

Forráslokalizáció a klinikai gyakorlatban: spontán EEG tevékenység vizsgálata LORETA-val

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Tóth Márton Tamás

Pécsi Tudományegyetem
Neurológiai Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Kondákor István egyetemi magántanár
Programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanár, az MTA
Doktora
Doktori Iskolavezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanár, az MTA
Doktora

Pécs

2012

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés	2. oldal
I. 1. Kvantitatív EEG vizsgálómódszerek	2. oldal
I. 2. LORETA	2. oldal
II. Célkitűzések	3. oldal
III. Vizsgálati módszer	3. oldal
IV. Diurnális változások egészséges kontroll személyek EEG-háttértevékenységében	4. oldal
IV. 1. Célkitűzés	4. oldal
IV. 2. Vizsgálati személyek	4. oldal
IV. 3. Vizsgálati módszer	4. oldal
IV. 4. Eredmények	5. oldal
IV. 4. 1. 14 óra versus 8 óra	5. oldal
IV. 4. 2. 20 óra versus 8 óra	6. oldal
IV. 4. 3. Következő nap 14 óra versus előző nap 14 óra	6. oldal
IV. 5. Következtetések	6. oldal
V. Krónikus intermittáló agyi hypoxia hatása obstruktív alvási apnoeás betegek agyi elektromos tevékenységére	7. oldal
V. 1. Célkitűzések	7. oldal
V. 2. Vizsgálati személyek	7. oldal
V. 3. Vizsgálati módszer	8. oldal
V. 4. Eredmények	8. oldal
V. 5. Következtetések	8. oldal
VI. A vizsgálatok által nyert új eredmények	8. oldal
VII. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	9. oldal
VIII. Az eddig megjelent egyéb közlemények, kongresszusi előadások listája	9. oldal
IX. Köszönetnyilvánítás	11. oldal

I. Bevezetés

Az emberi agy spontán elektromos tevékenységét elsőként Hans Berger írta le. Az első közleményeket követően viszonylag rövid időn belül leírásra kerültek a legfontosabb alapjelenségek, kialakították az egységes vizsgálati protokollokat. A vizsgálmódszer - amelyet elektroencephalographiának (EEG) neveztek el - az 50-es évekre egy világszerte elfogadott, standardizált és validált funkcionális vizsgálóeljárássá vált. A skalpi EEG az agykéreg elektromos aktivitásából létrejövő mezőpotenciálok eredője; több komponensű, alapvetően periodikus változásokat mutató görbe, melyet elsősorban azon piramis sejtek poszt-szinaptikus potenciáljai hoznak létre, melyek a skalpra közel merőlegesen helyezkednek el.

I. 1. Kvantitatív EEG vizsgálmódszerek

Az elmúlt két évtizedben a korábbi, papíron rögzített EEG-t felváltotta a számos előnnyel bíró digitalizált, a számítógép háttértárolóján rögzített kvantitatív EEG („paperless”-EEG). Különböző matematikai módszerekkel olyan finom eltérések is kimutathatóak, melyek a hagyományos EEG-ben elképzelhetetlenek voltak. A kvantitatív EEG vizsgálmódszerek a frekvencia-, az idő-, illetve a frekvencia-idő tartománybeli és állapotterbeli feldolgozásokkal képesek további, igen értékes információkat szolgáltatni az agy működéséről.

I. 2. LORETA

Az alapkérdés a következő: hogyan lehet egy fekete doboz (fej) különböző külső pontjain regisztrált elektromos jelből (skalpról elvezetett EEG) visszakövetkeztetni arra, hogy a fekete doboz belső, egyébként ismert szerkezetében (agykéreg) hol, mikor, milyen típusú elektromos aktivitás keletkezik? Ezt az alapvető problémát nevezi a szakirodalom inverz problémának, melynek megoldására az ún. elosztott-rendszer modellek megalkotására került sor. Ezek lényege, hogy tomogramszerű, folyamatos, a három dimenziót teljes mértékben lefedő generátor-tömeg kiszámításával pontosabb, neuroanatómiaiailag jóval korrektebb eredmények nyerhetőek. Vizsgálataink során az ebbe a metodikai családba tartozó **low resolution brain electromagnetic tomography** (LORETA) használtuk, mely végtelen számú generátort és nyelőt, illetve azok térbeli elrendezésének végtelen számú lehetőségét veszi alapul a teljes agykéreg vizsgálatához, mivel az egy időben aktív jelforrások valódi számát egyértelműen nem lehet meghatározni. A LORETA képes három-dimenzióban, a kérgi szürkeállományak

és a hippocampusnak megfelelően 2394 darab, 7 mm^3 -es voxel térfogatára meghatározni az agyban keletkező elektromos aktivitást tetszőleges frekvenciasávokban. A LORETA teljesítménysűrűséget (A/mm^3) mér összesen 2394 darab, 7 mm^3 -es voxelben – ezt a továbbiakban *aktivitásnak* hívjuk.

II. Célkitűzések

Vizsgálataink során tesztelni kívántuk a LORETA használhatóságát különböző kondíciók esetén, koherens egészséges önkéntesek, ill. egységes betegpopuláció esetén. Az esetleges kognitív folyamatok zavaró hatásainak kiküszöbölése céljából spontán, nem-feladathelyzetben történő felvételeket terveztünk, és az alábbi két kísérletet végeztük el.

I. Egészséges, felnőtt, éber személyek EEG-jének diurnális változásait vizsgáltuk forrás-lokalizációs módszerrel. Emellett, a 24 órás kontroll EEG vizsgálattal a módszer 24 órás megbízhatóságát is vizsgálni kívántuk.

II. A krónikus intermittáló agyi hypoxia esetleges specifikus neurofiziológiai hatásait vizsgáltuk: obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedő betegek EEG-jét hasonlítottuk össze a nem- és korazonos normál kontroll csoportéval.

III. Vizsgálati módszer

A jelen tézis alapjául szolgáló mindkét vizsgálati sorozat az alábbi körülmények között készült. Az EEG vizsgálatok a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika EEG laboratóriumában zajlottak, ugyanabban az akusztikusan és elektromágnesesen izolált helyiségben, ugyanazzal a készülékkel, a kvantitatív EEG tanulmányok standardjainak megfelelően. 19 csatornás EEG elvezetéseket készítettünk, az elektródák a 10/20 elvezetés alapján kerültek felhelyezésre ($F_{p1,2}$, $F_{3,4,7,8,z}$, $C_{3,4,z}$, $P_{3,4,z}$, $O_{1,2}$, $T_{34,5,6}$), referenciaként a közösített fület használtuk. A spontán EEG-t minimum 15 percig rögzítettük 12 bites A/D konverzióval, a mintavételi frekvencia 128 Hz volt. A vizsgálati alany relaxált, éber állapotban, de csukott szemmel feküdt a felvétel alatt, vigiliációját egyszerű rutin kérésekkel és kérdésekkel ellenőriztük (a feltett kérdéseket az EEG-n bejelöltük, de a továbbiakban ezek a szakaszok nem kerültek ténylegesen feldolgozásra). Off-line, minden EEG-görbét

körültekintően végigvizsgáltunk a technikai, biológiai műtermékek, illetve a mikroalvások kizárása céljából. Az EEG-görbékből az egész vizsgálat tartama alatt egyenlően elosztva, vizsgálati személyenként és kondícióként 30 darab 2 másodperces epochot vágunk ki, a további LORETA-analízishez csak ezeket használtuk fel. Az epochokat a LORETA által alapértelmezettként felajánlott hét frekvenciasávban analizáltuk: delta (1.5-6.0 Hz), theta (6.5-8.0 Hz), alpha1 (8.5-10.0 Hz), alpha2 (10.5-12.0 Hz), beta1 (12.5-18.0 Hz), beta2 (18.5-21.0 Hz) és beta3 (21.5-30.0 Hz).

IV. Diurnális változások egészséges kontroll személyek EEG-háttértevékenységében

IV. 1. Célkitűzések

Jelen vizsgálatunk fő célja a háttértevékenység lehetséges regionális diurnális változásainak kimutatása volt egészséges személyekben, a korábbi tanulmányoktól eltérően normál napi életvitel mellett. Ez utóbbi kitétele különösen fontosnak tartottuk, mivel a korábbi tanulmányok során a résztvevőknek a vizsgálat teljes időtartama alatt laboratóriumi körülmények között kellett tartózkodniuk. A fentiek mellett a 24 órás kontroll vizsgálat segítségével arra is választ kerestünk, hogy a humán EEG mennyire stabil a nap ugyanazon időszakában.

IV. 2. Vizsgálati személyek

Tizennégy egészséges jobbkezes férfi orvostanhallgató vett részt a tanulmányban (átlag életkor: 23.6 év, S.D. = 1.7 év). Olyan koherens vizsgálati csoport létrehozása volt a célunk, melynek használata a leginkább elfogadott a különböző EEG-, illetve farmako-EEG tanulmányok során. Egyik önkéntes vizsgálati személynek sem volt az anamnézisében komolyabb neurológiai vagy pszichiátriai megbetegedés, drog-, vagy alkoholabúzus, neurológiai statusuk negatív volt.

IV. 3. Vizsgálati módszer

A vizsgálatok a szokásos napi életvitelt követve, hétfőtől csütörtökig zajlottak októberi hónapban. A vizsgálati alanyokat megkértük, hogy a normális napi aktivitásuknak megfelelően viselkedjenek a vizsgálati nap folyamán (tanulás, előadások hallgatása, olvasás,

sportolás, stb.). Összesen 4 EEG-vizsgálat zajlott személyenként: 8 órakor, 14 órakor, 20 órakor és következő nap 14 órakor. Mindkét vizsgálati napon 7 órakor kelt fel minden vizsgálati személy.

Három statisztikai összehasonlítás történt:

1. A 14 órakor rögzített háttértevékenységet hasonlítottuk össze a 8 óraival.
2. A 20 órakor rögzített háttértevékenységet hasonlítottuk össze a 8 óraival.
3. A másnap 14 órakor rögzített háttértevékenységet hasonlítottuk össze az előző napi 14 óraival.

IV. 4. Eredmények

IV. 4. 1. 14 óra versus 8 óra

Szignifikánsan ($p < 0.01$) emelkedett aktivitás volt észlelhető a theta, alpha2 és a beta1, beta2 és beta3 sávban.

A theta frekvenciasávban aktivitás növekedés volt észlelhető a következő kétoldali középvonali frontális struktúrákban: anterior cingulum, gyrus frontalis medius és superior. Emellett aktivitás növekedés volt még látható a bal oldali dorsolateralis prefrontális lebenyben.

Az alpha2 frekvenciasávban kétoldali aktivitás növekedés volt észlelhető a mesialis régió nagy részében, emellett a bal oldali premotor régióban és a jobb oldali temporo-occipitalis területeken.

A beta1 frekvenciasávban kétoldali aktivitás növekedés volt észlelhető a temporalis területek basalis részében, a frontális és parietalis lebeny mesialis részében. Emellett aktivitás növekedés volt észlelhető a bal insula, a bal frontális lebeny területén és a jobb oldali temporo-occipitalis cortexben és a jobb oldali hippocampusban.

A beta2 frekvenciasávban bilaterális aktivitás növekedés volt észlelhető a temporalis területek basalis részében, a frontális és parietalis lebeny mesialis részében, valamint a frontális lebeny convex részében. Emelkedett aktivitás volt észlelhető a bal premotor cortex területén és a jobb oldali temporo-parietalis cortexben és a jobb oldali hippocampusban.

A beta3 frekvenciasávban kétoldali aktivitás növekedés volt látható a parieto-occipitalis mesialis területeken és a bal oldali prefrontalis kéregben, a jobb oldali hippocampusban és a jobb oldali temporo-parieto-occipitalis cortex területén.

IV. 4. 2. 20 óra versus 8 óra

Szignifikáns ($p < 0.01$) aktivitás növekedés volt észlelhető a theta, az alpha2 és a beta1, beta2 és a beta3 frekvenciasávban.

A theta frekvenciasávban a bal oldali dorsolateralis prefrontalis kéregben volt szignifikáns aktivitás növekedés.

Az alpha2 sávban diffúz, igen kifejezett, az egész bal oldali hemispherium területén (beleértve a bal oldali hippocampust is) aktivitás növekedés volt észlelhető.

A beta1 frekvenciasávban diffúz aktivitás növekedés volt észlelhető mindkét oldali hemispheriumban (mindkét oldali hippocampust is beleértve) a jobb oldali gyrus frontalis medius és a jobb oldali lobulus parietalis inferior kivételével.

A beta2 frekvenciasávban kifejezett, diffúz aktivitás növekedés volt látható mindkét oldali hemispheriumban (mindkét oldali hippocampust is beleértve) a bal oldali temporo-parietalis régió kivételével.

A beta3 frekvenciasávban szignifikáns aktivitás növekedés volt mindkét oldali temporalis lebeny basalis részén és a bal oldali prefrontalis lebeny és a jobb oldali temporo-parieto-occipitalis cortex területén.

IV. 4. 3. Következő nap 14 óra versus előző nap 14 óra

Ebben az összehasonlításban nem találtunk szignifikáns eltérést a LORETA-analízisek során.

IV. 5. Következtetések

A delta és az alpha1 frekvenciasáv kivételével (itt nem volt szignifikáns eltérés) szignifikáns aktivitás növekedés volt észlelhető, tükrözve a formatio reticularis és az így kiváltott thalamocorticalis *feedback* mechanizmusok fokozatosan növekvő aktiválódását – mintegy vizualizálva magát az ébrenlétet.

24 órás kontroll EEG vizsgálat elvégzésével nem találtunk szignifikáns eltérést, ami a humán EEG egy adott napszakban észlelhető stabilitását mutatta.

V. Krónikus intermittáló agyi hypoxia hatása obstruktív alvási apnoés betegek agyi elektromos tevékenységére

V. 1. Célkitűzés

Jelen kísérletünk során az intermittáló krónikus hypoxiának az agyműködésre kifejtett hatását kívántuk vizsgálni, ezért még kezeletlen, újonnan diagnosztizált alvási apnoés betegeket hasonlítottunk össze kor- és nemazonos egészséges kontroll csoporttal.

V. 2. Vizsgálati személyek

Ebben a vizsgálatban 25, újonnan diagnosztizált alvási apnoés beteg vett részt (átlag életkor: 50.2 év, S.D. = 11.9 év; 2 nő, 23 férfi), az átlagos apnoe-hypopnoe index (AHI) 53.6 volt (S.D. = 26.7), az átlagos testtömegindex 35.3 (S.D.: 2.3) volt. A kontroll csoportban 14 személy vett részt (átlag életkor: 49.2 év, S.D. = 10.9 év; 3 nő, 11 férfi), az átlagos testtömegindex 24.5 volt (S.D.: 1.2).

Minden, a vizsgálatban részt vevő személynek negatív neurológiai fizikális lelete volt, egyikük sem szedett pszichoaktív szereket, mindannyian egy műszakos nappali munkarendben dolgoztak, az esetleges váltott munkarend által kiváltott eltéréseket kiküszöbölendő.

V. 3. Vizsgálati módszer

Az EEG-k 21:00-kor kerültek rögzítésre mindkét csoport esetében. Egy összehasonlítást készítettünk: az alvási apnoés betegek háttértevékenységét hasonlítottuk össze a normál kontroll csoportéval. A rögzített EEG-k további, off-line feldolgozása feljebb taglalásra került. Kétmintás independens *t*-tesztet használtunk a statisztikai analízishez, a statisztikai szignifikancia szint $p < 0.01$ volt.

V. 4. Eredmények

Az összes frekvenciasávot vizsgálva, csak az alpha2 sávban volt észlelhető szignifikáns eltérés: emelkedett aktivitás volt látható kétoldalt a precuneus, paracentralis cortex és a posterior cingulum területén.

V. 5. Következtetések

A krónikus intermittáló hypoxia által kiváltott változások összefüggésbe hozhatóak az emocionális percepcióval, hosszútávú, illetve epizódikus memória tárolásával és előhívásával, valamint a *default mode network*-kel asszociált kéregterületekkel (posterior cingulum és a precuneus).

VI. A vizsgálatok által nyert új eredmények

I. Egészséges személyekben, aktív életvitel mellett az EEG háttértevékenység jellegzetes és frekvencia specifikus diurnális változásokat mutat, ugyanakkor a 24 órás összehasonlítás adatai alapján stabil a kora délutáni napszakban.

II. Egészséges orvostanhallgatók esetén a korábbi eredmények alapján várható unilaterális helyett bilaterális hippocampus aktivizáció észlelhető az esti és a reggeli méréseket összehasonlítva - szorgalmi időszakban, átlagos terhelés mellett (októberi hónap).

III. A krónikus intermittáló hypoxia szignifikáns eltéréseket okoz az ún. „default mode network”-ért felelős agyi területeken, így összefüggés igazolható a DMN és az obstruktív alvási apnoe szindróma között.

IV. A krónikus intermittáló hypoxia befolyásolja az emocionális percepcióért, az epizódikus hosszútávú memória tárolásáért és előhívásáért felelős agykérgi területek működését.

VII. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

M. Toth, A. Kiss, P. Kosztolanyi, I. Kondakor: Diurnal alterations of brain electrical activity in healthy adults: a LORETA study. *Brain Topography* (2007) 20:63-76. Impakt faktor: 1.256.

M. Toth, B. Faludi, J. Wackermann, J. Czopf, I. Kondakor: Characteristic changes in brain electrical activity due to chronic hypoxia in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): a combined EEG study using LORETA and Omega complexity. *Brain Topography* (2009) 22:185-190. Impakt faktor: 2.080.

Kumulatív impakt faktor: 3.336.

VIII. Az eddig megjelent egyéb közlemények, kongresszusi poszterek listája

Egyéb, a PhD értekezés témáján kívül megjelent publikációk:

M. Toth: „The epsilon theory: a novel synthesis of the underlying molecular and electrophysiological mechanisms of primary generalized epilepsy and the possible mechanism of action of valproate.” *Medical Hypotheses* (2005) 64, 267-272. Impakt faktor: 0.91.

I. Kondakor, **M. Toth**, J. Wackermann, C. Gyimesi, J. Czopf, B. Clemens: “Distribution of spatial complexity of EEG in idiopathic generalized epilepsy and its change after chronic valproate therapy“. *Brain Topography* (2005) 18(2):115-23. Impakt faktor: 1.34.

B. Clemens, M. Bessenyei, P. Piros, **M. Toth**, L. Seress, I. Kondakor: „Characteristic distribution of interictal brain electrical activity in idiopathic generalized epilepsy”. *Epilepsia* (2007) 48(5):941–949. Impakt faktor: 3.54.

B. Clemens, M. Bessenyey, **M. Toth**, I. Kondakor: „Valproate selectively reduces EEG activity in anterior parts of the cortex in patients with idiopathic generalized epilepsy. A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study”. *Epilepsy Research* (2007) 75:186-191. Impakt faktor: 2.377.

B. Clemens, J. Bank, P. Piros, M. Bessenyey, S. Vető, **M. Toth**, I. Kondakor: „Three-dimensional localization of abnormal EEG activity in migraine: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study of migraine patients in the pain-free interval”. *Brain Topography* (2008) 21(1):36-42. Impakt faktor: 1.41.

B. Clemens, P. Piros, M. Bessenyey, **M. Toth**, K. Hollody, I. Kondakor: „Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study”. *Epilepsy Research* (2008) 81(2-3):204-10. Impakt faktor: 2.377.

B. Clemens, M. Bessenyey, I. Fekete, S. Puskas, I. Kondakor, **M. Toth**, K. Hollody. „Theta EEG source localization using LORETA in partial epilepsy patients with and without medication.” *Clin Neurophysiology* (2010) 121:848-858. Impakt faktor: 2.972.

Kumulatív impakt faktor: 14.926.

Nemzetközi kongresszusok (poszter szekció):

I. Kondakor, M. Tóth, J. Czopf, B. Clemens: “Abnormal distribution of spatial synchrony of EEG in idiopathic generalised epilepsy restored by chronic valproate therapy.” 5th European Congress on Epileptology Madrid, 6-10 October 2002.

M. Toth, I. Kondakor, B. Clemens: „Differences between intracerebral activities of patients with idiopathic generalised epilepsy and normal controls investigated by low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)”. 26th International Epilepsy Congress Paris, 28 August-1 September 2005. november 28.

M. Toth, I. Kondakor, B. Clemens: „Differences between intracerebral activities of patients with idiopathic generalised epilepsy before and after chronic valproate therapy”. 7th European Congress on Epileptology Helsinki, 2-6 July 2006.

IX. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Kondákor István egyetemi magántanárnak, valamint Prof. Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanárnak, a doktori iskola vezetőjének támogatásukért.

Köszönetet mondok Dr. Faludi Béla, Kosztolányi Péter, Dr. Kiss Attila kollégáimnak és szerzőtársaimnak, akik sokat segítettek a vizsgálatok előkészítésében és lebonyolításában, valamint Ott Péternek a dolgozat ábraanyagának kidolgozásában nyújtott segítségével.

Köszönetemet szeretném kifejezni az EEG laborban dolgozó asszisztenseknek: Csuka Andreának, Herrné Varga Timeának, Salamon Lászlónénak és Varga Miklósnénak a vizsgálatok precíz elvégzésében nyújtott pótolhatatlan segítségükért.

Végül köszönetet mondok szüleimnek, hogy minden segítséget megadtak ahhoz, hogy teljes energiámat a kutatómunkának szentelhessem.