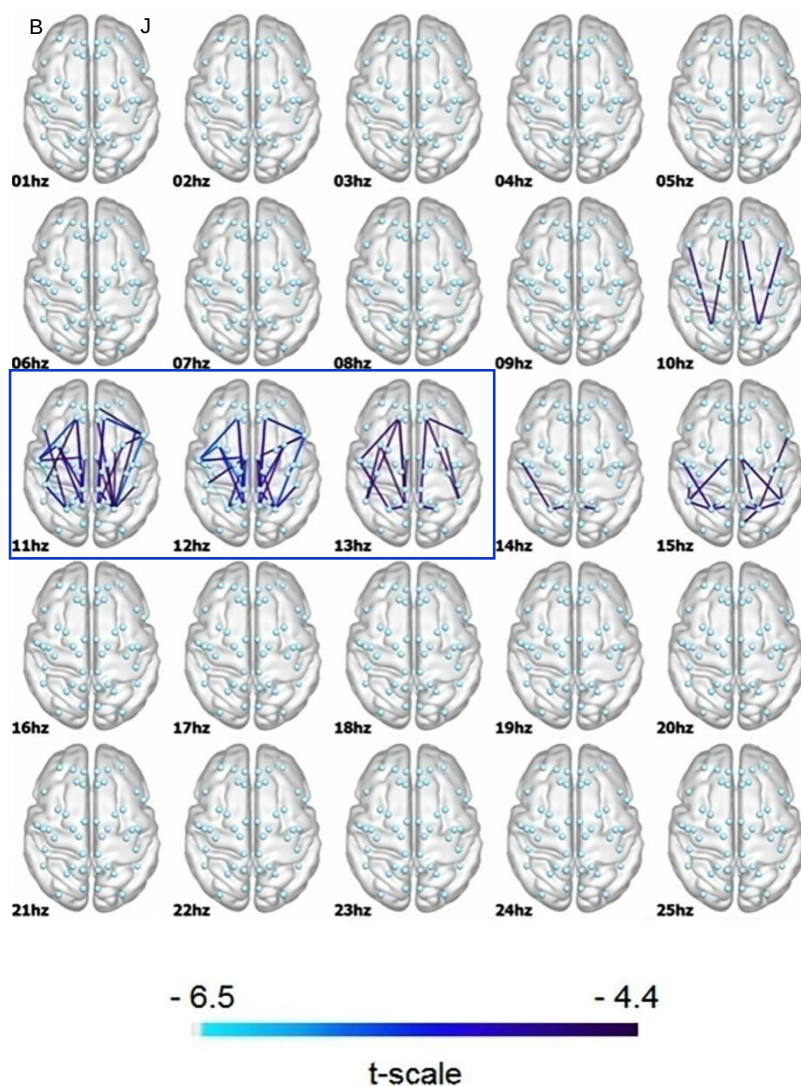
5.1.2. Faktor-analízis eredményei a FE csoporton belül

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

5.1.2.1. Etiológia

Szimptómás FE betegek csoportjában csökkent konnektivitás mutatkozott a kriptogén FE csoporthoz viszonyítva 10-15 Hz között. A különbség hálózati hatásként 11-13 Hz-en volt megfigyelhető a medialis frontális, temporalis és parietalis ROI-k között mindkét féltekében. A prefrontális és occipitalis területben a konnektivitás érdemben nem különbözött a két csoport között. 15 Hz frekvencián temporalis és parietalis ROI-k között alakult ki csökkent konnektivitás a szimptómás epilepszia csoportban (2. ábra). A csoportkülönbségek nagyjából

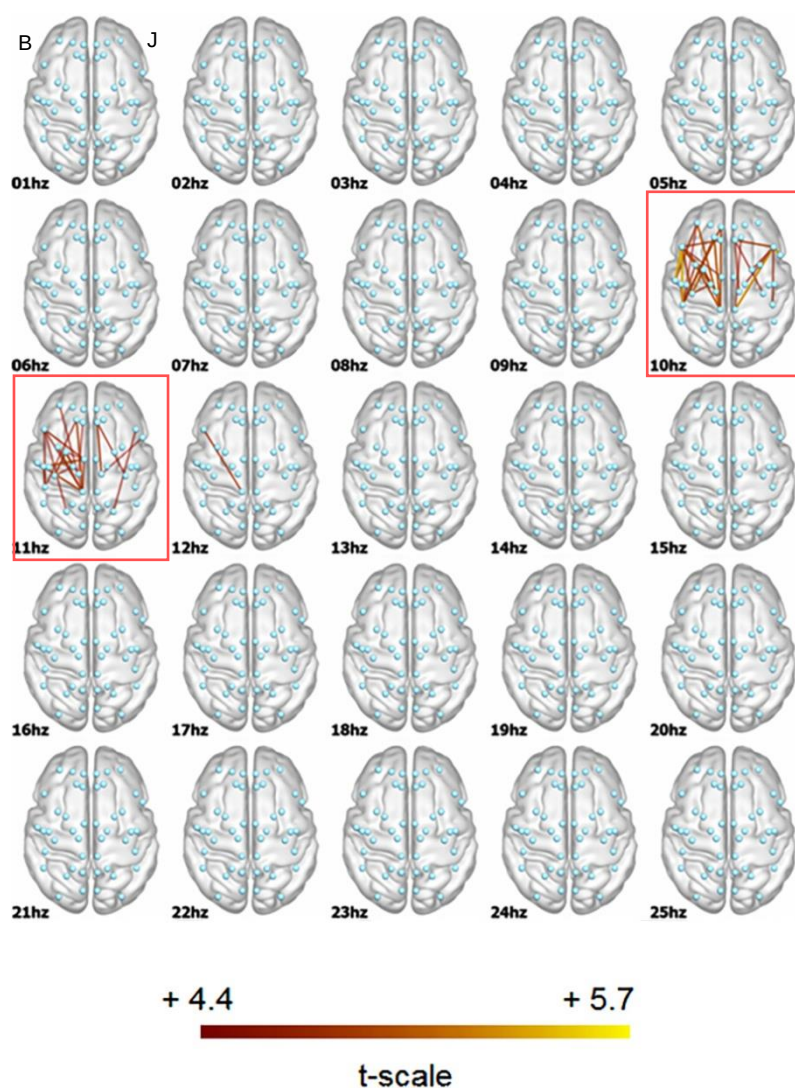
szimmetrikusak voltak. Nem volt hálózati különbség a két csoport között 1-9, 14 és 16-25 Hz frekvenciákon.



2. ábra A szimptómás és kriptogén FE betegek csoportjának összehasonlítása. Az üveg-agyakon a pontok az egyes ROI-kat, a pontokat összekötő vonalak a statisztikailag szignifikáns konnektivitásbeli különbségeket jelölik a szimptómás és kriptogén FE csoport között. A kék árnyalatai alulkapcsoltságot jeleznek. Az üveg-agy jobb oldala a jobb, bal oldala a bal féltekét reprezentálja.

5.1.2.2. Rohamtípus

Az SG csoportban fokozott konnektivitás mutatkozott a PS és PSSG betegcsoporthoz képest 10 és 11 Hz frekvencián, bilateralisan, bal féltekei túlsúllyal a frontális, a centralis, a temporalis és az elülső parietalis területeken. A 3. ábrán a SG - PS csoport-összehasonlítás eredménye látható. Ezzel csaknem megegyező különbség jelentkezett, szintén 10-11 Hz frekvencián a SG-PSSG összehasonlításban is. Az említett két összehasonlításban nem jelentkezett kóros konnektivitás 1-9 és 12-25 Hz között.

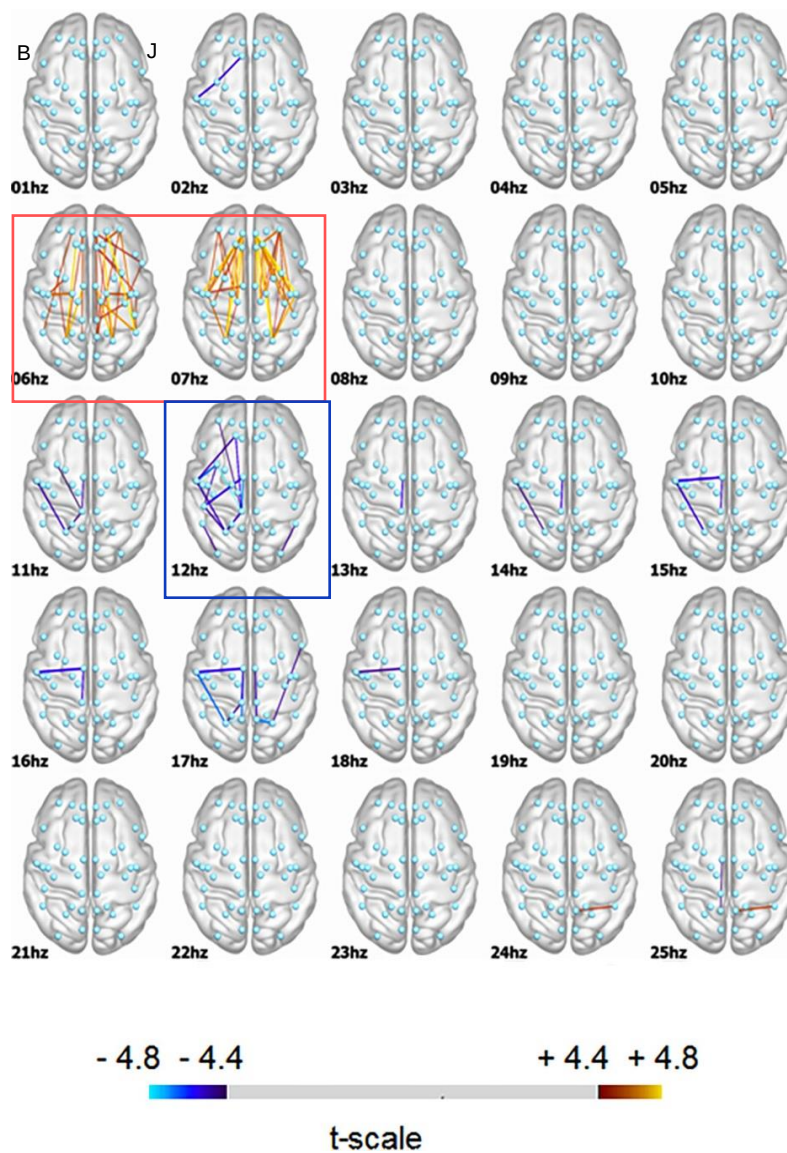


3. ábra Az SG - PS csoport összehasonlítása. Az üveg-agyakon a pontok az egyes ROI-kat, a pontokat összekötő vonalak a statisztikailag szignifikáns konnektivitásbeli különbségeket jelölik az SG - PS csoport között. A meleg színek (piros-sárga) túlkapcsoltságot jeleznek. Az üveg-agy jobb oldala a jobb, bal oldala a bal féltekét reprezentálja.

5.1.2.3. A betegség időtartama

A D2 - D1, D3 - D1, D4 - D1, D3 - D2, D4 - D2 és D4 - D3 összehasonlítások során statisztikailag szignifikáns mértékű különbséget találtunk 6 és 7 Hz frekvencián. A nagyobb konnektivitás minden összehasonlításban a hosszabb betegség tartamhoz társult. A legnagyobb különbség a D4 és D1 csoport összehasonlítása alkalmával állt elő a frontális, centralis és parietalis ROI-k között (4. ábra). Összességében, egyenes arányosság állt fenn a konnektivitás fokozódása és a betegség időtartama között. Ez nem vonatkozott az occipitalis regionra, ahol nem volt hálózati különbség a csoportok között.

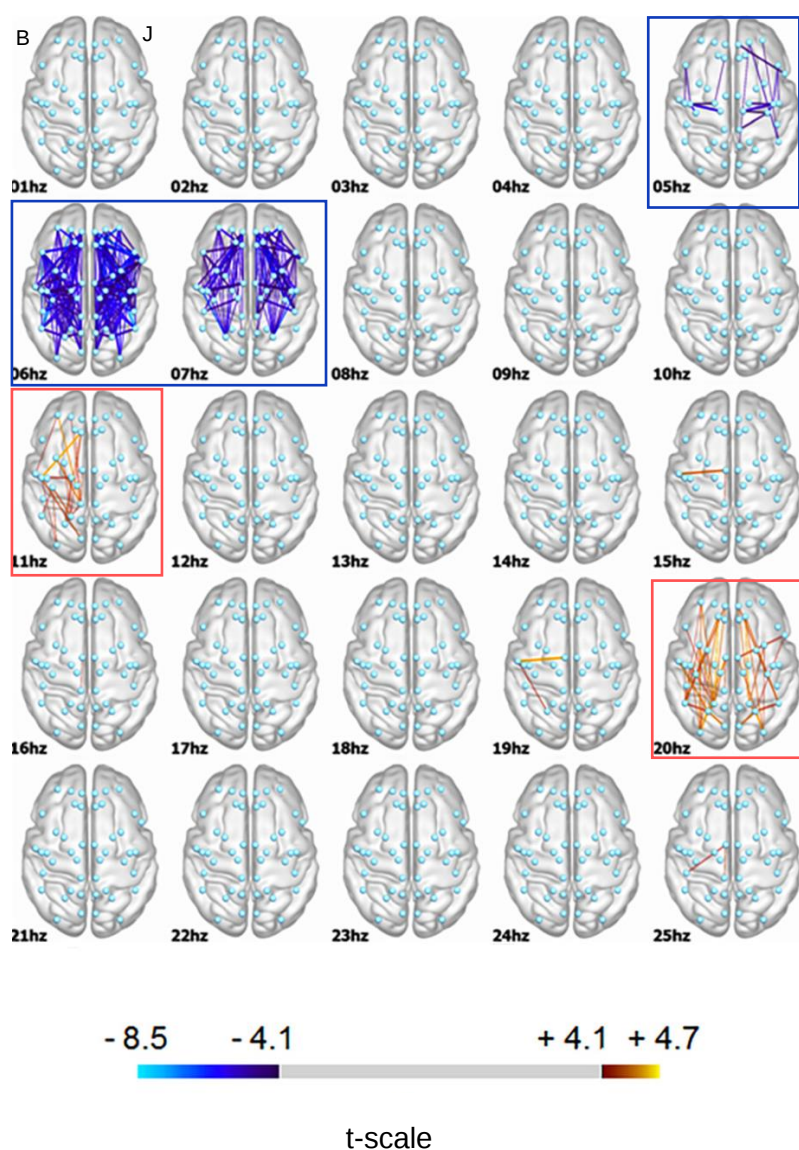
A csoportok összehasonlítása során konnektivitás-csökkenést találtunk 11-18 Hz között, ami a D4 - D1 összehasonlításban volt legkifejezettebb. Hálózati hatásként azonban csak 12 Hz frekvencián, a bal féltekében jelentkezett.



4 ábra A D4 - D1 csoportok összehasonlítása. Az üveg-agyakon a pontok az egyes ROI-kat, a pontokat összekötő vonalak a statisztikailag szignifikáns konnektivitásbeli különbségeket jelölik a D4 - D1 csoport között. A meleg színek (piros-sárga) túlkapcsoltságot, a hideg színek (kék árnyalatai) pedig alulkapcsoltságot jeleznek. Az üveg-agy jobb oldala a jobb, bal oldala a bal féltekét reprezentálja.

5.1.2.4. Kezelés

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

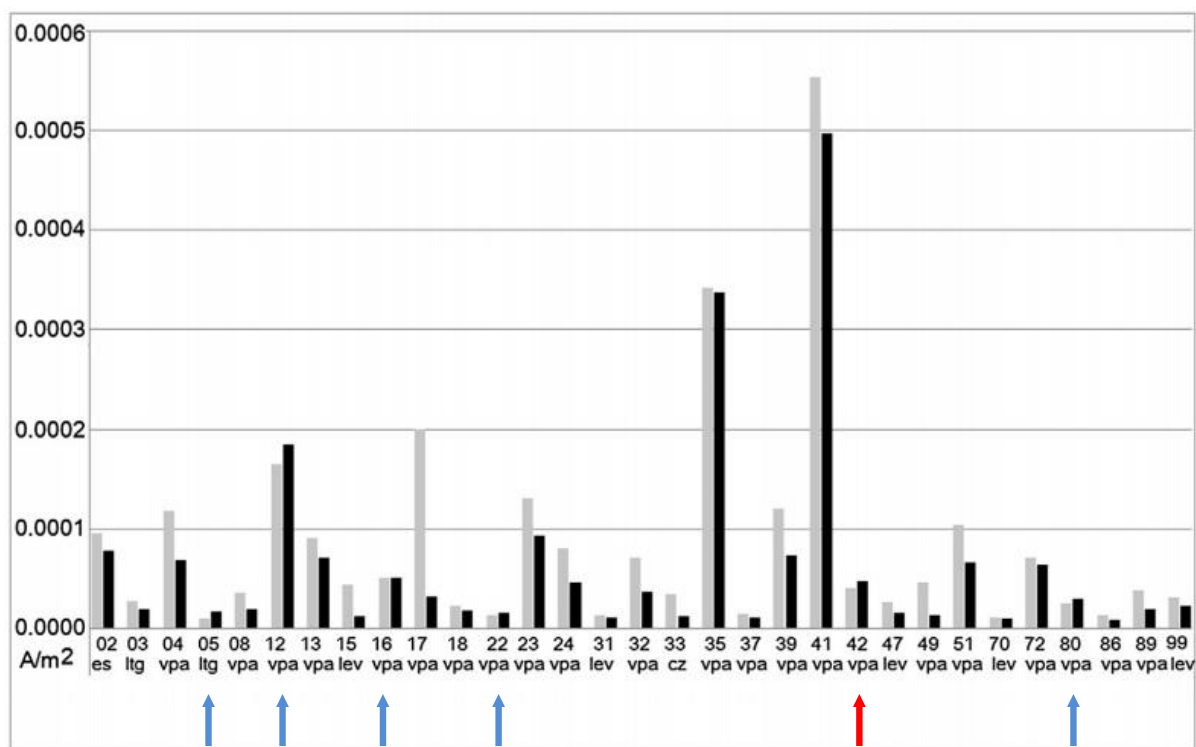


5. ábra A kezeletlen és a kezelt csoport összehasonlítása. Az üveg-agyakon a pontok az egyes ROI-kat, a pontokat összekötő vonalak a statisztikailag szignifikáns konnektivitásbeli különbségeket jelölik a kezeletlen és a kezelt csoport között. A meleg színek (piros-sárga) túlkapcsoltságot, a hideg színek (kék árnyalatai) pedig alulkapcsoltságot jeleznek. Az üveg-agy jobb oldala a jobb, bal oldala a bal féltekét reprezentálja.

5.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálat

A 6. ábra mutatja be az első és második EEG felvételből számított átlagos CSD értékeket, a kettő különbségét és az alkalmazott kezelést. A kezdeti CSD érték igen nagy variabilitást mutat a betegek között. Az átlagos CSD $0,00014 \text{ Amper/m}^2$ ($SD \pm 0.00015$) volt az AE csoportban és 0.0004 Amper/m^2 ($SD \pm 0.0003$) a JME csoportban. A CSD csökkenés mértéke széles sávban mozog (1,5-75%-a a kiindulási értéknek) a reszponder betegek között. Hasonlóan széles sávban mozog a CSD emelkedés mértéke (0,6-88% a kiindulási értékhez képest) a nonreszponder betegek között.

A gyógyszeres kezelés (ethosuximide - 1 fő, clonazepam – 1 fő, lamotrigine – 2 fő, levetiracetam – 5 fő, valproát – 22 fő) rohammentességet eredményezett 26 betegnél (reszponderek). Öt beteg (3 AE, 2 JME) refrakternek bizonyult, a rohamok száma érdemben nem változott. Egy (a 42. beteg) kivételével minden reszponder beteg átlagos CSD értéke kisebb volt kezelt, mint kezeletlen állapotban. Ezzel szemben mind az öt refrakter beteg átlagos CSD értéke magasabb volt kezelt, mint kezeletlen állapotban. Statisztikailag szignifikáns kapcsolat mutatkozott a kedvező klinikai kimenetel és CSD csökkenés, valamint a kedvezőtlen kimenetel és a CSD növekedés között ($p < 0,0001$; 4. táblázat).



6. ábra. Kezelés hatása az átlagos CSD értékre. Az oszlop-párok az átlagos CSD értéket mutatják (Amper/m²) betegenként, nem kezelt (szürke oszlop) és kezelt (fekete oszlop) állapotban. A betegek kódja és az általuk szedett gyógyszer az x tengelyen szerepel. Cz = clonazepam, es = ethosuximide, ltg = lamotrigine, lev = levetiracetam, vpa = valproát.

Kék nyilak jelzik a nonresponder betegeket, akik kezelés mellett magasabb CSD értéket mutattak, mint kezeletlen állapotban. Piros nyíl jelzi az egyetlen beteget, aki reszponder volt és CSD értéke mégis emelkedett. A többi, jelöletlen beteg reszponder volt és az átlagos CSD érték kezelés mellett csökkent.

Beteg állapota	Csökkent CSD	Nem csökkent CSD
Rohammentes (reszponder)	25	1
Nem rohammentes (nonreszponder)	0	5

4. táblázat. Összefüggés a reszponder állapot és a csökkent CSD, valamint a nonresponder állapot és nem-csökkent CSD között ($p < 0,0001$; Fisher odds ratio = végtelen).

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Konnektivitás és az azt meghatározó tényezők a FE csoportban

6.1.1. FE - NC konnektivitási különbségek

Tudomásunk szerint ez az első vizsgálat, melyben FE betegek EEG funkcionális konnektivitásának elemzése topográfiai szempontok szerint és keskeny frekvenciasávokban történt. Kevés szerző számolt be fokális epilepsziás betegekben (egészséges kontrol személyekkel összehasonlítva) nyugalmi állapotban mért konnektivitásról. Ők a delta sávban (Horstmann és mtsai. 2010.) és az alfa sávban (Vecchio és mtsai., 2015.) találtak fokozott konnektivitást és globális gráf-mutatókat használtak a kortiko-kortikális hálózatok szegregációjának és integrációjának jellemzésére. Eredményeink az említett szerzőkével csak korlátozottan hasonlíthatók össze. Ennek egyik oka, hogy a globális, gráf-elemzésből előálló és topográfiára nem utaló mutatók másképpen értelmezendők, mint a topográfiai és konkrét jelentésű EEGfC értékek. Másfelől, nem fejthető meg, VNB eredményeink mennyiben egyeztethekők össze az említett szerzők által számított, széles sávokra (delta, alfa) vonatkozó konnektivitással. Ezért a fokozott konnektivitás az egyedüli tény, ami az eredményekben közös. De meg kell jegyezzük, hogy a keskeny frekvenciasávok használata a széles sávú megközelítésnél közelebb áll a valósághoz, mert az agy természetes oszcillációi 1-2 Hz sáv szélességben zajlanak (Lopes da Silva, 2013.). Eredményeink erre is bizonyítékot szolgáltatnak, mert a faktor-elemzésben (5.1.2) több ízben találtunk egy-két VNB-t szelektíve érintő konnektivitási eltérést.

A „common epilepsy” betegek hálózata a jelenlegi álláspont szerint valószínűleg nem mutat közös mintát, mert az a betegek mindegyikében individuális módon formálódik, az epileptogén folyamat biológiai jellemzői, lokalizációja, időzítése és más, egyedi sajátosságok által (Wolf, 2011.). Ezzel szemben azt találtuk, hogy a vizsgált betegcsoport minden tekintetben nagy változékonysága ellenére közös mintázatok lelhetők fel a hálózatban. A theta sávban (legkifejezettebben 6 Hz frekvencián) jelentkező fokozott konnektivitás jellemző volt a FE csoportra, de ez nem specifikus lelet. Kimutatták 259 neurológiai (epilepsziás és nem epilepsziás) beteg agyi hálózatának elemzése során is (Dömötör és mtsai., 2017a). A 6 Hz frekvencia talamo-kortikális ritmus (Steriade és mtsai., 1990.), ugyanakkor a limbikus rendszer prominens ritmusa is. Valószínűleg a két nagy rendszer működésének összehangolását szolgálja (Buzsáki, 2006.), ezért minden élettani integratív műveletben részt vesz, és patológiás állapotokban is felerősödhet.

Szintén betegcsoportokon átívelő sajátság az alfa konnektivitás csökkenése a hátsó területi ROI-k között (Dömötör és mtsai., 2017a). Elemzésünk ugyanennek a területnek csökkent belső konnektivitását mutatta ki a „common epilepsy” csoportban. Ez a hálózati minta tehát szintén nem epilepszia-specifikus, hanem a különféle agyi bántalmak közös sajátsága. Az agyban valóban vannak területek, az ún. „rich club region” tagjai, amelyek a kórfolyamat jellegétől függetlenül, különösen nagy sérülékenységet mutatnak (Crossley és mtsai., 2014.).

6.1.2. A FE hálózatot befolyásoló klinikai állapotok

Az irodalomban egyetlen utalást találunk arra, hogy különféle klinikai tényezők (etiológia, kezelés) „feltehetően módosítják” a FE hálózatot (Horstmann és mtsai., 2010.), azonban ennek vizsgálatára mindeddig nem került sor.

Az általunk vizsgált hat klinikai faktor közül négynek (etiológia, rohamtípus, a betegség időtartama, kezelés) volt független módosító hatása a konnektivitásra, kettőnek (családi halmozódás és a betegség kezdete) nem volt statisztikailag kimutatható befolyása. Feltűnő volt, hogy a biológiai különféle faktorok hatása kevés, kitüntetett frekvencián mutatkozott meg. Négy faktor (etiológia, rohamtípus, időtartam, kezelés) érintette az ún. felső alfa sávot (10-13 Hz), kettő (időtartam, kezelés) a felső theta (6-7 Hz) tartományt. Az eredmény arra utal, hogy a hálózatot módosító tényezők elsősorban az agyi integrációban szerepet játszó theta és alfa frekvenciákon fejtik ki hatásukat (Başar, 1999., Buzsáki, 2006.).

6.1.2.1. Etiológia

Az epilepsziák etiológiájában szerzett és genetikai tényezők egyaránt szerepet játszanak. A genetikai tényező több száz, esetleg több ezer genetikai változás összeadódó hatását jelenti (Helbig és mtsai., 2016., Perucca és mtsai, 2020.). Pozitív és negatív családi anamnézisű „common epilepsy” betegekben nem azonos az örökletes és szerzett tényezők aránya. A pozitív családi anamnézis által jelzett epilepszia-hajlam facilitálja poszttraumás epilepszia (Christensen és mtsai., 2009.) és kortikális diszpláziához társuló epilepszia (Montenegro és mtsai., 2002.) kialakulását, a negatív családi anamnézisű beteghez képest. Feltettük, hogy ez a hatás a konnektivitásban is tükröződik, de vizsgálatunk nem mutatott statisztikailag értékelhető különbséget a két csoport között. Ez nem azt jelenti, hogy részletesebb elemzés sem mutathatna ilyet. Nem számítottuk be a két csoport életkori összetételét. A betegek jelentős része az EEG felvétel idején elmúlt 20 éves. Ez azért lehet

lényeges, mert 20 éves kor után csökken a genetikai, és nő a szerzett faktorok befolyásoló hatása (Hauser, 1992.). E téren további, célzott vizsgálatokra van szükség.

A szimptómás betegcsoportban csökkent konnektivitást találtunk a felső alfa sávban, a kriptogén betegcsoporttal összehasonlítva. Az 6.1.1. bekezdésben utaltunk a hátsó területi alfa-konnektivitás általános csökkenésére különféle betegségekben. Kézenfekvő, hogy a szimptómás FE csoportban (amelyet kimutatható nagyságrendű agyszerkezeti károsodás jellemez) nagyobb a konnektivitás-csökkenés (Guggisberg és mtsai., 2008.), mint amikor az a kimutathatósági határ alatt van, ami a kriptogén FE betegekre jellemző.

6.1.2.2. A betegség kezdete

Az epileptogenezis hosszú folyamat, melynek során a normális agyi hálózat átalakul epilepsziás hálózattá (Bragin és mtsai., 2000.). Az örökletes betegségek életkori kezdete és súlyossága közti, jól ismert összefüggés ismeretében feltettük, hogy korai, a fejlődő agyat érintő epileptogén inzultus komolyabb hálózati károsodást okoz, mint a későbbi életkorban elszenvedett behatás. Eredményeink nem támasztották alá ezt az elképzelést. Meg kell említeni azonban, hogy vizsgálatunkban a betegség kezdeteként az első, nem-provokált roham időpontját határoztuk meg. A valóságban az epileptogenezis és a hálózati átalakulás jóval az első roham megjelenése előtt kezdődik. Egyes betegeknél meghatározható a folyamat kezdete, például, amikor az epilepszia súlyos stroke vagy encephalitis következménye. Az esetek többségében azonban nem ez a helyzet. Progresszív, degeneratív neurológiai betegségekben még az alapbetegség kezdete is évtizedekkel előzi meg a tünetek jelentkezését (Ben-Ari, 2008.). A szerzett epileptogén állapotok kezdete sem mindig ismert. Erre példa a cerebrovascularis encephalopathia, ami a felnőttkori epilepszia gyakori oka (Sarkis és mtsai., 2019.). E betegekben az első panaszokat követő átvizsgálás során már gyakran multiplex vascularis károsodás nyomait találjuk a CT vagy MRI képeken, ami arra utal, hogy a kórfolyamat már hosszú idővel azelőtt elkezdődött. Természetes, hogy epileptogenezis kezdete is rejtve marad, ha az alapbetegség kezdete sem ismert.

6.1.2.3. Rohamtípus

A fokálisan induló roham a rohamindító zónából előbb a szomszédos területekre, majd távoli agyi régiókra is továbbterjedhet. A rohamok kezdeti időszakát helyi, kortiko-kortikális terjedés jellemzi, amit a távolabbi területekre történő kiterjedés, végül esetenként ún. (szekunder) generalizáció követhet (Spencer, 1988.). Ez utóbbira való hajlam oka lehet

csökkent gátlás („feedforward inhibition”) az elemi sejtkapcsolatok szintjén (Trevelyan és mtsai., 2007.), nagyléptékű hálózati alapja azonban nem volt ismert. Feltettük, hogy fokálisan zajló, nem generalizálódó rohamok esetében a kortiko-kortikális konnektivitás mértéke kisebb, mint azon betegekben, akik rohamai esetenként generalizálódnak, vagy akiknek csak szekunder generalizált rohamai vannak. Eredményeink igazolták ezt a feltételezést. A fokozott konnektivitás az alfa sávban mutatkozott a frontális és temporális ROI-k között, de nem a parietális és occipitalis ROI-k között. E topográfiai megoszlásra nem találtunk elfogadható magyarázatot az irodalomban, de köze lehet az elülső (frontális, temporális) kérgi területek iktogén hajlamához, ami meghaladja a hátsó (parietális, occipitalis) területekét.

6.1.2.4. Az epilepszia időtartama

Az epilepsziás működészavar tartós fennállása során az időtartammal arányos mértékű, kumulatív károsodást okoz az agy szerkezetében (Galovic és mtsai., 2019.) és működésében (Wang és mtsai., 2014.). A kutatók többsége a rohamok károsító hatását hangsúlyozza. Más vizsgálatok szerint több más folyamat, például a kóros neuronális plaszticitás (Pitkänen és Sutula, 2002.) és az interiktális epileptiform potenciálok (Staley és mtsai., 2005.) is hozzájárulnak a progrediáló agyi diszfunkcióhoz. Vizsgálatunkban a „duration” faktor magában foglalja a rohamokkal összefüggő és azokkal nem összefüggő hatásokat. Munkánkban diffúz, ám az occipitalis vidéket megkímélő fokozott konnektivitást igazoltunk a 6-7 Hz frekvenciákon, ugyanakkor csökkent konnektivitást 12 Hz frekvencián, a bal féltekében. A többszörös csoport-összehasonlítás igazolta az eltérések fokozódását a betegség fennállásának éveitől. Az eredmények arra utalnak, hogy az agyi konnektivitás az EEG dimenzióban is vizsgálható kevés költséggel és zero beteg-kockázattal.

6.1.2.5. Kezelés

Eredményeink alátámasztják a hipotézist (3.1), mely szerint fokális epilepsziában különbség van a kezelt és kezeletlen állapotra jellemző konnektivitás között.

A „terápiás hatás” és „eredményes kezelés” kifejezéseket itt óvatosan használjuk, mert nem ugyanazon betegek kezeletlen és kezelt állapotát hasonlítottuk össze. Ugyanakkor csoport-szinten a „kezelt” csoport a rohamgyakoriság alapján mégis eredményesen kezeltnek mondható, hiszen kezeletlen állapotban minden betegnek voltak rohamai. Ha így értelmezzük, a „kezelés” a konnektivitást befolyásoló, független faktornak bizonyult. A kezelt

állapotban mutatkozó nagyobb konnektivitás 5-7 Hz (legnagyobb mértékben 6 Hz) frekvencián jelentkezett, a kezelt állapotban kisebb konnektivitás 11 és 20 Hz frekvenciákon. A theta konnektivitás fokozódására nincs egyértelmű magyarázat, de az elemzés bizonyította, hogy az a többi faktor hatásától függetlenül érvényesült. Első látásra nem érthető, az epilepsziás működészavart mérséklő „jó” gyógyszerhatás és a diszfunkciót súlyosbító tartós betegség, mint „rossz” hatás, miként vezethetnek hasonló eredményre. Vizsgálatunk nem volt alkalmas annak eldöntésére, hogy a két hatás valóban ugyanazt az oszcillációt befolyásolta, vagy az egyedi sajátságok átlagolódása adta a fenti eredményt. Ez a bizonytalanság a vizsgálat csoportos jellegéből következik, ami elfedi az egyedi sajátságokat. Figyelemre méltó, hogy a theta sávban jelentkező hálózati tevékenység fokozódása gátolja tüskék és rohamok megjelenését a fokális epilepszia pilocarpin-modelljében (Colom, 2006.). E vizsgálat külön érdekessége, hogy maga a theta oszcilláció volt rohamgátló, függetlenül attól, hogy kémiai vagy agyi elektromos ingerléssel indukálták. Egyéb irodalmi adatok hiányában erről többet nem lehet mondani, de minden amellet szól, hogy az oszcillációk nem-gyógyszeres módosítása antikonvulzív, alternatív kezelési mód lehet. Humán, terápiás célú ingerlése vizsgálatok („deep brain stimulation”, DBS) is tanúsítják, hogy az elektromos oszcillációk módosítása rohamgátló hatás fejt ki (Zumsteg és mtsai. 2006.; Fisher és Velasco, 2014.) és ugyanez elmondható a vagus-ingerlésről is (Bodin és mtsai., 2015.). Munkánk további tanulsága, hogy az oszcilláció-módosítás és terápiás hatás összefüggését egyedi-önkontroll elrendezésben és a theta sávban, 1-2 Hz sávszélességű oszcillációkon ajánlatos vizsgálni.

A fenti értelemben vett kezelés másik hatása a konnektivitás csökkenése 11 Hz és 20 Hz frekvenciákon. Kortikográfiás regisztrátumokban a motoros kéreg fő ritmusa 20 Hz, ami a 10 Hz mű-ritmusként jelenik meg a skalpon, néha 20 Hz komponens kíséretében (Niedermeyer, 1982.). E két frekvencián észlelt konnektivitás-csökkenés a motoros kortex és a többi agykérgi terület funkcionális összekapcsoltságának csökkenésére utal. A kortiko-kortikális konnektivitás csökkenésével annak a valószínűsége is csökken, hogy a motoros kérgi területeket elérje a nem-motoros területből induló iktális aktivitás. A gyakorlatban azt is részleges kezelési eredménynek tekintjük, ha a szekuner generalizált rohamok száma csökken amellet, hogy a fokális rohamok vagy komolyabb rohammá nem fejlődő aurák továbbra is fennállnak, amint az anyagunkban is előfordult.

6.2. AE és JME betegek kezelésre adott válaszána vizsgálat

Eredményeink alátámasztják a hipotézist (3.2), mely szerint generalizált epilepsziák körében összefüggés van a reszponder állapot és az 0,5-8,0 Hz globális EEG szinkronizáció csökkenése, valamint a nonreszponder állapot és a globális EEG szinkronizáció fennmaradása között.

Az említett összefüggést csoport-szinten már régebben igazolták valproát és lamotrigin kezelés tekintetében (Clemens és mtsai., 2007., 2008.). Munkánk új vonása az egyéni, önkontrolos megközelítés volt, amire az irodalomban eddig nem volt példa. Anyagunkban egyetlen beteg (a 42. számú) nem követte a leírt klinikai-EEG összefüggést. Ez arra figyelmeztet, hogy a farmako-EEG vizsgálatoknál nem befolyásolható, illetve ismeretlen faktorok hatásával is számolni kell (Künkel, 1982.). Egy másik kutatócsoport a kezelést megelőzően készült EEG háttértevékenység bonyolult elemzésével 94,2%-os pontossággal előre jelezte a kezelés sikerét, illetve sikertelenségét (Lin és mtsai., 2014.). A megközelítés nem azonos a miénkkel, de az eredmény összevethető a vizsgálatunkban elért 97,8%-os pontossággal. Ez megerősíti azt a feltételezést, hogy a neurofiziológiai vizsgálatok nagy pontossággal előre jelezhetik a terápiás hatást. Az eredmények egyben személyre szabott orvoslás és a prediktív, terápiás biomarker kérdését is érintik, amelynek szükségességére már utaltunk (2.5). Munkánkban a terápiás hatás előrejelzése rövid időszakra vonatkozik, de irodalmi adatok szerint későbbiekre nézve is kiterjeszthető. Sikeres korai kezelés esetén a késői prognózis is kedvezőbb, mint az első szerre nem megfelelően reagáló betegek esetében (Wirrell és mtsai., 2001.). Az eredmény alapján felvethető, hogy módszerünk kizárólag nagyrohamokkal járó IGE szindrómában (Guo és mtsai., 2014.), illetve fokális és nem kategorizálható epilepsziákban is eredményes lehet. Különösen nagy szükség van prediktív értékű adatokra ritka (évi 1-3), de súlyos rohamokat elszenvedő betegek esetében, amikor hónapok vagy évek telhetnek el, míg a megfelelő gyógyszer megtaláljuk.

Vizsgálatunk további fontos tanulsága, hogy a parallel klinikai-EEG változás független volt az antiepileptikum (ethosuximid, valproát, levetiracetam, lamotrigine, clonazepam) típusától, a molekuláris-szubcelluláris hatásmechanizmustól. Az eredmény összhangban van a már említett farmako-EEG principiummal (Saletu és mtsai., 2002.) és a központi idegrendszer farmakológiájára illesztett rendszerbiológiai tétellel (Margineanu, 2011). Utóbbi alatt azt értjük, hogy a magasabb szerveződési szinten (agyi oszcillációk) észlelhető hatás nem feltétlenül vezethető le az alacsonyabb szinten kifejtett hatásból (molekuláris

hatásmechanizmus). A kísérletes farmakológiában már van az elvet igazoló eredmény, amelyet a talamo-kortikális interakció vizsgálatára alkalmas agyszeletben írtak le (Gibbs és mtsai., 2002.), emberben viszont elsőként mi igazoltuk e munkában.

Hagyományos EEG ismereteink alapján felmerülhet a kérdés, szükség van-e az EEG háttértevékenység elemzésére, mikor az EEG túske-hullám típusú tranzienseinek kezelés során bekövetkező eltűnése is lehet terápiás marker? A válasz az, hogy interiktális túske-hullám paroxizmusok jól kezelt (rohammentes) betegekben is megjelenhetnek. Egy irodalmi vita kapcsán szerkesztőségi közlemény jelent meg, ami szerint a túske-hullám paroxizmusok és azok atípusos megjelenésének terápiás prediktív értéke nem tekinthető tisztázottnak (Szaflarski, 2014.). Ráadásul a tranziens elemek megjelenésében véletlenszerűség is van, az EEG háttértevékenység viszont mindig jelen van.

6.3. Régi és új megközelítések viszonya az epilepsziák kutatásában

Munkám lényege új, „hálózati” összefüggések keresése az epilepsziák, elsősorban azok kezelése területén. Szükséges azonban megjegyezni, hogy az új eredmények nem jelentik a régebbi kutatásoktól és elképzelésektől való elfordulást. Vizsgálataink a tudomány régebbi eredményeire épültek, és nem azok helyére, hanem azok kiegészítésére szántuk az új eredményeket. Az epilepsziák területén ezen túl sem nélkülözhetjük a hagyományos vizsgáló eljárásokat és a hálózati szemlélet alkalmazása sem jelenti a molekuláris hatásmechanizmusok negligálását. Mint minden más téren, a teljes kép kirajzolásához az összes, rendelkezésre álló ismeret összeolvasása szükséges.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az epilepszia kutatása a legutóbbi évtizedekben kevés áttörést hozott a betegség főbb sajátosságainak megértésében és a neurológiai gyakorlatban. A stagnálás fő oka a hagyományos epilepszia-elképzelésekhez való ragaszkodás. Az idegtudományok fejlődése időközben új szempontokat eredményezett, mint a rendszerbiológia és az agyi hálózatok szerepének felismerése, de ezek epilepsziára történő alkalmazása még kezdeti stádiumban van.

Értekezésemben a hálózat-elemzés szellemében megtervezett és végzett vizsgálataink közül azokat mutattam be, amelyek a gyógyszeres kezelést érintik. Mindkét közleményben az irodalomban még nem publikált eredményeket kaptunk és ismertettünk. A két munka egyikében retrospektív vizsgálatban feltártuk a fokális epilepsziás betegek EEG-alapú, nagyléptékű, nyugalmi (resting state) intrahemiszfériális, kortiko-kortikális hálózatának jellemzőit, valamint azokat a faktorokat, melyek ezt a hálózatot, más néven konnektivitást, befolyásolják. Ezek közül kiemelendő a „kezelés” faktor, amelynek igen kifejezett hálózati hatását találtunk 5-7 Hz frekvencián. Emellett új adatokat szolgáltatunk egyéb faktorok hálózati hatására vonatkozóan.

Másik, prospektív munkánkban megvizsgáltuk, hogy kvantitatív EEG segítségével előre jelezhető-e generalizált epilepsziás (absence epilepszia és juvenilis mioklonusos epilepszia) betegek kezelésre adott válasza. A közepes hálózati nagyságrendben létrejövő agykérgi szinkronizációt (globális, fokozott szinkronizáció az 0,5-8,0 Hz frekvencia-tartományban) önkontrollal elrendezésben vizsgáltunk kezeletlen állapotban (EEG1), majd hat hónap elteltével, kezelt állapotban (EEG2). Szoros összefüggést találtunk a reszponder állapot és a szinkronizáció-csökkenés, továbbá a nonreszponder állapot és a perzisztáló szinkronizáció között. Ez az összefüggés érvényes volt a vizsgálatban használt öt, eltérő szerkezetű és hatásmechanizmusú antiepileptikumra. Az eredmény arra utal, hogy a terápiás hatás jobban megérthető a hálózati szemlélet, mint a molekuláris hatásmechanizmusok alapján. E vizsgálatban a terápiás hatást vagy hatástalanságot előrejelző, ún. prediktív terápiás markert dolgoztunk ki a generalizált formakörre nézve. Ezt a kutatási irányt követve, lehetőség nyílt prediktív terápiás markerek kidolgozására egyéb típusú epilepsziákban is.

8. SUMMARY

Epilepsy is a common disorder affecting people of all ages. Regardless of the intensive research of the last decades, there is only a small number of breakthrough results in understanding the main particularities of epilepsy theory and practice. The reason behind the stagnation is, at least partially, insistence on traditional concepts of epilepsy. The development of neuroscience has revealed new aspects, such as systems biology and the recognition of brain networks, but application of these new concepts to epilepsy is still at an early stage.

In my dissertation, out of our network analysis studies I present those in which drug treatment was addressed. We found new results that have not been published before. We explored the features of EEG-based resting state, intrahemispheric, cortico-cortical network in focal epilepsy patients, and factors that modify network, in other words, connectivity. The “treatment” factor needs to be highlighted because it has a strong network effect in a narrow range, at 5-7 Hz frequency. Besides we reveal new data about the network effect of other factors.

Using quantitative EEG, we investigated in a prospective study the predictive potential of changes of EEG synchronization in generalized epilepsy (absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy). We analyzed cortical synchronisation in the 0,5-8,0 Hz frequency range, at the medium level of brain organization in a self-controlled study. We compared EEG synchronization in untreated condition (EEG1) and then after six months of treatment (EEG2). Comparing the difference resulting from the two results (reduced vs. increased synchronisation) with the clinical effect (responder vs. nonresponder status), we found a strong relation between responder status and reduced synchronization, as well as the nonresponder status and persisting synchronisation. This relationship applied to all of the five antiepileptic compounds (with different molecular mechanisms of action) used in the study. This result demonstrates that the therapeutic effect can be better understood with the network approach than through the molecular mechanisms of action.

We created a predictive biomarker that can predict the therapeutic response in two epilepsy syndromes. Following this direction, there is a possibility to find therapeutic markers in other types of epilepsy.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozások

- Babiloni, C., Barry, R.J., Başar, E., Blinowska, K.J., Cichocki, A., Drinkenburg, W.H.I.M., Klimesch, W., Knight, R.T., Lopes da Silva, F., Nunez, P., Oostenveld, R., Jeong, J., Pascual-Marqui, R., Valdes-Sosa, P., Hallett, M., 2020. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 131, 285–307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.234>
- Babiloni, C., Pizzella, V., Gratta, C., Ferretti, A., Romani, G.-L., 2009. Chapter 5 Fundamentals of Electroencefalography, Magnetoencefalography, and Functional Magnetic Resonance Imaging. *Int. Rev. Neurobiol.* 86, 67–80. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)86005-4](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)86005-4)
- Başar, E., 1999. Brain Function and Oscillations. 31-32. o. Springer.
- Ben-Ari, Y., 2008. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends Neurosci.* 31, 626–636. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.002>
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 57, 289–300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bente, D., 1979. Vigilance and evaluation of psychotropic drug effects on EEG. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 12, 137–147. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1094604>
- Bodin, C., Aubert, S., Daquin, G., Carron, R., Scavarda, D., McGonigal, A., Bartolomei, F., 2015. Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res.* 113, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.018>
- Bragin, A., Wilson, C.L., Engel, J., 2000. Chronic Epileptogenesis Requires Development of a Network of Pathologically Interconnected Neuron Clusters: A Hypothesis. *Epilepsia* 41, S144–S152. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01573.x>
- Buzsáki, G., 2006. Rhythms of the Brain. p:308-326, Oxford University Press.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., Koch, C., 2012. The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D., Kwan, P., 2018. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 75, 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Christensen, J., Pedersen, M.G., Pedersen, C.B., Sidenius, P., Olsen, J., Vestergaard, M., 2009. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 373, 1105–1110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)

- Clemens, B., Bessenyei, M., Piros, P., Tóth, M., Seress, L., Kondákor, I., 2007. Characteristic Distribution of Interictal Brain Electrical Activity in Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsia* 48, 941–949. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01030.x>
- Clemens, B., Dömötör, J., Emri, M., Puskás, S., Fekete, I., 2019. Inter-ictal network of focal epilepsy and effects of clinical factors on network activity. *Clin. Neurophysiol.* 130, 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.022>
- Clemens, B., Piros, P., Bessenyei, M., Tóth, M., Hollódy, K., Kondákor, I., 2008. Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: a low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res.* 81, 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.06.002>
- Clemens, B., Puskás, S., Besenyei, M., Kovács, N.Zs., Spisák, T., Kis, S.A., Emri, M., Hollódy, K., Fogarasi, A., Kondákor, I., Fekete, I., 2014. Valproate treatment normalizes EEG functional connectivity in successfully treated idiopathic generalized epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 108, 1896–1903. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.032>
- Clemens, B., Puskás, S., Besenyei, M., Spisák, T., Opposits, G., Hollódy, K., Fogarasi, A., Fekete, I., Emri, M., 2013. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res.* 106, 357–369. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017>
- Colom, L.V., 2006. Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 96, 609–623. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03630.x>
- Crossley, N.A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P.T., McGuire, P., Bullmore, E.T., 2014. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain J. Neurol.* 137, 2382–2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awu132>
- Damoiseaux, J.S., Greicius, M.D., 2009. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct. Funct.* 213, 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0208-6>
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., Halgren, E., 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 53, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
- Dömötör J., Clemens B., Csépany T., Emri M., Fogarasi A., Hollódy K., Puskás S., Fekete K., Kovács A., Fekete I., 2017a. EEG-alapú agyi hálózatok 14 neurológiai betegségben. *Ideggyógy. Szle.* 70, 159–178. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0159>
- Dömötör, J., Clemens, B., Puskás, S., Fekete, I., 2017b. Decrease of global current source density predicts successful treatment in absence and juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Res.* 133, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.03.006>
- Douw, L., de Groot, M., van Dellen, E., Heimans, J.J., Ronner, H.E., Stam, C.J., Reijneveld, J.C., 2010. 'Functional Connectivity' Is a Sensitive Predictor of Epilepsy Diagnosis after the First Seizure. *PLoS ONE* 5, e10839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010839>
- Elger, C.E., Hoppe, C., 2018. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol.* 17, 279–288. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30038-3)
- Engel, J., Pitkänen, A., Loeb, J.A., Edward Dudek, F., Bertram, E.H., Cole, A.J., Moshé, S.L., Wiebe, S., Jensen, F.E., Mody, I., Nehlig, A., Vezzani, A., 2013. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 54, 61–69. <https://doi.org/10.1111/epi.12299>

- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R.S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., 2005. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R.S., Cross, J.H., D'Souza, C., French, J.A., Haut, S.R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Perez, E.R., Scheffer, I.E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E.M., Zuberi, S.M., 2017. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58, 531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Fisher, R.S., Velasco, A.L., 2014. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 261–270. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.59>
- Friston, K.J., 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1, 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Galovic, M., van Dooren, V.Q.H., Postma, T., Vos, S.B., Caciagli, L., Borzì, G., Rosillo, J.C., Vuong, K.A., de Tisi, J., Nachev, P., Duncan, J.S., Koepp, M.J., 2019. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1708>
- Gibbs, J.W., Zhang, Y.-F., Ahmed, H.S., Coulter, D.A., 2002. Anticonvulsant Actions of Lamotrigine on Spontaneous Thalamocortical Rhythms. *Epilepsia* 43, 342–349. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.34500.x>
- Gloor, P., Fariello, R.G., 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci.* 11, 63–68. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90166-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90166-x)
- Goodhill, G.J., Carreira-Perpiñán, M.Á., 2006. Cortical Columns, in: *Encyclopedia of Cognitive Science*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/0470018860.s00356>
- Guggisberg, A.G., Honma, S.M., Findlay, A.M., Dalal, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., 2008. Mapping functional connectivity in patients with brain lesions. *Ann. Neurol.* 63, 193–203. <https://doi.org/10.1002/ana.21224>
- Guo, J., Wang, D., Ren, M., Xiong, B., Li, Z., Wang, X., Zeng, K., 2014. QP EEG analysis of the effects of sodium valproate on adult Chinese patients with generalized tonic-clonic seizures. *Metab. Brain Dis.* 29, 801–807. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9561-0>
- Guye, M., Bartolomei, F., Ranjeva, J.-P., 2008. Imaging structural and functional connectivity: towards a unified definition of human brain organization? *Curr. Opin. Neurol.* 21, 393–403. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283065cfb>
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O., 2008. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biol.* 6, e159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hauser, W.A., 1992. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 33 Suppl 4, S6-14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb06222.x>
- Helbig, I., Heinzen, E.L., Mefford, H.C., the ILAE Genetics Commission, 2016. Primer Part 1- The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 57, 861–868. <https://doi.org/10.1111/epi.13381>

- Helmholtz, H., 1853. Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche (Schluss.). *Ann. Phys.* 165, 353–377. <https://doi.org/10.1002/andp.18531650702>
- Hersdorffer, D.C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J.W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T.S., Beghi E., Brodie, M.J., Hauser W.A., 2012. Do Antiepileptic Drugs or Generalized Tonic-Clonic Seizure Frequency Increase SUDEP Risk? A Combined Analysis. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x>
- Holmes, G.L., 2004. Models for generalized seizures. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 57, 415–424. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70379-4](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70379-4)
- Holmes, M.D., Quiring, J., Tucker, D.M., 2010. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. *NeuroImage* 49, 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.004>
- Horstmann, M.-T., Bialonski, S., Noennig, N., Mai, H., Prusseit, J., Wellmer, J., Hinrichs, H., Lehnertz, K., 2010. State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin. Neurophysiol.* 121, 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.013>
- Ibrahim, G.M., Cassel, D., Morgan, B.R., Smith, M.L., Otsubo, H., Ochi, A., Taylor, M., Rutka, J.T., Snead, O.C., Doesburg, S., 2014. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain* 137, 2690–2702. <https://doi.org/10.1093/brain/awu214>
- ILAE: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981. *Epilepsia* 22, 489–501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
- ILAE: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989. *Epilepsia* 30, 389–399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
- Jackson, J.H., 1879. Lectures on the Diagnosis of Epilepsy. *Br. Med. J.* 1, 33–36.
- James, G., Witten, D., Hastie, T., Tibshirani, R., 2013. An Introduction to Statistical Learning: with Applications p: 175-187 in R. Springer Science & Business Media.
- Juul-Jensen, P., Foldspang, A., 1983. Natural History of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 24, 297–312. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04893.x>
- Karoly, P.J., Freestone, D.R., Boston, R., Grayden, D.B., Himes, D., Leyde, K., Seneviratne, U., Berkovic, S., O'Brien, T., Cook, M.J., 2016. Interictal Spikes and Epileptic Seizures: Their Relationship and Underlying Rhythmicity. *Brain J. Neurol.* <https://doi.org/10.1093/brain/aww019>
- Koutroumanidis, M., Arzimanoglou, A., Caraballo, R., Goyal, S., Kaminska, A., Laoprasert, P., Oguni, H., Rubboli, G., Tatum, W., Thomas, P., Trinka, E., Vignatelli, L., Moshé, S.L., 2017a. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* 19, 233–298. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0935>
- Koutroumanidis, M., Arzimanoglou, A., Caraballo, R., Goyal, S., Kaminska, A., Laoprasert, P., Oguni, H., Rubboli, G., Tatum, W., Thomas, P., Trinka, E., Vignatelli, L., Moshé, S.L., 2017b. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord. Int. Epilepsy J. Videotape* 19, 385–437. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0952>

- Künkel H. On some hypothesis underlying pharmaco-electroencephalography in Herrmann, W.M., Bundesgesundheitsamt, G. (West), Group, I.P.-E., 1982. Electroencephalography in drug research. G. Fischer.
- Lin, L.-C., Ouyang, C.-S., Chiang, C.-T., Yang, R.-C., Wu, R.-C., Wu, H.-C., 2014. Early prediction of medication refractoriness in children with idiopathic epilepsy based on scalp EEG analysis. *Int. J. Neural Syst.* 24, 1450023. <https://doi.org/10.1142/S0129065714500233>
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Lopes da Silva, F., Blanes, W., Kalitzin, S.N., Parra, J., Suffczynski, P., Velis, D.N., 2003. Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia* 44 Suppl 12, 72–83. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.12005.x>
- Lopes da Silva, F., 2013. EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron* 80, 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
- Löscher, W., Schmidt, D., 2011. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52, 657–678. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03024.x>
- Margineanu, D., 2011. Systems biology impact on antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 98, 104–15. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.10.006>
- Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., Cramp, C., Cockerell, O.C., Cooper, P.N., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, P.J., Howell, S.J., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellett, M., Lawson, G.R., Leach, J.P., Nicolaides, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, D.F., Smith, P.E., Smith, C.T., Vanoli, A., Williamson, P.R., 2007a. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 369, 1016–1026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
- Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., Cramp, C., Cockerell, O.C., Cooper, P.N., Doughty, J., Eaton, B., Gamble, C., Goulding, P.J., Howell, S.J.L., Hughes, A., Jackson, M., Jacoby, A., Kellett, M., Lawson, G.R., Leach, J.P., Nicolaides, P., Roberts, R., Shackley, P., Shen, J., Smith, D.F., Smith, P.E.M., Smith, C.T., Vanoli, A., Williamson, P.R., SANAD Study group, 2007b. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369, 1000–1015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7)
- McDonald, J.H., 2014. Handbook of Biological Statistics. Third Edition, Pp:77-78, Sparky House Publishing.
- Montenegro, M.A., Guerreiro, M.M., Lopes-Cendes, I., Guerreiro, C.A.M., Li, L.M., Cendes, F., 2002. Association of family history of epilepsy with earlier age at seizure onset in patients with focal cortical dysplasia. *Mayo Clin. Proc.* 77, 1291–1294. <https://doi.org/10.4065/77.12.1291>
- Niedermeyer, E., 1982. Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Pp: 188-191. Urban & Schwarzenberg.
- Nunez, P.L., Cutillo, B.A., 1995. Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms. Pp: 591-625. Oxford University Press.

- Panayiotopoulos, C.P., 2010. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. Pp: 135-146 Springer Science+Business Media, New York.
- Panayiotopoulos, C.P., 2005. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management: Based on the ILAE Classifications and Practice Parameter Guidelines. Pp: 271-348. Bladon Medical Publishing
- Pascual-Marqui R.D., 1999. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagn.* 1:75-86. Corpus ID: 1731096
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 18, 49–65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-x](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-x)
- Perucca, E., 2019. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord* 21, 319–329. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1083>
- Perucca, P., Bahlo, M., Berkovic, S.F., 2020. The Genetics of Epilepsy. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 21, null. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120219-074937>
- Perucca, P., Dubeau, F., Gotman, J., 2014. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain* 137, 183–196. <https://doi.org/10.1093/brain/awt299>
- Pitkänen, A., Ekolle Ndode-Ekane, X., Lapinlampi, N., Puhakka, N., 2019. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol. Dis.* 123, 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007>
- Pitkänen, A., Sutula, T.P., 2002. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol.* 1, 173–181. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00073-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00073-X)
- Raichle, M.E., 2011. The Restless Brain. *Brain Connect.* 1, 3–12. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0019>
- Rajna P., Halász P.: Az epilepszia ellátás és gondozás mindennapos problémái. *Orv. Hetilap* 120:133- 139.o. 1979.
- Rogawski, M.A., Löscher, W., 2004. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 553–564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
- Rossini, P.M., Di Iorio, R., Bentivoglio, M., Bertini, G., Ferreri, F., Gerloff, C., Ilmoniemi, R.J., Miraglia, F., Nitsche, M.A., Pestilli, F., Rosanova, M., Shirota, Y., Tesoriero, C., Ugawa, Y., Vecchio, F., Ziemann, U., Hallett, M., 2019. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 130, 1833–1858. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.006>
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage, Computational Models of the Brain* 52, 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Saletu, B., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G.M., Pascual-Marqui, R.D., 2002. EEG topography and tomography in diagnosis and treatment of mental disorders: evidence for a key-lock principle. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24 Suppl D, 97–106.
- Sannita, W., 2006. Individual variability, end-point effects and possible biases in electrophysiological research. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2569–2583. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.026>

- Sarkis, R.A., Willment, K.C., Pennell, P.B., Marshall, G., 2019. Late-onset unexplained epilepsy: What are we missing? *Epilepsy Behav.* EB 99, 106478. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106478>
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., Zuberi, S.M., 2017. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Scott, R.C., Menendez de la Prida, L., Mahoney, J.M., Kobow, K., Sankar, R., de Curtis, M., 2018. WONOEP APPRAISAL: The many facets of epilepsy networks. *Epilepsia* 59, 1475–1483. <https://doi.org/10.1111/epi.14503>
- Sheikh, S.R., Nair, D., Gross, R.E., Gonzalez-Martinez, J., 2019. Tracking a changing paradigm and the modern face of epilepsy surgery: A comprehensive and critical review on the hunt for the optimal extent of resection in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 60, 1768–1793. <https://doi.org/10.1111/epi.16310>
- Shin, C., 2000. Neurophysiologic basis of functional neuroimaging: animal studies. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 17, 2–9. <https://doi.org/10.1097/00004691-200001000-00002>
- Sillanpää, M., Schmidt, D., 2006. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain J. Neurol.* 129, 617–624. <https://doi.org/10.1093/brain/awh726>
- Sisodiya, S.M., Mefford, H.C., 2011. Genetic contribution to common epilepsies: *Curr. Opin. Neurol.* 24, 140–145. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328344062f>
- Spencer SS. Cortical and intracortical seizure spread. In: Meldrum BS, Ferrendelli JA, Wieser HG, editors. *Anatomy of epileptogenesis*. 1988. Pp. 139-154, London: John Libbey
- Spencer, S.S., 2002. Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment. *Epilepsia* 43, 219–227. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
- Spisák, T., 2013. BrainCON: graph theory based multimodal brain connectivity analysis and visualization software. URL <https://www.semanticscholar.org/paper/BrainCON%3A-graph-theory-based-multimodal-brain-and-Spis%C3%A1k/69b176e930ef71b0035705a2df833991ad0c41f3> (accessed 4.28.20).
- Sporns, O., Tononi, G., Kötter, R., 2005. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput. Biol.* 1, e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Stacey, W., Kramer, M., Gunnarsdottir, K., Gonzalez-Martinez, J., Zaghloul, K., Inati, S., Sarma, S., Stiso, J., Khambhati, A.N., Bassett, D.S., Smith, R.J., Liu, V.B., Lopour, B.A., Staba, R., 2020. Emerging roles of network analysis for epilepsy. *Epilepsy Res.* 159, 106255. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106255>
- Staley, K., Hellier, J.L., Dudek, F.E., 2005. Do Interictal Spikes Drive Epileptogenesis? *The Neuroscientist* 11, 272–276. <https://doi.org/10.1177/1073858405278239>
- Stam, C.J., van Straaten, E.C.W., 2012. The organization of physiological brain networks. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 123, 1067–1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R.R., Lopes da Silva, F.H., Mesulam, M.-M., 1990. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 76, 481–508. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90001-Z](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90001-Z)

- Strzelczyk, A., Reese, J.P., Dodel, R., Hamer, H.M., 2008. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 26, 463–476. <https://doi.org/10.2165/00019053-200826060-00002>
- Szaflarski, J.P., 2014. Can EEG predict outcomes in genetic generalized epilepsies? *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 125, 215–216. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.026>
- Szirmai, I., 2014. *Ars neurologiae.*, 387. o., Medicina Kiadó, Budapest
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging. G. Thieme.
- Tao, J.X., Baldwin, M., Hawes-Ebersole, S., Ebersole, J.S., 2007. Cortical Substrates of Scalp EEG Epileptiform Discharges. *J. Clin. Neurophysiol.* 24, 96–100. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31803ecdaf>
- Taylor, R.S., Sander, J.W., Taylor, R.J., Baker, G.A., 2011. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review: *Quality of Life and Costs in Epilepsy*. *Epilepsia* 52, 2168–2180. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x>
- Temkin, O., 1971. *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. Johns Hopkins Press.
- Thatcher, R.W., North, D., Biver, C., 2007. Intelligence and EEG current density using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Hum. Brain Mapp.* 28, 118–133. <https://doi.org/10.1002/hbm.20260>
- Thatcher, R.W., North, D., Biver, C., 2005. Evaluation and Validity of a LORETA Normative EEG Database. *Clin. EEG Neurosci.* 36, 116–122. <https://doi.org/10.1177/155005940503600211>
- Trevelyan, A.J., Sussillo, D., Yuste, R., 2007. Feedforward Inhibition Contributes to the Control of Epileptiform Propagation Speed. *J. Neurosci.* 27, 3383–3387. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007>
- van Mierlo, P., Höller, Y., Focke, N.K., Vulliemoz, S., 2019. Network Perspectives on Epilepsy Using EEG/MEG Source Connectivity. *Front. Neurol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00721>
- Vecchio, F., Miraglia, F., Curcio, G., Della Marca, G., Vollono, C., Mazzucchi, E., Bramanti, P., Rossini, P.M., 2015. Cortical connectivity in fronto-temporal focal epilepsy from EEG analysis: A study via graph theory. *Clin. Neurophysiol.* 126, 1108–1116. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.019>
- Villoslada, P., Steinman, L., Baranzini, S.E., 2009. Systems biology and its application to the understanding of neurological diseases. *Ann. Neurol.* 65, 124–139. <https://doi.org/10.1002/ana.21634>
- Wang, J., Qiu, S., Xu, Y., Liu, Z., Wen, X., Hu, X., Zhang, R., Li, M., Wang, W., Huang, R., 2014. Graph theoretical analysis reveals disrupted topological properties of whole brain functional networks in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 125, 1744–1756. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.120>
- WikiSzótár: <https://wikiszotar.hu/ertelmezo-szotar/Epilepszia>; Lezárva 7K: 2011. augusztus 9., 15:07; Letöltés: 2020.05.18.
- Wirrell, E., Camfield, C., Camfield, P., Dooley, J., 2001. Prognostic Significance of Failure of the Initial Antiepileptic Drug in Children with Absence Epilepsy. *Epilepsia* 42, 760–763. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.02401.x>

- Wolf, P., 2011. Networks and systems, conceptualizations, and research: GRAY MATTERS. *Epilepsia* 52, 1198–1200. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03089.x>
- Zumsteg, D., Andrade, D.M., Wennberg, R.A., 2006. Source localization of small sharp spikes: low resolution electromagnetic tomography (LORETA) reveals two distinct cortical sources. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 117, 1380–1387. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.019>

9.2. Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





További közlemények

3. **Dömötör, J.**, Clemens, B., Emri, M., Puskás, S., Fekete, I.: EEG-based connectivity in patients with partial seizures with and without generalization.
Ideggy. Sz. 72 (3-4), 99-109, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0099>
IF: 0.337
4. **Dömötör, J.**, Clemens, B., Csépany, T., Emri, M., Fogarasi, A., Hollódy, K., Puskás, S., Fekete, K., Kovács, A. I., Fekete, I.: EEG-alapú agyi hálózatok 14 neurológiai betegségben.
Ideggyogy. Szle. 70 (5-6), 159-178, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18071/isz.isz.70.0159>
IF: 0.252
5. **Dömötör, J.**, Clemens, B.: Mirtazapin által provokált fokális motoros rohamok és status epilepticus = Focal motor seizures and status epilepticus provoked by mirtazapine.
Ideggyogy. Szle. 68 (7-8), 286-288, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0286>
IF: 0.376

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,67

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,705

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

Debrecen, 2020.10.01.



10. TÁRGYSZAVAK – KEY WORDS

Epilepszia, EEG, LORETA, agyi hálózat, funkcionális konnektivitás, biomarker

Epilepsy, EEG, LORETA, brain network, functional connectivity, biomarker

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni elsősorban Clemens Béla Tanár Úrnak, aki bevezetett az elektroencefalográfia rejtelmeibe és később, témavezetőmként a tudományos kutatómunka útvesztőjében is nagy türelemmel és hozzáértéssel irányított és segített.

Köszönettel tartozom Dr. Fekete István Professzor Úrnak és Dr. Puskás Szilviának a közlemények elkészítésében nyújtott segítségükért, valamint Dr. Emri Miklósnak, aki munkánkat a statisztikai számítások elvégzésében segítette.

Köszönet illeti Nagyné Szarvas Katalint, aki sajnos már nincs köztünk, és Papp Bélánét, kiváló EEG asszisztenseinket a precíz, figyelmes és gondos munkáért, odafigyelésért, mellyel az EEG felvételeket készítették.

Köszönöm Donka Gergely munkáját, aki a dolgozat tetszetős formába öntésében volt segítségemre, valamint Barna Emília és Dr. Puskás Szilvia segítségét az angol nyelvű szövegrészek elkészítésében.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm szüleimnek, akik, mint életem során mindig támogattak, és segítettek a holtponatokon átlendülni.

12. FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények eredeti, teljes szövege.