

AZ INTERIKTÁLIS EPILEPTIFORM KISÜLÉSEK HATÁSA A
KOGNITÍV FOLYAMATOKRA TERÁPIAREZISZTENS
EPILEPSZIÁBAN: INVÁZÍV VIZSGÁLAT INTRACRANIALIS
ELEKTRÓDÁK ALKALMAZÁSÁVAL

Doktori értekezés

Dr. Sákovics Anna

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágothai János Idegtudományi Tagozat



Témavezető: **Dr. Fabó Dániel**, Ph.D.

Hivatalos bírálók: **Dr. Gulyás Szilvia**, Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Hernádi István PhD, egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: **Dr. Bereczki Dániel**, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: **Dr. habil. Szakács Zoltán** Ph.D.

Dr. Szalárdy Orsolya, Ph.D., adjunktus

Budapest

2026

1. Bevezetés

1.1. Kognitív károsodás epilepsziában és temporális lebeny epilepszia

Az epilepszia egyik legjelentősebb és leggyakoribb társbetegsége a kognitív károsodás, amely sok esetben a betegek életminőségét nagyobb mértékben rontja, mint maguk a rohamok. Krónikus epilepsziában a betegek 70–80%-ában figyelhetők meg kognitív deficitformák, elsősorban a memória, a figyelem, a nyelvi és a végrehajtó funkciók területén, gyakran hangulati és viselkedéses zavarokkal társulva. Ezek a zavarok sok esetben már a betegség kezdetén jelen vannak, és számos vizsgálat szerint progresszív jellegűek lehetnek.

Az epilepsziához társuló kognitív károsodás etiológiáját általában multifaktoriálisnak tekintik. A nem módosítható tényezők – mint az epilepszia szindróma típusa, strukturális agyi eltérések vagy genetikai háttér – mellett számos potenciálisan befolyásolható faktor is szerepet játszhat, beleértve az aktív epilepsziás aktivitást (rohamok és interiktális epileptiform kisülések), az antiepileptikus kezeléseket (ASM) és a pszichiátriai komorbiditásokat. Bár az interiktális epileptiform aktivitás több vizsgálat is korreláltatta rosszabb kognitív kimenetellel, hosszú távú klinikai jelentősége a számos együtt ható

tényező között továbbra is vitatott, és pontos szerepe nem tekinthető egyértelműen tisztázottnak.

A temporális lebeny epilepszia (TLE) a felnőttkori fokális epilepsziák leggyakoribb formája. A mediális temporális struktúrák, különösen a hippocampus, nemcsak a leggyakoribb rohamindulási zónát jelentik, hanem központi szerepet töltenek be a hosszú távú memóriefolyamatokban is. Ennek megfelelően TLE-ben leggyakrabban hippocampus-függő epizodikus memóriazavarok figyelhetők meg.

1.2. Memória konszolidáció, oszcillációk és interiktális aktivitás

A memória konszolidáció során az újonnan kódolt információk a hippocampalis hálózattól fokozatosan a neokortikális hálózatokba kerülnek át. Ezt a folyamatot finoman összehangolt oszcillációs aktivitás támogatja, különösen NREM alvás során, amikor a hippocampalis éles hullám–ripplek, a thalamokortikális alvási orsók és a kérgi lassú hullámok hierarchikusan kapcsolódnak egymáshoz. Ez az oszcillációs együttműködés biztosítja a hippocampus–kéreg kommunikációt és a hosszú távú szinaptikus plaszticitást.

Az interiktális epileptiform kisülések (IED-ek) kóros, hyperszinkron aktivitásmintázatok, amelyek az epilepsziás hálózat működésének jellegzetes elemei. Számos kísérletes és humán vizsgálat felvetette,

hogy az IED-ek képesek megzavarni a memória konszolidációhoz szükséges fiziológias oszcillációs folyamatokat, beleértve az alvási orsók, a ritplék és a lassú hullámok időzítését és jellemzőit. Ugyanakkor továbbra is kérdéses, hogy ezek az eltérések milyen mértékben járulnak hozzá tartós kognitív károsodáshoz, illetve milyen arányban tekinthetők egy kiterjedtebb epileptogén hálózati diszfunkció markereinek.

1.3. Módszertani kihívások és a foramen ovale elektródák szerepe

A mediális temporális régiók interiktális aktivitásának vizsgálata számos nehézségbe ütközik. A skalp EEG jelentősen alábecsüli az IED-ek gyakoriságát, míg az intracranialis módszerek – így a foramen ovale (FO) elektródák – pontosabb becslést adnak. Bár az FO elektródák nem közvetlenül a hippocampusból, hanem a parahippocampalis struktúrákból (entorhinális kéreg, parahippocampalis gyrus) rögzítenek, a mtIED-ek többnyire a hippocampus–parahippocampus hálózat hyperszinkron aktivitását tükrözik.

További kihívás, hogy az interiktális aktivitás erősen agyi állapotfüggő: NREM alvásban jelentősen fokozódik, miközben ez az emlékezeti konszolidáció kulcsidőszaka. Ezért a mediális temporális

lebeny interiktális aktivitásának megbízható vizsgálatához invazív mérési módszerek és hosszú távú, teljes alvás-ébrenlét ciklust lefedő felvételek szükségesek, amelyek lehetővé teszik az állapotfüggő ingadozások és az alvásfüggő memóriafolyamatokkal való kölcsönhatások vizsgálatát.

2. Célkitűzés

Az interiktális epileptiform aktivitás és a kognitív károsodás kapcsolatának pontosabb megértése alapvető jelentőségű az epilepsziához társuló kognitív zavarok patofiziológiájának feltárásában. Különösen fontos annak vizsgálata, hogy a mediotemporális interiktális epileptiform kisülések (mtIED-ek) milyen mértékben járulnak hozzá a memóriazavarok kialakulásához, illetve milyen neurofiziológiai mechanizmusokon keresztül befolyásolhatják a memória konszolidáció élettani folyamatait. E kérdések megválaszolása hozzájárulhat olyan célzott terápiás stratégiák kialakításához, amelyek nemcsak a rohamkontrollt, hanem a kognitív funkciók megőrzését is szolgálják.

Az értekezés fő célkitűzései a következők voltak:

I. Az interiktális epileptiform aktivitás kognitív hatásának vizsgálata.

Célunk volt a mediotemporális IED-aktivitás és az epizodikus

memória teljesítmény közötti kapcsolat kvantitatív elemzése, valamint ezen összefüggés összehasonlítása más, potenciálisan kognitív hanyatlással összefüggő klinikai tényezőkkel.

II. A memória konszolidációt érintő lehetséges neurofiziológiai mechanizmusok feltárása.

Vizsgáltuk, hogy az mtIED-ek miként zavarhatják meg a memória konszolidációhoz szükséges fiziológiás oszcillációs folyamatokat, különös tekintettel a hippocampus–kéreg kommunikációt biztosító alvási orsókra.

Ennek érdekében két, egymást kiegészítő vizsgálatot végeztünk. Az első vizsgálatban foramen ovale elektródákkal rögzített mtIED-aktivitás és offline neuropszichológiai teljesítmény közötti kapcsolatot elemeztük. A második vizsgálatban az mtIED-ek és a neokortikális alvási orsók időbeli kapcsolatát és az orsók jellemzőinek esetleges megváltozását vizsgáltuk NREM alvás során, hogy közelebb kerüljünk az interiktális aktivitás és a kognitív károsodás közötti lehetséges mechanisztikus kapcsolatok megértéséhez.

3. Módszerek

3.1. I. vizsgálat – Klinikai és kognitív összefüggések vizsgálata

Az első vizsgálatban retrospektív módon elemeztük azon betegeket, akik 2004 és 2016 között foramen ovale (FO) elektródákkal végzett invazív epilepszia sebészeti kivizsgáláson estek át a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciók Klinikáján. A beválasztás feltétele volt legalább 24 órás folyamatos EEG-felvétel, az FO-monitorozást ± 4 hónapon belül elvégzett neuropszichológiai vizsgálat, változatlan antiepileptikus terápia, aktív pszichiátriai komorbiditás hiánya, valamint intellektuális vagy major neurokognitív zavar kizárása. A kritériumoknak összesen 48 beteg felelt meg. A vizsgálatot az intézeti etikai bizottság engedélyezte (IRB 8/2016).

Az EEG-felvételek scalp és bilaterális FO elektródákkal készültek. Az elektródák pozícióját posztimplantációs CT és preimplantációs MRI fúzióval ellenőriztük. Egy teljes posztimplantációs éjszakát és az azt követő ébrenléti periódust elemeztük, a rohamokat és artefaktumokat tartalmazó szakaszokat kizárva.

Az alvásstádiumok besorolása 30 másodperces epochákban történt egy validált mélytanulás-alapú algoritmus segítségével. Az interiktális epileptiform kisülések detektálása bipoláris FO-elvezetésekből történt automatikus amplitúdó küszöb alapú módszerrel, amelyet korábban vizuális szakértői elemzéssel validáltak. A további elemzésekhez az adott oldalon legmagasabb IED-frekvenciát mutató csatornákat

használtuk. Az IED-frekvencia mellett az amplitúdót és a lateralitást is figyelembe vettük.

A neuropszichológiai vizsgálatok az epilepszia sebészeti kivizsgálási protokoll részeként történtek. Elsődleges fókuszunk a hippocampus-függő memóriefunkciók vizsgálata volt, ezért az epizodikus memória tesztek (RAVLT, ROCF, VLMT, LLT) 30 perces késleltetett felidézési pontszámait elemeztük. Kontrollként nyelvi, figyelmi és végrehajtó funkciókat mérő teszteket is bevontunk. A teszteredményeket az adott funkció lateralitásának megfelelő FO-oldali IED-aktivitással korreláltattuk.

A statisztikai elemzések során korrelációs vizsgálatokat és lineáris vegyes modelleket alkalmaztunk, amelyekbe az IED-paraméterek mellett klinikai kovariánsokat (rohamjellemzők, betegség időtartama, ASM-terhelés, MRI-eltérések) is bevontunk.

3.2. II. vizsgálat – Interiktális aktivitás és alvási orsók kapcsolata

A második vizsgálatban az első vizsgálat beteganyagából szigorúbb kritériumok alapján 19 beteget választottunk ki. A beválasztás feltétele volt a közepes mtIED-frekvencia, jól definiálható tüske-morfológia, elegendő számú NREM alvási orsó, valamint minimális rohamaktivitás az elemzett éjszaka során.

Az EEG-felvételek feldolgozása megegyezett az I. vizsgálatával. Az alvási orsók detektálása validált automatikus módszerrel történt a frontális és parietális scalp elektródákon. Az orsókat időbeli kapcsolatuk alapján három csoportba soroltuk: mtIED-del egyidejű (SSP), mtIED által indukált (ISP) és IED-től független (NSP) orsók.

Az orsók időtartamát, amplitúdóját, frekvenciáját és spektrális jellemzőit hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk továbbá az mtIED–orsó időbeli kapcsolódást, valamint elemeztük az antiepileptikus gyógyszerek esetleges hatását az orsóparaméterekre.

A memóriefunkciók és az IED–orsó együttjárás kapcsolatát a késleltetett felidézési teljesítmény és a spike–spindle arány korrelációjával értékeltük.

4. Eredmények

4.1. Az I. vizsgálat eredményei

4.1.1. Klinikai és demográfiai jellemzők

Az I. vizsgálatban összesen 48 temporális lebeny epilepsziás foramen ovale (FO) elektródákkal kivizsgált beteg adatait vizsgálatuk. A betegek több mint fele nő volt (55%), az átlag életkor 36,8 év volt, míg az epilepszia átlagos fennállási ideje meghaladta a 18 évet. A strukturális eltérések döntő többsége a temporális lebenyt érintette,

ezen belül is leggyakrabban hippocampalis lokalizációban jelentkezett. A leggyakoribb etiológia a hippocampalis sclerosis volt, amely az esetek 40%-ában fordult elő. A rohamkezdet oldalát tekintve bal temporális túlsúly volt megfigyelhető, ugyanakkor a betegek több mint egyharmadánál bilaterális temporális rohamkezdetet írtunk le.

A rohamgyakoriság jelentős variabilitást mutatott, az átlagosan havi 4 roham mellett a betegek többsége generalizált tónusos–clonusos rohamokat is elszenvedett. Az FO implantáció idején a betegek átlagosan több mint két antiepileptikumot szedtek, és közel felük részesült kognitív szempontból magas kockázatú ASM kezelésben. A neuropszichológiai tesztelés során elsősorban az epizódikus memória területén észleltünk jelentős eltéréseket, míg a figyelmi és végrehajtó funkciók eredményei összességében kevésbé mutattak súlyos változásokat.

4.1.2.A mediotemporális interiktális epileptiform kisülések jellemzői

A mediotemporális interiktális epileptiform kisülések (mtIED) gyakoriságát és amplitúdóját mindkét oldalon, ébrenlétben és alvás során egyaránt elemeztük. Az mtIED-ek előfordulása kifejezetten agyi állapotfüggőnek bizonyult: NREM alvásban szignifikánsan magasabb kisülési rátát és amplitúdót mértünk, mint ébrenlét során. Ez az eltérés mindkét oldalon megjelent, azonban NREM alvásban bal oldali

túlsúly volt megfigyelhető, míg ébrenlétben csupán trendszintű laterális különbség mutatkozott.

Fontos megfigyelés volt, hogy az NREM alatti mtIED ráta szoros pozitív korrelációt mutatott az ébrenléti mtIED rátával, ami arra utal, hogy az interiktális aktivitás egyéni szinten viszonylag stabil jellegzetesség. Ezzel szemben az mtIED ráta és az önbevalláson alapuló rohamgyakoriság között nem találtunk szignifikáns összefüggést, ami arra utal, hogy az interiktális aktivitás mértéke nem egyszerűen a klinikailag észlelt rohamterhelés leképeződése.

4.1.3. Az mtIED-ek és a kognitív teljesítmény kapcsolata

A kognitív teljesítmény és az mtIED jellemzők kapcsolatának elemzése során egyértelmű mintázat rajzolódott ki. Ébrenlétben a bal oldali mtIED ráta szignifikáns negatív összefüggést mutatott a hippocampus-függő verbális memóriafeladatokkal (RAVLT, VLMT), valamint a megnevezési teljesítménnyel (BNT). Emellett a jobb oldali mtIED ráta kapcsolatba hozható volt a vizuális-téri memória mutatóival (ROCF, LLT). Ezeket az összefüggéseket a lineáris vegyes modell elemzések is megerősítették, amelyekben az interiktális aktivitás önálló, szignifikáns prediktorként jelent meg.

Ezzel szemben a hippocampustól kevésbé függő kognitív funkciók – így a figyelem, a végrehajtó funkciók és a verbális fluencia – nem

mutattak kapcsolatot az mtIED rátával. Ez a funkcióspecifikus hatás alátámasztja azt a feltételezést, hogy az interiktális aktivitás elsősorban a mediotemporális hálózatokhoz kötődő memóriefolyamatokat érinti.

NREM alvás során az mtIED ráta szintén negatív összefüggést mutatott bizonyos memóriajellegű mutatókkal, elsősorban a BNT pontszámokkal, míg más kognitív területeken nem észleltünk szignifikáns kapcsolatot. A többszörös összehasonlítások korrekciója után a hippocampus-függő tesztek és az mtIED ráta közötti összefüggések továbbra is fennmaradtak, ami az eredmények robusztusságát jelzi.

A klinikai változók közül a lineáris vegyes modellekben kizárólag a betegség fennállási ideje mutatott szignifikáns kapcsolatot a verbális memória teljesítménnyel. Más tényezők – így a strukturális laesio jelenléte, a rohamgyakoriság, a rohamok lateralizációja, a generalizált rohamok előfordulása, illetve az ASM kezelés jellemzői – nem befolyásolták érdemben a memóriefunkciókat. A strukturális laesio és az mtIED közötti interakció vizsgálata sem tárt fel szignifikáns hatást, ami arra utal, hogy az interiktális aktivitás és a memóriazavar kapcsolata a laesiótól függetlenül is fennállhat.

4.2. A II. vizsgálat eredményei

4.2.1.Klinikai jellemzők

A II. vizsgálatba 21 beteget vontunk be, akik demográfiai és klinikai jellemzőikben nagyrészt megfeleltek az I. vizsgálat populációjának. A betegek többségében temporális lebenyi érintettséget észleltünk, de extratemporális patológia is előfordult.

4.2.2.Alvási orsók és mtIED-ek jellemzői

Az N2 alvás során rögzített alvási orsók alapvető paraméterei – sűrűség, időtartam, amplitúdó és frekvencia – megfeleltek a korábbi irodalmi adatoknak. Az orsókat három csoportba sorolva azt találtuk, hogy az mtIED-ekkel időben egybeeső orsók (SSP) markánsan eltértek a többi típustól.

Az SSP-k minden elvezetésben szignifikánsan hosszabb időtartamúak voltak, mint az IED által indukált (ISP) vagy az IED-hez nem kapcsolódó orsók (NSP), míg az ISP és NSP között nem volt különbség. Az SSP-k maximális amplitúdója szintén magasabbnak bizonyult, és spektrális elemzésük során fokozott teljesítmény volt kimutatható a magasabb szigma frekvenciatartományban. Ezek a különbségek mind frontális, mind parietális elvezetésekben megjelentek.

4.2.3. Az mtIED-ek és az orsók időbeli kapcsolata

Az mtIED-ek és az orsók közötti időbeli kapcsolat vizsgálata során a betegek mintegy felében találtunk szignifikáns keresztkorrelációt, azonban ennek iránya egyénenként eltért. Egyes betegekben az mtIED-ek megelőzték, másokban követték az orsókezdetet. Ez az időbeli összefüggés azonban nem befolyásolta sem az orsók hosszát sem az amplitúdóját.

5. Következtetések

- A mediotemporális interiktális epileptiform kisülések (mtIED-ek) a kognitív diszfunkció meghatározó tényezői temporális lebeny epilepsziában. Az mediotemporális interiktális epileptiform kisülés (mtIED) ráta következetes és erős negatív kapcsolatot mutatott a hippocampus-függő memóriefunkciókkal, meghaladva több hagyományosan vizsgált klinikai faktor hatását.
- Az interiktális aktivitás hatása funkcióspecifikus, elsősorban az episodikus memóriefolyamatokat érinti. Figyelmi, végrehajtó és verbális fluenciafunkciók nem mutattak szignifikáns összefüggést az mtIED terheléssel, ami a mediotemporális hálózatok szelektív érintettségére utal.
- Az mtIED ráta és a rohamgyakoriság között nem volt kimutatható kapcsolat, ami arra utal, hogy az interiktális aktivitás a klinikailag észlelt rohamoktól részben független, önálló patofiziológiai szereppel bír a kognitív hanyatlás kialakulásában.
- Az alvás kulcsszerepet játszik az interiktális aktivitás és a memóriazavar kapcsolatában. NREM alvásban az mtIED-ek gyakorisága és amplitúdója fokozott, és ebben az állapotban

jelentős kölcsönhatás figyelhető meg a memória konszolidációért felelős oszcillációkkal.

- Az mtIED-ekkel időben egybeeső alvási orsók (spike–spindle események) módosult karakterisztikát mutatnak, beleértve a megnyúlt időtartamot, nagyobb amplitúdót és a magasabb szigma frekvenciatartomány felé tolódó spektrális teljesítményt.
- A legjelentősebb zavar nem az IED-ek által „indukált” orsókhoz, hanem az időbeli átfedéshez kötődik, ami arra utalhat, hogy az interiktális aktivitás a folyamatban lévő fiziológias oszcillációk torzításán keresztül is kifejti káros hatását.
- A betegség fennállási ideje mérsékelt, de szignifikáns hatással bír a verbális memória teljesítményre, míg más klinikai tényezők (lmediális temporális MR ézió, rohamjellemzők, ASM-kezelés) nem mutattak önálló, erős prediktív értéket.
- Az eredmények klinikai implikációja, hogy az epilepszia kezelésében a rohamkontroll mellett az interiktális EEG-abnormalitások célzott csökkentése is kulcsfontosságú lehet a kognitív funkciók megőrzése érdekében.
- Az mtIED-ek és azok alvásfüggő kölcsönhatásai potenciális biomarkert jelentenek a kognitív kockázat becslésére és új terápiás

stratégiák (pl. neurostimuláció, alvásfókuszú beavatkozások)
fejlesztésére.

6. Saját publikációk

6.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

1. Sákovics A, Csukly G, Borbély C, Virág M, Kelemen A, Bódizs R, Erőss L, Fabó D. Prolongation of cortical sleep spindles during hippocampal interictal epileptiform discharges in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2022 Sep;63(9):2256-2268. (IF: 6.740)
2. Sákovics A, Csukly G, Borbély C, Kelemen A, Jordán Z, Hajnal B, Szabó JP, Erőss L, Fabó D. Interictal epileptiform discharges as the most significant confounding factor underlying memory impairment in focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2025 Jul 30; 218:107636. (IF:2.0)

6.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk jegyzéke

1. Jordán Z, Szabó JP, Sákovics A, Kelemen A, Halász L, Erőss L, Fabó D. Epileptiform discharges in the anterior thalamus of epilepsy patients. *iScience*. 2024 Mar 27;27(5):109582. (IF: 4.10)
2. Szabó JP, Fabó D, Pető N, Sákovics A, Bódizs R. Role of anterior thalamic circuitry during sleep. *Epilepsy Res*. 2022 Oct; 186:106999. (IF: 2.20)

3. Gyebnár G, Szabó Á, Sirály E, Fodor Z, Sákovics A, Salacz P, Hidasi Z, Csibri É, Rudas G, Kozák LR, Csukly G. What can DTI tell about early cognitive impairment? - Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Feb 28; 272:46-57. (IF: 2.270)
4. Horvath A, Szucs A, Csukly G, Sakovics A, Stefanics G, Kamondi A. EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Jan 1;23(2):183-220. (IF: 2.214)
5. Szűcs A, Horváth A, Rásonyi G, Fabó D, Szabó G, Sákovics A, Kamondi A. Ictal analgesia in temporal lobe epilepsy - The mechanism of seizure-related burns. *Med Hypotheses*. 2015 Aug;85(2):173-7. (IF: 1.136)