

Az epilepszia sebészi kezelése és az epilepsziasebészeti beavatkozások hatása a szívfrekvencia variabilitásra

Doktori (PhD) értekezés

Lőrincz Katalin Nóra

Témavezetők:

Dr. Gyimesi Csilla és Prof. Dr. Janszky József



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője és programvezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....4

I. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....5

1.1. AZ EPILEPSZIA TÖRTÉNETE.....	5
1.2. AZ EPILEPSZIA DEFINÍCIÓJA	5
1.3. AZ EPILEPSZIA EPIDEMIOLÓGIÁJA.....	7
1.4. AZ EPILEPSZIA BETEGSÉG SZÖVŐDMÉNYEI.....	7
2. AZ EPILEPSZIA KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI.....	9
2.1. A KEZELÉS CÉLJA.....	9
2.2. ANTIEPILEPTIKUM TERÁPIA	9
2.3. ANTIEPILEPTIKUM REZISZTENCIA	10
2.4. EGY KIHASZNÁLATLAN TERÁPIÁS LEHETŐSÉG ANTIEPILEPTIKUM REZISZTENS BETEGEKNÉL?	10
3. EPILEPSZIASEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK.....	12
3.1. AZ EPILEPSZIASEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK KRITÉRIUMAI	12
3.2. AZ EPILEPSZIASEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK CÉLJA	12
3.3. AZ EPILEPTOGÉN ZÓNA MEGHATÁROZÁSA MULTIMODÁLIS PREOPERATÍV KIVIZSGÁLÁS SORÁN	12
3.4. LÉZIONÁLIS ÉS NON-LÉZIONÁLIS EPILEPSZIA PREOPERATÍV KIVIZSGÁLÁSA.....	16
3.5. NEUROPSZICHOLÓGIAI TESZTEK SZEREPE	17
3.6. TÁRSULÓ PSZICHIÁTRIAI MEGBETEGEDÉS	18
3.7. MR VIZSGÁLAT EPILEPSZIA ESETÉN	18
4. AZ EPILEPSZIASEBÉSZET LEHETŐSÉGEI	19
4.1. REZEKTÍV ELJÁRÁSOK	19
4.2. DISZKONNEKTÍV ELJÁRÁSOK	22
4.2.1. CORPUS CALLOSOTOMIA, KÉRGESTEST ÁTMETSZÉS	22
4.2.2. HEMISPHERECTOMIA	23
4.2.3. POSZTERIOR DISZKONNEKCIÓ	24
4.2.4. MULTIPLE SUBPIAL TRANSECTION (TÖBBSZÖRÖS SUBPIALIS BEMETSZÉS).....	25
5. NEUROMODULÁCIÓS ELJÁRÁSOK:	26
5.1. VAGUS IDEG STIMULÁCIÓ-VAGUS NERVE STIMULATION-VNS.....	26
5.2. A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ - DEEP BRAIN STIMULATION (DBS) - SZEREPE AZ EPILEPSZIA KEZELÉSÉBEN.....	29
5.3. RESZPONZÍV (ZÁRT-HURKÚ) KORTIKÁLIS STIMULÁCIÓ	32
5.4. TRASZKRANIÁLIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ (TMS) ÉS NERVUS TRIGEMINUS STIMULÁCIÓ (TNS)	34
6. A POSZTOPERATÍV ROHAMÁLLAPOT ÉRTÉKELÉSE REZEKTÍV ÉS NEUROMODULÁCIÓS ELJÁRÁSOK ESETÉN: ILAE VAGY ENGEL KLASSZIFIKÁCIÓ?	35

II. CÉLKITŰZÉS

III. A PÉCSI EPILEPSZIA CENTRUMBAN 2005 ÉS 2016 KÖZÖTT ELVÉGZETT REZEKTÍV EPILEPSZIASEBÉSZETI ÉS 2005 ÉS 2014 KÖZÖTT ELVÉGZETT NEUROMODULÁCIÓS (DBS, VNS) BEAVATKOZÁSOK EREDMÉNYEINEK ÖSSZEGRÖZÍTÉSE

1. AZ EPILEPSZIASEBÉSZET MAGYARORSZÁGI TÖRTÉNETE.....	38
2. CÉLKITŰZÉS.....	39
3. MÓDSZER.....	39
4. EREDMÉNYEINK.....	42
5. MEGBESZÉLÉS	48

6. VAGUS IDEG STIMULÁCIÓVAL KEZELT BETEGEK EREDMÉNYEI	51
7. VAGUS IDEG STIMULÁCIÓVAL KEZELT BETEGEK EREDMÉNYENEK ÖSSZEGZÉSE	54
8. MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL KEZELT BETEGEK EREDMÉNYEI	56
9. MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL KEZELT BETEGEK EREDMÉNYEINEK ÖSSZEGZÉSE	58

IV. A SZÍVFREKVENCIA VARIABILITÁS VÁLTOZÁSA AZ ELÜLSŐ THALAMUSMAG STIMULÁCIÓJA SORÁN TERÁPIAREZISZTENS EPILEPSZIÁS BETEGEKNÉL.....

1. BEVEZETÉS:	59
2. CÉLKITŰZÉS:	61
3. MÓDSZER:	62
3.1. BETEGBEVÁLASZTÁS.....	62
3.2. DBS IMPLANTÁCIÓ	65
3.3. ADATGYŰJTÉS:.....	66
3.4. ADATOK ELEMZÉSE	68
3.5. STATISZTIKAI ANALÍZIS.....	70
4. EREDMÉNYEK:	72
4.1. TIME-DOMÉN PARAMÉTEREK	72
4.1.1. ALVÁS ALATTI ÉS ÉBER ÁLLAPOTBAN MÉRT RMSSD ÉRTÉKEK.....	72
4.1.2. RMSSD ALVÁSI/RMSSD ÉBER MÉRÉSEK ARÁNYA.....	75
4.1.3. SDNN	75
4.1.4. ÁTLAGOS SZÍVFREKVENCIA ÉRTÉKEK.....	75
4.1.5. ALANYOK KÖZÖTTI MÓDOSÍTÓ TÉNYEZŐK	76
4.2. FREKVENCIA-DOMÉN PARAMÉTEREK ELEMZÉSE	78
4.2.1. ÉBER ÁLLAPOTBAN ÉS ALVÁS SORÁN MÉRT LF ÉRTÉKEK EREDMÉNYEI	79
4.2.2. ÉBER ÁLLAPOTBAN ÉS ALVÁS SORÁN MÉRT HF ÉRTÉKEK EREDMÉNYEI.....	80
4.2.3. LF/HF ARÁNY.....	81
4.2.4. ALVÁSI ÉS ÉBER ÁLLAPOTBAN MÉRT VLF AR LOG ÉRTÉKEK EREDMÉNYEI.....	82
4.2.5. A VIZSGÁLT ALANYOK KÖZÖTTI BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK („BETWEEN SUBJECT FACTORS”) HATÁSA.....	84
4.2.6. FŐBB EREDMÉNYEINK	87
5. MEGBESZÉLÉS	88
5.1. ALANYOK KÖZÖTTI BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK	88
5.3. FREKVENCIA-DOMÉN PARAMÉTEREK EREDMÉNYEI.....	89
5.4. AZ ELEKTRODA-LOKALIZÁCIÓ, AZ ANT-TALÁLATI ARÁNY HRV-MODULÁLÓ HATÁSA	89
5.5. A MIKROLÉZIÓ HRV-PARAMÉTEREKRE GYAKOROLT HATÁSA	90
5.6. HRV VÁLTOZÁSOK A RESPONDEREK ÉS NON-RESPONDEREK KÖZÖTT	91
5.7. KLINIKAI JELENTŐSÉG	92
5.8. LIMITÁCIÓK.....	92
5.9. KONKLÚZIÓ.....	93

V. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA.....

VI. A JELÖLT SAJÁT MUNKÁJÁNAK ÖSSZEFOGLALÁSA.....

VII. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

IX. IRODALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke

AE: antiepileptikum

ANT-DBS: deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus

DBS: deep brain stimulation

EEG: elektroencephalográfia

EL: epileptogén lézió

EZ: epileptogén zóna

fMRI: funkcionális MRI

HRV: heart rate variability

ILAE: International League Against Epilepsy

KIR: központi idegrendszer

KPR: komplex parciális roham

MRI: mágneses rezonancia képalkotó eljárás

MTS: mesiális temporális sclerosis

SGTKR: szekunder generalizált tónusos-klónusos roham

SPECT: single photon emission computed tomography

TLE: temporális lebeny epilepszia

VNS: vagus nerve stimulation

I. Bevezetés, irodalmi áttekintés

1.1. Az epilepszia története

Az epilepsziás roham patomechanizmusa kezdetektől fogva foglalkoztatta a különböző korok tudósait. Már az ókorban is ismert betegség volt, mind az orvosi gyakorlatban, mind a hétköznapi életben. A görög eredetű epilepszia szó az „epilambanein” – megragad, elkoboz, fogva tart, megtámad – kifejezésből származik. Az epilepsziás rohamok egyik gyakori és szembetűnő tünete az öntudat elvesztése, ami alapján kezdetben azt feltételezték, hogy a betegség hátterében egy külső, természetfeletti erő általi „megszállottság” áll. Hippokratész – a racionális medicina alapítója – viszont az epilepsziát már helyesen egy beteg agy által előidézett szervi megbetegedésnek tekintette. A középkorban ismét visszatért az isteni büntetés és megszállottság koncepciója az epilepszia betegség magyarázásában, ami a felvilágosodásig fenn is maradt, mint hiedelem. A latin „morbus sacer” (szent betegség) elnevezés is ezt a meggyőződést tükrözi.

A svájci orvos, Samuel Auguste Tissot „Az epilepszia kezelése” című 1770-ben megjelent művében megfigyelései alapján az epilepszia főbb formáit már leírta. A brit neurológus, John Hughlings Jackson 1873-ban azt feltételezte, hogy az epilepszia túlzott elektromos kisülések következménye a szürkeállományban. 1912-ben a phenobarbital, majd 1938-ban a phenytoin bevezetése, mint új terápiás lehetőség jelent meg az epilepsziás rohamok kezelésére. 1924-ben pedig Hans Berger elkészítette az első humán EEG regisztrátumot [1], mely forradalmasította az epilepszia diagnózist.

1.2. Az epilepszia definíciója

Az epilepszia definíciója sok változáson ment keresztül az elmúlt évtizedekben. A Nemzetközi Epilepsziellenes Liga (International League Against Epilepsy, ILAE), által megalkotott definícióra [2] hagyatkozva az első lépésként az epilepsziás roham és az epilepszia betegség megkülönböztetése esszenciális. Az epilepsziás rohamok a népesség 5%-ban fordulnak elő élettartamra vetítve, míg az epilepszia betegség a népesség 0,5-1%-át érinti.

a, Az epilepsziás roham

Az epilepsziás roham egy neuronpopuláció kóros, szinkronizált kisülése, mely tranziens, objektív vagy szubjektív klinikai jelenségeket okoz. Az epilepsziás rohamok eredetük szerint lehetnek provokált, akut szimptomás és nem provokált rohamok. Epilepszia betegség esetén a nem provokált rohamok spontán lépnek fel. A differenciáldiagnózis tehát rendkívül fontos, hiszen a rohamok háttérében heterogén etiológia állhat. Akut szimptomás rohamok infekció, stroke, koponyatrauma, metabolikus és endokrin zavar, intracraniális vénás sinus thrombózis, mérgezés, terhességi eclampsia esetén léphet fel. Provokált rohamok háttérében alkohol-, gyógyszermegvonás, droghatás, lázgörcs áll leggyakrabban.

b, Az epilepszia betegség

Az ILAE 2005-ben javasolt teoretikus definíciója alapján az epilepszia diagnózisának felállításához:

- legalább egy nem provokált roham előfordulása, és
- a rohamok jövőbeni ismétlődésének magas kockázata szolgálat alapot, melyre tartósan fennálló, rohamokra hajlamosító agyi eltérés utal.
- A rohamok mellett az epilepszia betegséget általában más neurobiológiai megnyilvánulások, pl. kognitív zavar is kísérheti, gyakran következményes pszichoszociális zavarok jelenlétével.

Ezen teoretikus definíció alapozta meg a 2014-ben javasolt ún. praktikus definíció alapvető kritériumait. Az epilepszia gyakorlati definíciója szerint epilepszia állapítható meg abban az esetben, ha

- két nem provokált roham zajlott le több mint 24 óra különbséggel, vagy
- a rohamismétlődés kockázata egy nem provokált roham után megegyezik azzal a kockázattal, mely két nem provokált roham után áll fenn (>60%) 10 évre előre vetítve, illetve
- epilepszia szindróma diagnózisa állítható fel.

Az epilepszia diagnózisa feloldható, ha korfüggő epilepszia szindróma áll a háttérben, és a meghatározott életkort meghaladta a páciens rohammentesen, illetve azon betegeknél, akik 10 éve rohammentesek és 5 éve antiepileptikum szedés nélkül is fennmaradt ez az állapot.

A 2014-ben publikált „praktikus definíciót” követte egy 2017-es modifikáció, amely új terminológiát bevezetve, a fejlődési és epilepsziás encephalopathiát definiálta, illetve a „benignus” megnevezés helyett az „önmagát korlátozó”, illetve „farmakoreszponzív” kifejezések használatát szorgalmazta.

Az epilepszia diagnózis felállításának kulcslépései, „szintjei” a 2017-ben publikált klasszifikáció alapján: a rohamtípus (1.szint), majd az epilepsziatípus (2.szint) - fokális, generalizált, kombinált generalizált és fokális rohamokkal, illetve nem meghatározható - és az epilepszia szindróma (3.szint) megállapításán alapszik. Az epilepszia etiológiájának vizsgálata és meghatározása a beteg első megjelenésétől kezdve, a beteg gondozása, követése során folyamatosan történik [3].

1.3. Az epilepszia epidemiológiája

Az epilepszia a stroke után a második leggyakoribb, potenciálisan súlyos neurológiai betegség, mely világszerte kb. 50-60 millió embert érint.

Epidemiológiai adatok szerint Magyarországon a lakosságnak 0,5-1% -a epilepsziás, ami körülbelül 60-80 ezer főt jelent. Az epilepsziás roham előfordulási valószínűsége élettartamra vetítve még gyakoribb, (5%), ezen rohamok esetén azonban csak 10-20%-ban áll epilepszia betegség a háttérben.

Nem elhanyagolhatóak a betegség kezelési költségei sem, melyek az *Epilepsy Advocate Magazine*, Fall 2010 Issue-ban közölt adatok alapján \$15.5 billió dollárra tehető, illetve a megterhelő, életminőséget csökkentő szövődmények is jelentős terhet jelentenek mind az egyén mind a társadalom számára.

1.4. Az epilepszia betegség szövődményei

Figyelemre méltóak tehát a betegség akár súlyos, életet veszélyeztető szövődményei, a rohamok okozta esések, sérülések, a hirtelen epilepsziás halál, továbbá a status epilepticus kockázata. Gyakran társulnak pszichiátriai megbetegedések epilepsziához, mint például szorongás, depresszió. A betegek életminőségét jelentősen rontja továbbá a szociális izoláció, a stigmatizáció, a társadalmi megkülönböztetés, mely jelentős terhet ró az epilepsziás betegekre.

A hirtelen halál kockázata 24-szer gyakoribb az epilepsziás betegek populációjában az átlagpopulációhoz viszonyítva [4].

A hirtelen epilepsziás halál (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) incidenciája bizonyítottan az intraktabilis, generalizált konvulziókkal járó epilepsziás betegek csoportjában emelkedett. Csak a rohamok megszüntetése tudja lecsökkenteni az epilepsziás betegek esetén

az átlagpopulációhoz hasonló mértékűre a hirtelen halál kockázatát [5]. Fontos tehát a megfelelő diagnózis időben történő felállítása és a terápia megkezdése a potenciális szövődmények elkerülése érdekében.

2. Az epilepszia kezelési lehetőségei

2.1. A kezelés célja

Az epilepszia kezelésének három alappillére a rohamok megfelelő kontrollja, a rohammentesség elérése, a kezelések mellékhatásainak kiküszöbölése, és a megfelelő életminőség fenntartása vagy helyreállítása.

A kezelés célja, hogy az epilepsziás beteg a társadalom hasznos tagjaként és képességeinek megfelelően tudjon elhelyezkedni a társadalmi életben [6].

2.2. Antiepileptikum terápia

Az epilepsziás rohamok alapvető kezelése specifikus, rohamgátló tulajdonságú gyógyszerek, ún. antiepileptikumok (AE) alkalmazásával történik. A páciensek körülbelül fele válik rohammentessé az első antiepileptikum hatására [7]. Az AE választásakor fontos a hatásspektrum, mellékhatások, gyógyszerinterakciók, komorbiditások, hepatikus, renalis insufficiencia, életkor, nem, életmód és a költséghatékonyság figyelembevétele.

Amennyiben lehetséges, monoterápia bevezetése ajánlott a jobb compliance, szélesebb terápiás index, költséghatékonyság, kevesebb mellékhatás, és alacsonyabb teratogén hatás érdekében.

A politerápia antiepileptikumok közti interakcióhoz, nehezebb dozírozáshoz és követhetőséghez vezet. Egy epidemiológiai felmérés szerint a politerápiához alacsonyabb életminőség és magasabb munkanélküliség társult [8].

Rohamremisszió kombinációs terápia hatására a monoterápiára nem reagáló páciensek esetén csak 10-15%-ban volt sikeres egy tanulmány szerint [9]. Egy retrospektív vizsgálat igazolta, hogy míg két antiepileptikum kombinációja hatásosabb lehet a monoterápiánál, három antiepileptikum alkalmazása nem jár a hatékonyság további növekedésével [10].

Összességében a betegek akár 70-80%-ánál elérhető a rohammentesség antiepileptikum terápia segítségével [11].

2.3. Antiepileptikum rezisztencia

Habár az AE rezisztencia fogalma magától értetődőnek tűnik, precíz definiálása nehézségekbe ütközik. Konszenzus definíció híján különböző centrumok különböző kritériumokat alkalmaztak a gyógyszerrezisztens epilepszia diagnózisára vonatkozóan, nehezítve ezzel a kutatási eredmények összehasonlítását.

2010-ben az ILAE által megalkotott konszenzus definíció hívatott kiküszöbölni ezen nehézségeket [2].

A definíció szerint a gyógyszerrezisztens epilepszia két adekváтан megválasztott, jól tolerált, és megfelelően alkalmazott antiepileptikum terápia sikertelensége esetén állapítható meg. Ezen definíció alkalmazása megbízhatónak bizonyult, amit egy, a definíció két különböző vizsgáló közti egységes értelmezést (interrater reliability-t) vizsgáló tanulmány is igazolt [12].

Becslések alapján az antiepileptikum rezisztens betegek aránya 20-40% közé tehető [13]. A legfőbb prediktív faktor az antiepileptikum rezisztenciára vonatkozóan a tanulmányok alapján felnőttek és gyermekek esetén is az első antiepileptikum terápiára való válasz [14]. Minden újabb sikertelen próbálkozás csökkenti a következő antiepileptikumra adott válasz sikerarányát.

2.4. Egy kihasználatlan terápiás lehetőség antiepileptikum rezisztens betegeknél?

Az epilepsziás betegek körülbelül 60% -a fokális epilepsziában szenved. Ezen betegek közel 1/3-ánál az epilepsziás rohamok gyógyszeres terápiája nem vezet rohammentességhez vagy jelentős mértékű rohamszám csökkenéshez. Esetükben az epilepsziasebészeti beavatkozás megfontolása szükséges.

Az összes epilepsziás betegre vonatkoztatva kb. 4,5%-uk (0,003%-a a populációnak) a sebészeti beavatkozásból profitálhat.

A sebészeti beavatkozáson átesett betegek 30-85%-a lesz rohammentes, az epilepszia szindrómától és az epileptogén zóna pontos behatárolhatóságától függően. Az epilepsziasebészeti kezelés jól megválasztott esetekben igen sikeres terápiás modalitásnak tekinthető.

Számos tanulmány igazolja az epilepsziasebészet hatékonyságát és biztonságosságát, megfelelően kiválasztott és preoperatív kivizsgáláson átesett antiepileptikum-rezisztens betegek esetén.

Ennek ellenére, mint terápia lehetőség az epilepsziasebészet gyakran kihasználatlanul marad. Egy populáció alapú tanulmány az U.S. Nationwide Inpatient Sample adatait használva azt találta, hogy 1990 és 2008 között 6,653 rezektív műtét történt és nem figyelhető meg növekedési trend ezen időintervallum alatt [15]. Szükséges és időszerű tehát az epilepsziasebészeti beavatkozások jelentőségének ismételt hangsúlyozása.

Az epilepsziasebészeti beavatkozásokhoz az út a multimodális preoperatív kivizsgáláson át vezet, mely epilepsziacentrumokban valósítható meg. A sebészeti beavatkozás indikációját multimodális epilepsziasebészeti team állapítja meg, melynek tagjai: epilepsziában és elektrofiziológiában jártas neurológus, neuroradiológus, idegsebész, neuropszichológus és pszichiáter. A preoperatív kivizsgálás lépéseit a következő fejezetben ismertetjük.

A sebészeti beavatkozásra alkalmas betegek esetén a minél korábbi operáció esetén érhető el a legkedvezőbb posztoperatív eredmények.

Az epilepszia prognózisát leginkább a rohamtípus és epilepszia szindróma határozza meg. A főleg felnőttek esetében végzett tanulmányok igazolták, hogy fokális lézionális epilepszia esetében sokkal gyakrabban lép fel antiepileptikum rezisztencia, mint idiopátiás generalizált epilepszia szindrómáknál [16-17]. Hasonlóan a kevert rohamtípusok jelenléte esetén gyakrabban kell terápia-rezisztens epilepsziával számolnunk, gyermekek és felnőttek esetén is [18]. Amennyiben fokális epilepszia igazolódik, epilepszia-protokoll szerinti MR vizsgálat készítése indikált a preoperatív kivizsgálás részeként, a fokális epilepszia etiológiájának feltérképezésére, a lézionális és nem-lézionális epilepsziák elkülönítése céljából.

3. Epilepsziasebészeti beavatkozások

3.1. Az epilepsziasebészeti beavatkozások kritériumai

- 1, pontos szindróma diagnózis
- 2, farmakorezisztencia fennállása
- 3, az epileptogén zóna lokalizációjának ismerete
- 4, a sebészi beavatkozás hatására várható rohammentesség
- 5, alacsony műtéti rizikó
- 6, a beteg motivációja

Epilepsziasebészeti beavatkozás indikálható, ha ezen kritériumok teljesülésnek. Ennek megállapítása a multimodális preoperatív epilepsziakivizsgálás során történik.

3.2. Az epilepsziasebészeti beavatkozások célja

Az epilepsziasebészeti beavatkozás célja az epileptogén zóna teljes eltávolítása vagy diszkonnekciója, az elokvens cortex, mint például a motoros, sensoros kéreg, a beszédcentrumok megkímélésével.

3.3. Az epileptogén zóna meghatározása multimodális preoperatív kivizsgálás során

Az epileptogén zóna a cortex azon része, mely a klinikai epilepsziás rohamok kialakulásához feltétlenül szükséges, és amelynek eltávolítása szükséges és elégséges a tartós rohammentességhez [19]. Pontos meghatározása elengedhetetlen a sebészi beavatkozás megtervezéséhez.

Az epileptogén zóna több alzónára osztható, így beszélhetünk aktuális epileptogén zónáról, amely a preoperatív kivizsgálás során meghatározott rohamindítási zónának vagy annál kisebb területnek felel meg, és a potenciális epileptogén zónáról, ami a preoperatív rohamindítási zóna eltávolítása után is rohamokat generálhat és postoperatív kerül

felismerésre. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan diagnosztikus modalitás, mellyel az epileptogén zóna teljes kiterjedését meghatározhatnánk, mivel nem zárható ki egy olyan potenciálisan epileptogén zóna létezése, amely csak a sebészeti beavatkozás után manifesztálódik, ad klinikai tüneteket. Ezért többfajta diagnosztikus modalitás együttes, kombinált alkalmazása szükséges. Indirekt módon juthatunk el az epileptogén zóna lokalizációjának és határainak lehető legpontosabb ismeretéhez.

Az epileptogén zóna koncepciója teoretikus marad azonban. A posztoperatív rohamállapot határozza meg, hogy az epileptogén zóna a műtét során teljes eltávolításra- illetve terápiás értékű diszkonnekcióra került-e. Amennyiben a beteg a műtét után tartósan rohammentessé válik, akkor megállapíthatjuk, hogy a rezekált cortex tartalmazta az epileptogén zónát.

Az epileptogén zóna lokalizációjának és határainak megállapításához különböző diagnosztikus eszközök – funkcionális és strukturális neurológiai képalkotó vizsgálatok, non-invazív és invazív EEG, video-EEG monitorozás, magnetoencephalográfia (MEG), neuropszichiátriai tesztek, rohamszemiológia analízis - állnak rendelkezésre. Ezek a diagnosztikus eszközök különböző kortikális zónák meghatározására alkalmasak, melyek ismerete segít az epileptogén zóna lokalizációjának és határainak indirekt megállapításában [19].

Az epileptogén zónát alkotó alzónák, melyeket a következőkben ismertetünk, a következők:

- A, szimptomatogén zóna,
- B, irritatív zóna,
- C, rohamindítási zóna,
- D, epileptogén lézió
- E, funkcionális deficit zóna

A, Szimptomatogén zóna

Diagnosztikus modalitások: Video; EEG; elektrocorticográfia (EcoG); elektromos stimuláció, MRI

A cortex azon areája, mely az ictalis, azaz a roham alatti-tünetek generálásáért felelős. Meghatározása az ictalis tünettan pontos elemzésével történik. Ennek eszközei az alapos anamnézis felvétel a rohamok tünettanára vonatkozóan, illetve az ictalis videófelvételek.

Számos ictalis jel és tünet segít a szimptomatogén zóna lokalizálásában.

Sok esetben nincs azonban átfedés a szimptomatogén zóna és az epileptogén zóna között: az epileptogén zóna tüneteket nem manifesztáló silent cortex régióban helyezkedhet el, és innen terjed tovább az epileptiform aktivitás távolabbi, az epileptogén zónán kívüli elokvensz areák felé.

B, Irritatív zóna

Diagnosztikus modalitások: EEG; EcoG; magnetoencephalográfia (MEG).

A cortex azon régiója, mely interictalis epileptiform aktivitást generál. Meghatározása skalp vagy invazív EEG vizsgálattal, magnetoencephalographiával történhet.

C, Rohamindítási zóna

Diagnosztikus modalitások: EEG; EcoG, ictalis SPECT

A cortex azon területe, mely az aktuális rohamokat generálja. Általában az irritatív zóna egy része. Habár vizsgálata leggyakrabban skalp vagy invazív EEG segítségével történik, lokalizációja ictalis SPECT segítségével is meghatározható. Amennyiben az epileptogén zóna nagyobb kiterjedésű, mint a rohamindítási zóna, a rohamindítási zóna eltávolítása nem vezet rohammentességhez.

D, Epileptogén lézió

Diagnosztikus modalitások: MR; PET-MR, Video-EEG; EcoG; MEG; Posztoperatív rohamállapot értékelése

Az epileptogén lézió definíció szerint azon radiológiai módszerekkel kimutatható strukturális kortikális lézió, amely az epilepszia szindrómával ok okozati kapcsolatban áll. Az epileptogén lézió meghatározásának legkézenfekvőbb módja a nagyfelbontású MR.

Az észlelt kortikális lézió azonban nem minden esetben áll összefüggésben az epilepsziával. Előfordulhat, hogy az adott elváltozás és az epilepszia között semmiféle kapcsolat nincsen, a lézió eltávolítása ez esetben érthetően nem kuratív eljárás. Fontos tehát a többi diagnosztikus modalitás, mint például a videó-EEG monitorozás révén a rohamszemiológia vizsgálata, annak igazolására, hogy az MR segítségével meghatározott kortikális lézió áll-e az epilepszia betegség hátterében.

E, Funkcionális deficit zóna

Diagnosztikus modalitások: neurológiai fizikális vizsgálat, neuropszichológiai tesztek, EEG, FDG-PET és interictalis SPECT

Definíció szerint a funkcionális deficit zóna abnormális funkciójú kortextrégió az interictalis periódusban. A kortikális dysfunkció oka lehet az epileptogén lézió direkt destruktív hatása, vagy abnormális neuronális transzmisszió, mely lokális vagy a léziótól távol eső kortikális régió diszfunkciójához vezet. Meghatározására neurológiai fizikális vizsgálat, neuropszichológiai tesztek, EEG, FDG-PET és interictalis SPECT vizsgálat végezhető.

Abban az esetben viszont, ha a funkcionális deficit zóna a többi kortikális régióval jól korrelál, akkor járulékos támogató információval szolgálhat az epileptogén zóna lokalizációjára és lateralizációjára vonatkozóan.

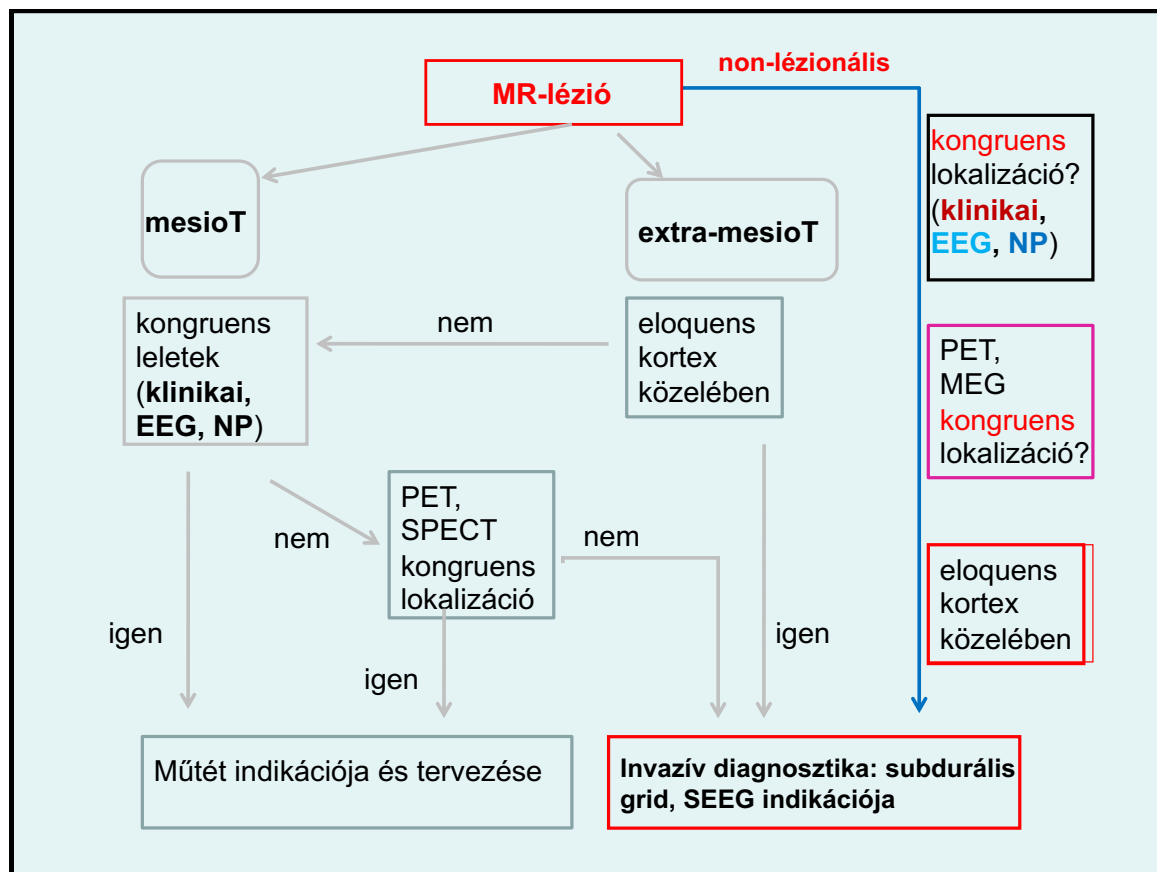
Elokvens cortex

Diagnosztikus modalitások: Wada teszt; Elektromos stimuláció, EcoG; funkcionális MR.

A cortex azon területe mely egy adott sensomotoros vagy kognitív funkció normális működéséhez nélkülözhetetlen. Minden epilepsziasebészeti beavatkozás során alapvető cél az elokvens cortex megőrzése az epileptogén lézió eltávolítása mellett. Az epilepsziasebészeti beavatkozás elektív műtét, fontos a műtéti rizikó alapos mérlegelése.

A rohamok okozta szenvedés és életminőség-csökkenés, illetve a műtétet követő rohamállapot javulás a lehetséges műtéti szövődményekhez, kockázatokhoz mérendő. A várható előnyök felül kell múlják a műtét kockázatait. Alapos kivizsgálás után történő beavatkozások esetén a műtéti szövődmények igen ritkán lépnek fel, a beavatkozások biztonságos eljárásnak tekinthetők.

Amennyiben az említett kortikális zónák meghatározásával az epileptogén zóna adott lokalizációja és lateralizációja megállapításra került, és ez nem érint a beteg szempontjából érdemi elokvens áréát, az epilepsziasebészeti beavatkozás indikálható. Amennyiben dualpathológia, kétséges lateralizáció/lokalizáció áll fent, PET, SPECT, MEG vizsgálat, invazív elektródák alkalmazása válhat szükségessé az epileptogén zóna pontos lokalizációjának és lateralizációjának megállapítása érdekében (1. ábra).



1. Ábra: A preoperatív kivizsgálás lépései

S. Naachtar, I. Borggraeve (Epilepsy and Behavior 2009; 15, 66-72.) ábrája alapján.

mesioT: mesiotemporális, extra-mesioT: extra-mesiotemporális, NP: neuropszichológiai vizsgálatok, SEEG: sztereo-EEG vizsgálat

3.4. Lézionális és non-lézionális epilepszia preoperatív kivizsgálása

Az MR felvételen látható cortikális lézió jelenléte alapján az epilepsziákat lézionális és non-lézionális csoportra oszthatjuk.

A lézionális epilepsziák csoportján belül mesialistemporális és extramesiotemporalis epilepsziát különíthetünk el.

Amennyiben az MR felvétel mesialis temporális elhelyezkedésű epileptogén léziót igazol, leggyakrabban mesialis temporális sclerosist, és a klinikum, rohamszemiológia is mesialis temporális epilepsziára típusos (komplex paciális rohamok, abdominális vagy mnesztikus aurákkal és másodlagosan generalizálódó tónusos klónusos rohamokkal) továbbá

az EEG regisztrátumok és a neuropszichológiai tesztek is mesialis temporális epilepsiára utalnak, a műtét indikációja felállítható.

Abban az esetben, ha a klinikum, skalp EEG vizsgálatok és a neuropszichológiai tesztek nem kongruensek, MEG, PET, illetve single photon emission computed tomography - SPECT vizsgálat segíthet az epileptogén zóna lokalizációjában. Többszörös léziók és eltérés nélküli, negatív MRT felvétel mellett is indikált alkalmazásuk.

Unilateralis interictalis temporális hypometabolizmus FDG-PET alkalmazásakor a rohamokat indító oldali temporális lebenyre utal és a rohammentesség prediktora.

FDG-PET – MRI együttes regisztrációja növeli a PET diagnosztikus hatékonyságát, ez a módszer rendkívül érzékeny a focalis corticalis dysplasia (FCD) 1-es típusának felderítésére léziót nem kimutató MR felvétel esetén.

Ictalis SPECT vizsgálat során a megnövekedett agyi vérátáramlás rögzíthető a rohamok alatt. Elvégzése hasznos lehet olyan esetekben, ahol a noninvazív standard vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak.

Amennyiben ezen diagnosztikus modalitások sem vezetnek kongruens eredményhez az epileptogén lézió lokalizációját tekintve, akkor az invazív kivizsgálás tervezése a következő lépés.

Intracranialis, azaz invazív electrocorticográfia (általában subduralis grid vagy strip (felszíni epileptogén zóna kimutatására) alkalmazásával) illetve SEEG alkalmazása (mélyebben elhelyezkedő epileptogén lézió gyanújakor – pl-insula) akkor indokolt, ha alapos gyanú áll fenn arra vonatkozóan, hogy az epileptogén zóna körülírt, potenciálisan műthető, de a skalp EEG-vel nem lehet elegendő támpontot nyerni a műtét biztonságos megtervezéséhez, illetve az epileptogén zóna behatárolásához.

Invazív kivizsgálásra gyakrabban kerül sor extramesiotemporális, elokvens kortex közelében elhelyezkedő lézió, illetve non-lézionális epilepszia kivizsgálásakor.

A neuropszichológiai tesztek és a funkcionális lokalizációs módszerek a tervezett sebészeti beavatkozás biztonságosságának megállapításában segíthetnek, így a preoperatív kivizsgálás elengedhetetlen részét képezik.

3.5. Neuropszichológiai tesztek szerepe

A neuropszichológiai tesztek epilepsiában döntően verbális vagy non-verbális tanulási és memória zavarok feltérképezésére alkalmazhatók. A preoperatív kivizsgálás fontos

részét képezik, mivel segítségükkel megbecsülhető a kognitív rezerv, illetve a rezektív műtét után várható kognitív funkciócsökkenés. A neuropszichológiai teszteknek legnagyobb diagnosztikus értéke a temporális lebeny epilepszia esetén van.

3.6. Társuló pszichiátriai megbetegedés

Komorbid pszichiátriai megbetegedés, mint például a depresszió vagy szorongásos szindrómák gyakran társulnak a gyógyszerrezisztens epilepsziához, és kedvezőtlenebb posztoperatív kimenetelt eredményezhetnek. A pszichiátriai betegség jelenléte azonban nem zárja ki eleve a műtéti beavatkozást, de a pszihoszociális állapot felmérése ajánlott a potenciális posztoperatív komplikációk csökkentése érdekében [20].

3.7. MR vizsgálat epilepszia esetén

Minden preoperatív epilepsziakivizsgáláson áteső betegnél epilepszia protokoll szerinti nagyfelbontású MR készítése ajánlott különböző a hippocampus és a szürke-fehérállomány-junctio vizualizálására kifejlesztett szekvenciák alkalmazásával.

4. Az epilepsziasebészet lehetőségei

A sebészeti beavatkozásokat alapvetően 3 fő csoportra oszthatjuk:

1. Rezektív eljárások:

- a, Az epileptogén zóna rezekciója, például anterior temporális lobektómia, amygdalo-hippocampectómia, neokortikális rezekció
- b, Lézionektómia, topektómia, lobektómia

2. Diszkonnectív eljárások:

Az elokvens areát is magába foglaló epileptogén zóna, illetve generalizált epilepsziászindrómák esetén alkalmazzák, ha a két hemispherium közötti kapcsolat megszakítása a cél.

Ide tartozik a callosotomia, anatómiai vagy funkcionális hemispherektomia, hemispherotomia többszörös subpialis bemetszés (multiple subpial transection, Morrell-féle bemetszés).

3. Neurostimulációs eljárások:

Vagus ideg stimuláció (Vagus Nerve Stimulation, VNS)

Mély agyi stimuláció (Deep Brain Stimulation, DBS)

Transzkraniális mágneses stimuláció (TMS)

Nervus trigeminus stimuláció (TNS)

4.1. Rezektív eljárások

A fokális kortikális rezekció ajánlott beavatkozás azon gyógyszerrezisztens fokális epilepsziás betegeknél, akiknél az epileptogén zóna jól körülhatárolható, és eltávolítása várhatóan nem jár megterhelő neurológiai és kognitív funkciócsökkenéssel.

Felnőttek esetén a fokális kortikális rezekcióra alkalmas pácienseket 3 fő csoportra oszthatjuk.

1. Temporális epileptogén zóna rezekciója: a lézionális epilepsziások 80% -nál az epileptogén zóna a temporális lebenyben helyezkedik el, és hippocampus sclerosis talaján alakul ki. A temporális lebeny epilepsziák többsége a temporális lebeny mesialis struktúráit érinti-az epileptogén fókusz az amygdalában és a hippocampusban található leggyakrabban.

Ez a betegcsoport kezelhető legsikeresebben elülső temporális lebeny rezekcióval. Több megfigyeléses vizsgálat és egy randomizált tanulmány is alátámasztotta a sebészeti beavatkozás elsőbbségét az AE terápiával szemben AE rezisztens temporális lebeny epilepsziások esetén [21].

2. Lézionális epilepsziások egyéb etiológiával- akiknél strukturális patológia áll a háttérben, mint például low-grade gliális tumor, kavernózus érmalformáció vagy kortikális fejlődési rendellenesség-malformation of cortical development (MCD) –számottevő kockázatot jelent antiepileptikum rezisztencia kialakulására nézve. A postoperatív kimenetelben is jelentős különbségeket találhatunk az adott háttérben álló patológia függvényében, például a posztoperatív kimenetel jellemzően kedvezőtlenebb fokális kortikális displázia, és egyéb MCD-k esetén, és kedvezőbb a low grade gliális tumorok, kavernoma esetén.

3. A negatív (non-lézionális) MR felvétellel rendelkező gyógyszerrezisztens fokális epilepsziások kezelése jelenti a legnagyobb szakmai kihívást, de megfelelő indikáció esetén az operatív beavatkozás itt is sikeres lehet. Ez esetben elengedhetetlen az epileptogén zóna intrakraniális invazív EEG-monitorizálással történő felderítése is és a funkcionális és metabolikus képalkotó vizsgálatok elvégzése.

A bilaterális vagy multifocalis rohamindulású epilepsziás rohamoktól szenvedő pácienseknél, jelentős pszichiátriai komorbiditás vagy generalizált epilepszia szindróma esetén, illetve abban az esetben, ha az epileptogén zóna elokvens areát érint, fokális kortikális rezekció nem végezhető.

Sebészeti technikák:

Anterior temporális lebeny rezekció: a leggyakrabban alkalmazott rezektív eljárás mesialis temporalis epilepszia esetén. Sebészeti technika: az elülső temporális pólus, a hippocampus és az amygdala egészének vagy egy részének rezekciója. Egyes centrumokban a gyrus temporalis superior megkímélik [22]. A temporális pólus rezekciójának hátsó határa pontosan meghatározott, a radiatio optica - Meyer féle hurok - sérülésének elkerülése érdekében. A rezekció mértékének meghatározása két módon történhet.

1. Megállapítható egyénre szabottan, az adott páciens egyéni patofiziológiájának megfelelően. A neokortikális temporális epilepszia esetén a rezekciós határ megállapítása, az epileptogén zóna határának feltérképezése a preoperatív kivizsgálás részeként, subduralis gridek, stripek vagy mélyelektrodák beültetésével történik. Medialis temporális rohamkezdés esetén intraoperatív technikák alkalmazása jön szóba egyes esetekben. Ezen technikák alkalmazásakor az interictalis aktivitás alapján következtethetünk az epileptogén zóna határaiára, a szükséges rezekció mértékére.

2. A másik lehetőség az anatómiailag standardizált rezekciós határok követése: domináns lebeny oldalán a rezekció ajánlott hátsó határa a gyrus temporális medius mentén mérve 4-4,5 cm-re, a subdomináns lebeny esetén 5-5,5 cm-re esik a temporális pólustól [23]. A rezekálendő agyállomány a temporális medialis és laterális struktúrákat is tartalmazza ezen határokon belül, domináns oldali rezekció esetén a gyrus frontalis superior megkímélésével.

A biztonságos, beszédközpontot nem sértő rezekció határa azonban egyénenként változó, teljes biztonsággal csak az intraoperatív térképezés/mapping segítségével állapítható meg. A rezekció subpialisan végzendő az arteria cerebri media ágainak megkímélése érdekében. Az utóbbi időben azon anatómiailag standardizált operációkat, amelyek a medialis temporális struktúrák rezekcióját is magukba foglalják, széles körben alkalmazták Niemeyer és különösen Wieser és Yasargil tanulmányai alapján [24-25]. Ezeket az operációs technikákat gyakran az amygdalohippocampectomiák közé sorolják. A medialis temporális struktúrák megközelítésére többféle technika alkalmazható. Megközelíthetők a superior temporális gyruson át a temporális cortex 3 cm-ének rezekciója után, a gyrus temporális medialison keresztül, vagy a basalis temporális cortex útján [26]. A medialis struktúrák rezekciójának mértéke is különböző, egyes technikákkal a teljes formatio hippocampalis (hippocampus és a gyrus parahippocampalis) eltávolítható, többfajta lehetőség van azonban a medialis temporális struktúrák részleges rezekciójára is, a pedunculusig vagy a cisterna collicularisig. Az amygdala rezekciójának mértéke is változhat, kedvező kimeneteli eredményekről számoltak be a hippocampus rezekciója melletti amygdala teljes megőrzésével járó sebészeti beavatkozások esetén, illetve az amygdala és a szomszédos extrahippocampalis struktúrák eltávolításával viszont a hippocampus megőrzésével járó műtétek esetén is.

Jelenleg nem áll rendelkezésre meggyőző evidencia, mely bármelyik beavatkozás előnyét bizonyítaná a többivel szemben.

A mesialis temporalis rezekciók mortalitása alacsony, kevesebb mint 0,5%. A neurológiai komplikációk – mint például szenzoros deficit vagy agyidegbénulások 0,4-4 %-ban fordulnak elő [27].

A neokortikális nem lézionális epilepsziások esetén alkalmazott sebészeti technikák közé tartozik a topectómia – a kéreg eltávolítása a kéreg alatti fehérállomány megkímélésével -illetve a lobáris és multilobáris kortikális rezekciók. A rohammentesség aránya ezen beavatkozások után 30-40%-ra tehető, többnyire egy centrumos retrospektív tanulmányok alapján [28]. Az extratemporalis MR negatív epilepsziások posztoperatív eredményei még a neokortikális epilepsziáknál is kevésbé kedvezőek [29-30].

4.2. Diszkonnectív eljárások

A diszkonnectív eljárásokat leggyakrabban gyermekek esetén alkalmazzák. Sebészeti beavatkozás jön szóba gyermekeknél tartósan fennálló, gyakori rohamok esetén, melyek negatív hatással vannak az életvitelükre, kognitív és pszichoszociális fejlődésükre [31]. Megfigyelésen alapuló adatok (nem randomizált kontrollált vizsgálatok) szerint a sikeres, korai sebészeti beavatkozás a kognitív funkciók fejlődését vonhatja maga után [32].

4.2.1. Corpus callosotomia, kérgestest átmetszés

Először 1939-ben alkalmazták a bilaterális epileptiform aktivitás, és rapid bilaterális motoros tünetek megszüntetésére azon betegek esetén, akiknél a rohamok indulása az egyik féltekéhez volt kapcsolható [33].

Sebészeti technika: a corpus callosum rostjainak sebészi átmetszése. A beavatkozás lényege a rohamok egyik féltekéről másikkra való terjedésének megakadályozása. Első lépésként a kérgestest elülső kétharmadának rostjait választják szét, a callosotómia további kiterjesztése teljes callosotómiává csak perzisztáló rohamok esetén ajánlott. Főként az atóniás rohamok esetén igazoltan hatásos beavatkozás. Az atóniás rohamok leggyakrabban epilepsziás enkefalopátiák esetén lépnek fel-mint például Lennox-Gastaut szindróma esetén [34]. Több beszámoló alapján jelentős rohamszámredukció lehetséges generalizált tónusos

klónusos rohamok esetén is, és a viselkedés, IQ, és általános életminőség javulása is várható [34-35].

A callosotomia a 90-es évek elején gyakran alkalmazott eljárásnak számított, viszont a ketogén diéta, új gyógyszerek és a VNS bevezetése a Lennox-Gastaut szindrómás betegek esetén ezen műtéti technika háttérbe szorulását eredményezte, és jelenleg a ritkán választott műtétek közé tartozik.

4.2.2. Hemispherectomy

Csak akkor indikálható, ha kevésbé radikális rezekció nem lehetséges. Általában csak súlyos hemiparézissel rendelkező gyerekeknél (maradék kézfunkció nélkül) alkalmazzák. Hemispherectomy: indikált az egyik hemispheriumot diffúzan érintő kórkép esetén, főleg gyermekek esetén alkalmazott eljárás. Leggyakoribb okai a perinatalis stroke következtében létrejött enkefalomalácia, hemimegalenkefalopátia, multilobáris kortikális diszplázia, Rasmussen enkefalitis, Sturge-Weber szindróma. A hemispherectómián átesett páciensek esetében kedvező kimenetel várható, a betegek kétharmada rohammentessé válik 5 éves követés során a tanulmányok alapján [36-39]. A kedvezőtlen rohamkimenetel prediktorai a hemimegalenkefalopátia [40-41] bilaterális FDG-PET elváltozások [42], bilaterális MR lézió [43], hosszabb epilepszia fennállás a sebészeti beavatkozás előtt [44], és korai posztoperatív rohamok [45]. Ezek közül az epilepszia fennállásának idejét kiemelten fontos prediktornak tartják, a minél korábbi sebészeti beavatkozás jár kedvező kimenetellel. A motoros és kognitív funkciók kimenetele a műtét után kevésbé tanulmányozott területek. A legtöbb páciensnek közepes vagy súlyos hemiparesise van már a sebészeti beavatkozás előtt is, és a további műtét utáni motoros károsodások kockázata általában csekély. A posztoperatív kognitív funkciók fejlődése terén a legtöbb tanulmány alapján szerény eredmények várhatók, a súlyos megelőző agyi károsodás miatt, amely a nem operált féltekét is magába foglalja [39, 43-44]. Ahogy a rohamállapot tekintetében is, a motoros és kognitív kimenetel is annál kedvezőbb, minél kevesebb ideje áll fenn az epilepszia a sebészeti beavatkozást megelőzően [38, 45].

Sebészi technikák:

Anatómiai hemispherectomia: az egyik hemispherium teljes eltávolítása, a mesialis temporalis struktúrákat is beleértve. Jelenleg alkalmazását kerülik, mivel potenciálisan fatális komplikáció- cerebralis hemosiderosis- léphet fel. Ez vezetett a **funkcionális hemispherectomia** kifejlesztéséhez, ami szintén a teljes beteg hemispherium diszkonnekciójával jár, de az agyszövet csupán limitált rezekciójával, a frontális és occipitális lebenyek eltávolítása nélkül.

Hemispherotomia-alternatív, sebészileg szintén kevésbé agresszív megoldás, amely a funkcionális hemispherectómiához hasonló hatékonysággal rendelkezik.

A kortex alámetszése egy teljes hemispherium alatt, a törzsdúcok megkímélésével, hasonló posztoperatív eredményekkel jár, mint a hemispherectómia de alkalmazása során kevesebb komplikáció lép fel. Kiválóan hatásos lehet az egyik hemispheriumot érintő szindrómák például hemimegalenkefalopátia, Sturge-Weber szindróma, Rasmussen-kór esetén.

A hemispherectómián átesett betegek 43-79%-ánál várható rohammentesség [46].

A legjobb kimenetellel a Rasmussen encephalitis és a Sturge-Weber szindróma esetén számolhatunk, míg a kortikális diszplázia kevésbé kedvező posztoperatív eredményekkel jár.

A beavatkozás után a mortalitás a műtét alatti vérzés következménye, 1-5%-ban fordul elő. [46].

Várható neurológiai deficitok posztoperatív: afázia és a hemiparesis exacerbációja, szenzoros deficitekkel.

Lézeres hemispherotomia, diszkonnectív eljárások:

A hemispherotomia egyik úttörő, minimálinvazív eljárási formája a lézeres hemispherotomia. Esettanulmányok, illetve egy egycentrumos tanulmány számolt be az MR vezérelt lézer interstitialis termális terápia alkalmazásának eredményeiről [47].

4.2.3. Poszterior diszkonnekció

Refrakter unilaterális hátsó kvadráns epilepszia esetén alkalmazható temporo-parieto-occipitális vagy parieto-occipitális diszkonnectív eljárás, mely a motoros kortext megkíméli, így a motoros funkciók károsodása elkerülhető. Ezt támasztotta alá egy 12 gyermeket vizsgáló tanulmány [48]. A gyerekek temporo-parieto-occipitális és parieto-occipitális diszkonnectív műtéten estek át, és 34,5 hónappal a műtét után 9 közülük (75%) az Engel klasszifikáció [49] alapján Engel I., 2 beteg Engel II., és 1 beteg Engel III. csoportba került. Minden páciensnél hemianopia lépett fel, és magasabb IQ-val rendelkeztek 3 hónappal a műtét után.

Ez a retrospektív és kis esetszámú tanulmány biztonságos és hatékony motoros kortextet kímélő eljárásnak találta a poszterior diszkonnekciókat unilaterális posterior kvadráns epilepszia esetén. A beavatkozás a nagyobb elemszámú tanulmányok [50] alapján tekinthető igazoltan hatékony eljárásnak.

4.2.4. Multiple subpial transection (Többszörös subpialis bemetszés)

Ez a sebészeti eljárás akkor alkalmazható, mikor az epileptogén zóna valamely elokvens areában helyezkedik el, és ezért rezekciója nem lehetséges. Az eljárás alapja az a feltételezés, hogy a horizontálisan futó kortikális összeköttetések átmetszése a vertikális lefutású rostok megőrzése mellett csökkenti a rohamok kortikális terjedését funkcionális kortikális deficittek fellépése nélkül.

Sebészeti technika: vertikális bemetszéseket ejtenek a szürkeállományban 4 mm-es közönként, ezzel mérsékelve az epileptogén aktivitást az elokvens areában, és csökkentve a rohamok továbbterjedését.

Az eljárás palliatív beavatkozásként értékelhető, de pár tanulmány kedvező eredményekről számolt be [51-52]. Néhány centrumban alkalmazott beavatkozás, ezen centrumok jelentős rohamszámredukcióról számoltak be járulékos rezektív eljárások után vagy azok nélkül is többszörös subpialis bemetszést alkalmazva.

Kísérletes eljárás:

A sugáresebészet gamma kés segítségével a kísérleti eljárások közé tartozó modalitás, mely fokális intractibilis epilepsziák esetén alkalmazható, ha az epileptogén zóna az elokvens areában, vagy sebészileg nehezen/nem megközelíthető területen helyezkedik el, illetve mikor a nyílt műtét nagyon magas kockázattal járna-például a primér motoros kéreg, insula, hypothalamus, agytörzs érintettsége esetén [53].

A legtöbb tapasztalat a gamma késsel történő beavatkozásokról a fokális lézionális epilepsziák esetében áll rendelkezésünkre arteriovenózus malformációk és cavernomák, tumorok esetén [54, 55-58]. Gamma kés szintén eredményesnek bizonyult hippocampális sclerosis és hamartomák esetében is [59-60], bár a rohamokra kifejtett hatása később mutatkozott, és előre nem meghatározható komplikációk léptek fel, ezért további hosszútávú megfigyelések szükségesek a biztonságossága és megbízhatósága alátámasztására.

5. Neuromodulációs eljárások:

5.1. Vagus ideg stimulacio-Vagus nerve stimulation-VNS

VNS indikálható azon páciensek számára, akik rezektív epilepsziasebészeti beavatkozásra nem alkalmasak, vagy akiknek a rohamai tartósan fennállnak a rezektív epilepsziasebészeti beavatkozás után is [61-64].

A VNS hatásos, biztonságos kezelési módnak bizonyult hosszú ideje fennálló, refrakter parciális kezdetű rohamok esetében.

A Food and Drug Administration (FDA) 1997-ben jegyezte be a VNS-t az epilepszia kiegészítő kezelési lehetőségei közé. Az ajánlás szerint a VNS azon felnőttek, illetve 12 év feletti serdülők esetében alkalmazható, akiknél a parciális kezdetű rohamok gyógyszeres terápiája során antiepileptikumrezisztencia lépett fel.

Az európai ajánlás szerint a VNS alkalmazható kiegészítő kezelésként bármely életkorban azon betegek esetében, akiknél dominánsan parciális rohamok fordulnak elő, másodlagos generalizációval vagy anélkül, illetve akiknek antiepileptikum rezisztens generalizált epilepsziája van.

Mechanismus: A vagus ideg 20% -ban efferens és 80% -ban afferens rostokból áll [65]. A vagus ideg elektromos stimulációja során az alkalmazott stimulus 80% -a az agytörzsbe vezetődik vissza, ahonnan a vagus ideg ered. Az elektromos stimulus a vagus ideg axonjait ingerli, amelyek sejttestjei a ganglion nodosumban és jugulareban helyezkednek el, és bilaterálsan szinaptizálnak az agytörzs nucleus tractus solitarijával (NTS).

A NTS-ből afferens vagus rostok projiciálnak többek között a pontin és a mesencephalicus nucleusokhoz, cerebellumhoz, thalamushoz, és a cortexhez. Az elektromos impulzusok unilaterális alkalmazása esetén, az impulzus mindkét féltékére eljut, ahol az említett agyi régiók működését befolyásolja. Egy a nucleus parabrachialisban áthaladó vagus eredetű információt szállító idegpálya különös jelentőséggel bír a VNS terápiás hatásában. Ez a vagus pálya az előagyhoz ascendál [66] és a ventroposterior parvocellularis thalamus nucleushoz szállít visceralis eredetű sensatiókat, ami aztán az insularis cortexhez projiciál [67].

A nucleus parabrachialis más thalamicus magokhoz, illetve az amygdalához, és a basalis előagyhoz is projiciál. Ezen vagus projekciók olyan agyi területekhez adnak rostokat, amik gyakran felelősek a rohamok kialakulásáért. A VNS hatásosságát tehát egyrészt ezen

rohamokat indító agyterületekkel való kapcsolatokat biztosítják. A VNS hatásához a locus coeruleus is hozzájárul a NTS-ből kapott afferenciáció révén [68-69]. A vagus efferens rostjai a vagus dorsalis (visceromotoros) magjából és a nucleus ambiguusból (somatomotoros mag) erednek, és felelnek a szív, hangszalagok, laryngealis és pharyngealis izmok beidegzéséért, továbbá a hasi zsigerek paraszimpatikus beidegzéséért [65]. Mivel a jobb vagus nagyobb szerepet játszik a pitvarok beidegzésében, mint a bal vagus ideg, elektromos stimulációra a bal vagus ideg alkalmas, ezzel biztosítható a VNS szívre gyakorolt mellékhatásainak elkerülése [70]. Bár egyes esettanulmányok alapján biztonságosnak tekinthető a jobb vagus ideg stimuláció is és állatkísérletekben az alap kutatások alapján a jobb VNS ugyanolyan hatásosnak bizonyult, mint a bal, a klinikai gyakorlatban a bal VNS terjedt el [71-72].

A VNS a kardialis pacemakerekhez hasonló felépítésű műszer. A stimuláló vezetők a carotis hüvely megnyitásával a vagus ideg köré kerülnek behelyezésre, és egy infraclavicularis subcutan programozható pacemakerhez vannak kapcsolva.

A VNS pacemaker elemének lemerülése a rohamok számának, súlyosságának fokozódásával, vielkedésváltozással járhat [73-74], ennek elkerülése érdekében elektív műtétként végzendő az implantálható pulzusgenerátor cseréje.

Magas vagy alacsony stimulációs frekvencia előnyös?

Az első VNS –sel foglalkozó esettanulmány 1990-ben jelent meg [75]. Ezt két kulcsfontosságú vizsgálat követte, melynek résztvevői 12 év feletti, fokális epilepsziás antiepileptikum rezisztens páciensek voltak, akiknek legalább 6 rohamuk fordult elő havonta. Az egyik az E03 study volt melyben döntően fokális epilepsziás páciensek vettek részt [76-79], a másik az E05 study, melyben komplex parciális rohamokkal és szekunder generalizációval rendelkező betegeket vizsgáltak [80].

Ezen multicentrikus, randomizált vizsgálatok két különböző VNS stimulációs protokollt hasonlítottak össze: magas (30 Hz) és alacsony (1Hz) stimulációs frekvenciájút. Mindkét tanulmány esetén a magas stimulációs frekvenciájú protokoll esetén érték el jobb eredményeket.

Az E03 study-esetén az átlagos rohamszámredukció 24,5% volt a magas frekvenciás stimuláció esetén, míg 6,1% az alacsony frekvenciájúaknál, az E05 study-nál 28%-os átlagos rohamszámredukciót értek el a magas frekvenciás stimuláció esetén, míg az alacsony frekvenciás stimulációnál ez 15%-nak adódott.

További evidenciák

Egy harmadik tanulmány a PULSE trial volt, mely refrakter fokális epilepsziás felnőtteket vizsgált. A randomizált tanulmány a résztvevőket két csoportba osztotta, az egyik csoport a VNS + Best medical practice- (BMP) tehát VNS + a lehető legjobb gyógyszeres terápiában részesült, a másik csoportot kizárólag antiepileptikumokkal kezelték-(best medical practice- BMP) [81]. Lényeges csoportok közti különbséget találtak a VNS+ BMP javára az életminőség és rohamszám tekintetében. Klinikai esettanulmányok alapján a VNS generalizált epilepszia szindrómák esetén is hatásos kezelési mód lehet [82-86].

Viszonylag sok adat és klinikai tapasztalat gyűlt össze a Lennox Gastaut szindróma VNS kezelésével kapcsolatban, mivel Lennox Gastaut szindróma esetén gyakran lép fel antiepileptikum rezisztencia, és a sebészeti kezelési lehetőségek is korlátozottak [87-97]. A VNS terápia különösen hatékonynak bizonyult az epilepsziás betegek ezen csoportjában, több mint 50% -os rohamszámredukciót, rövidebb rohamokat, és csökkent antiepileptikum igényt eredményezett [98].

Más refrakter gyermekkori epilepszia szindrómák esetében is kedvező terápiás hatást regisztráltak egyes esettanulmányok-epilepsziás encephalopathiak (Landau-Kleffner szindróma, Dravet szindróma), sclerosis tuberosa és típusos absence epilepszia esetén [83-84, 87,99-103].

A VNS korábbi, rohammentességet nem eredményező sebészeti beavatkozás után is rohamszámredukciót érhet el, sikeresen alkalmazható [60, 87, 98, 104-105].

A szükség esetén történő -on demand- stimuláció a krónikus stimuláció mellett a VNS hatékonyságát növeli az aurákat tapasztaló páciensek esetén a rohamok csendesítésével, illetve megszakításával [106].

Két esettanulmányban felnőttek és gyermekek esetén is leírták a VNS hatékonyságát antiepileptikumrezisztens status epilepticus esetén [107-108].

A VNS-el kezelt páciensek elsődlegesen az antiepileptikumok dózisének csökkentéséből profitálhatnak.

A legtöbb beteg életminősége javul a kezelés hatására [109-113], és a rohamszámredukciótól függetlenül is a VNS a hangulatra, éberségre és a kognitív funkciókra is kedvező hatást gyakorolhat. Habár inkonzulzív evidenciákkal rendelkezünk a VNS antidepresszív hatásával kapcsolatban [114-116], a VNS esetleges hangulatjavító és antidepresszív hatása is pozitívan befolyásolhatja a betegek közérzetét. A VNS javítja a napközbeni éberséget, vigilanciát és csökkenti a nappali aluszékonyságot [110, 117-118]. Fokozott éberség a rohamszám csökkenése nélkül is megfigyelhető volt [119]. Egyes éberséget stimuláló agytörzsi centrumok, mint a nucleus parabrachialis, a locus ceruleus

vagus ideg magjainak központi kapcsolatain keresztül történő elektromos ingerlése lehet a magyarázata e jelenségnek.

A legtöbb esetben a betegnek folytatnia kell az antiepileptikum szedést [120], viszont a páciensek egy része esetén egy vagy több antiepileptikum dózisének csökkentése, vagy akár elhagyása lehetséges, néhány esetben pedig az antiepileptikum elhagyásával VNS kezelés mellett rohammentességet értek el [83, 121]. Nagyobb tanulmányosorozatok arra utalnak, hogy a betegek ugyanannyiféle antiepileptikumot szednek VNS mellett is, mint azelőtt, ezen tanulmányok azonban nem foglalkoztak a szedett antiepileptikumok dózisének vizsgálatával.

VNS mellékhatásai, biztonságossága

Biztonságos és jól tolerálható terápiás modalitások közé tartozik a VNS.

A stimuláció során a betegek kis részében lépnek fel enyhe és közepes súlyosságú mellékhatások, -mint például a hang megváltozása, rekedtség, torokfájás, köhögés, zsibbadás, izomfájdalom, légszomj. Súlyos mellékhatások, például infekció-gyermekeknél gyakoribb-, arythmiák, aspiráció ritkán fordulnak elő.

2011.októberében új guideline született a VNS-el rendelkező betegek 3 Teslas MR vizsgálatának protokolljáról. A protokollok betartása mellett a VNS-sel rendelkező betegekről biztonsággal készíthető MR felvétel.

5.2. A mély agyi stimuláció - Deep Brain Stimulation (DBS) - szerepe az epilepszia kezelésében

A mély agyi stimuláció ígéretes új terápiás lehetőség az idegrendszeri betegségek kezelésében. Egyre több véletlen besorolásos-(randomizált), többcentrumos nemzetközi vizsgálat támasztja alá hatékonyságát neurológiai kórképekben, ennek megfelelően indikációs területe folyamatosan bővül. A Parkinson kór, esszenciális tremor és dyskinesziák kezelése mellett egyes pszichiátriai (obszesszív kompulzív betegség, terápia rezisztens depresszió) és epilepsziás -antiepileptikum-rezisztens – betegek esetén is indikálható kezelési eljárás.

A mély agyi stimuláció azon felnőtt, megfelelő intellektusú antiepileptikum rezisztens betegek esetén jön szóba, akiknél az epilepsziás fókusz eltávolítása rezektív operációs technikákkal nem lehetséges (vagy sikertelennek bizonyult), és a további gyógyszeres kezeléstől sem várható eredmény.

Epilepszia esetén fontos olyan agyi struktúrák azonosítása, melyek ingerlése az epilepsziás rohamokat gátolhatja. Az utóbbi években több kísérlet is folyt ilyen agyi

struktúrák feltérképezésére. Adrian Upton 1985- ben az anterior thalamusmag mélyagyi stimulációját indítványozta [122]. Francisco Velasco 1987-ben a thalamus centromedian nucleusának stimulációját mutatta be, ajánlva alkalmazását a Lennox-Gastaut szindróma és multifocalis epilepsia esetén [123]. Egy 2013-ban megjelent kétcentrumos, kontrollált tanulmány szintén a bilaterális centromedian thalamicus nucleus (CMN) DBS hatékonyságát támasztotta alá refrakter generalizált epilepsziás szindrómák esetén [124]. Mind a hat generalizált epilepsziás betegnél jelentős, > 50% -os rohamgyakoriság-csökkenést értek el. Egy további 13 Lennox-Gastaut szindrómás beteg CMN stimulációját követő tanulmány is a DBS hatékonyságát igazolta súlyos Lennox-Gastaut szindrómában [125]. A thalamus centromedian magjának stimulációja tónusos klónusos rohamok esetén lehet hatásos, míg a hippocampus stimulációja parciális rohamoknál [126]. Mások különböző egyéb célpontokat javasoltak, mint például a subthalamikus nucleus, nucleus caudatus, mamillothalamikus pálya. A subthalamikus mag és az amygdalohippocampus stimulációjával elért eredmények tisztázása érdekében jelenleg is véletlen besorolásos vizsgálatok zajlanak [127-128].

Eddig egyedül a bilaterális nucleus anterior thalami krónikus stimulációjáról áll elegendő adat rendelkezésre a 2010-ben publikált SANTE tanulmány [129] óta arra, hogy az európai hatóságok igazolt terápiás eljárásnak tekintsék. Az anterior thalamus mag krónikus stimulációja gyógyszerrezisztens epilepszia esetén tehát Európában törzskönyvezett terápiás lehetőség. Az áttörést hozó tanulmány alapja 110 beteg véletlen besorolásos vizsgálata volt 2 éves megfigyelési idővel. A kétéves kontroll során a betegek 54% -nál találtak jelentős, több mint 50% -os rohamszámcsökkenést, többségük életminőség-javulást és rohamok súlyosságának mérséklődését is tapasztalta. A betegek 12%-ánál rohammentesség igazolódott két év után. Ezen eredmények alapján az anterior thalamus mag krónikus stimulációjával elért hatás valamivel meghaladja az új típusú antiepileptikumokét, de jelentősen elmarad a rezektív műtétek után várható 60-90% -os rohammentességi esélytől. Ennek megfelelően a rezektív eljárások után másodlagosan választandó eljárás. Mivel a SANTE tanulmányba való bekerülés feltételei a minimum 70 -es IQ, parciálisan induló rohamok, és a pseudorohamok hiánya voltak, az anterior thalamusmag stimulációja ezen feltételeknek megfelelő betegek esetén alkalmazható rutinszerűen.

Az anterior thalamusmag hosszútávú stimulációjának hatásosságát és biztonságosságát egy további 2015-ben megjelent tanulmány is alátámasztotta [130]. A tanulmány a 13 hónapja beültetett mélyagyi stimulátorok hatásosságát követte értékelve az 5 évvel a beültetés utáni rohamállapotot, illetve szövődményeket. Az 5 éves kontrollvizsgálat során a betegek 69%-nál

igazolódott rohamszámredukció, illetve a betegek 15%-a vált rohammentessé legalább 6 hónap időtartamra.

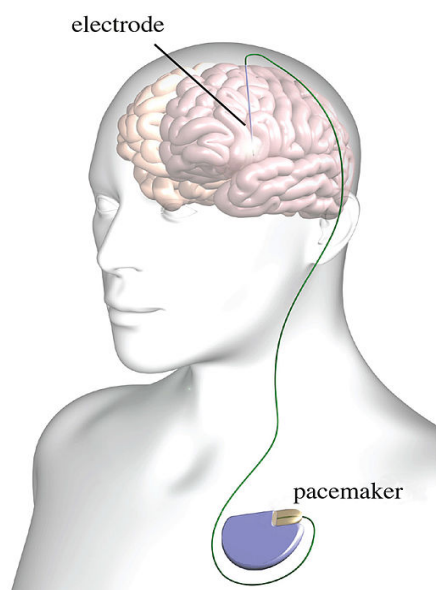
Egy további 2021-ben megjelent tanulmány a SANTE betegeinek 10 éves utánkövetésének eredményeit közölte [131]. A tanulmány alapján a DBS hosszútávú alkalmazása során a fokális rohamok secunder bilaterális tónusos-klónusos generalizálódása 71 %-al csökkent, ami a SUDEP kockázatát is csökkentheti.

A thalamus anterior magjának stimulációja tehát hosszú távon is hatásosnak és biztonságosnak bizonyult [132-133].

Az anterior thalamusmag stimulációjával a DBS a limbikus rendszer egyik központi magjának állandó zavarásával, funkcionális neuromoduláció útján fejt ki hatását. A Papez gyűrű részét képező nucleus anterior thalamin keresztül serkentés és gátlás egyvelegére építve gátolhatja a limbikus rohamok kialakulását [134]. Arra vonatkozóan nem áll rendelkezésünkre jelenleg megbízható adat, hogy a temporomedialis vagy limbikus epilepszián kívül más epilepsziás betegek is profitálhatnak az anterior thalamusmag stimulációjának alkalmazásával.

Az US-Food and Drug Administration 2018-ban hagyta jóvá az eljárás alkalmazását, adjunktív terápiás lehetőségként a parciális rohamokat elszenvedő, 3 vagy több antiepileptikumra rezisztens epilepsziás betegek esetén.

A beavatkozás szövődményrátája alacsony, az IPG helyi irritációja, illetve az elektródák elmozdulása vezethet potenciálisan az eszköz eltávolításához, ez azonban ritkán fordul elő. A 2. ábra a DBS felépítését mutatja be.



2. Ábra:

DBS felépítése:

1. Elektróda: az anterior thalamusmagba kerül beültetésre sztereotaxiás tervezés során. A stimulációs paraméterek igen változatosak lehetnek a négy-pólusú elektródák alkalmazásával.
2. Impulzusgenerátor (pacemaker): a subcaliculusi árokba kerül beültetésre. Akkumulátora 2-5 évente kimerül, és cserélni kell.
3. Összekötő kábel: megteremtí meg a kapcsolatot az impulzusgenerátor és az elektródák között.

5.3. Reszponzív (zárt-hurkú) kortikális stimuláció

A rezponzív kortikális stimuláció egy szintén a gyógyszerrezisztens fokális epilepsziások esetén alkalmazható eljárás, alkalmazása akkor indikált, ha a jelentősen nagyobb valószínűséggel rohammentességet eredményező rezektív sebészeti beavatkozás nem lehetséges (például, ha az epilepsziás fókuszt elokvens kortextet érint vagy multifokális epilepszia esetén).

A rezponzív stimuláció (RNS) egy a rohamészleléshez kapcsolt zárt-rendszerű (closed-loop) stimuláció elvén működő terápiás lehetőség [135-138].

Az RNS-Rendszer működése 3 fő elven alapszik:

- az rohamindítási zóna agyi elektromos aktivitásának folyamatos monitorozása
- a rohamindulásra utaló elektromos aktivitás észlelése
- rohamok kezdetének észlelése esetén millisekundum gyorsasággal válaszként a rohamaktivitásra elektromos stimulációs impulzusok leadása, mellyel a roham kifejlődése megakadályozható

Az open-label-vizsgálatok a rezponzív kortikális stimuláció hatásosságát igazolták- a rohamszám jelentős csökkenése, a rohamok rövidülése, illetve a rohamintenzitás csökkenése volt megfigyelhető [139]. Egy 191 antiepileptikum rezisztens epilepsziás beteget vizsgáló randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban a betegeket két csoportra osztották. Egy 'sham' csoportra- ebben a csoportban rohamdetektálást nem követte stimuláció-, és egy aktív csoportra- ebben a csoportban a roham detektálására válaszoló-rezponzív stimulációt alkalmaztak [140-141]. A 12 hét kísérleti időszak után az aktív stimulációs csoportban nagyobb mértékű rohamszámcsökkenést figyeltek meg, mint a stimuláció nélküli csoportban (37.9% versus 17.3%), de a $\geq 50\%$ -os rohamszámcsökkenést elérők aránya a 2 csoport között nem különbözött szignifikáns mértékben (29% versus 27%; OR 1.1, 95% CI 0.6-2.1).

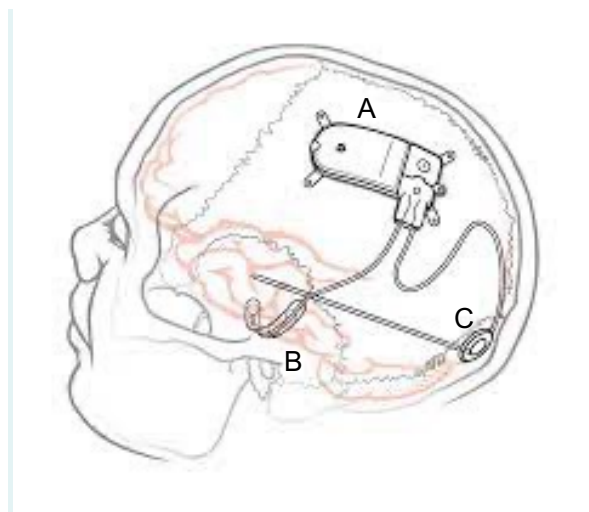
A beavatkozás biztonságosnak bizonyult, mindkét csoport az életminőség kismértékű javulását tapasztalta. A kedélyállapot negatív irányú változása vagy a kognitív funkciók csökkenése nem volt megfigyelhető.

Az elektródaimplantáció során 9 páciens esetén (5%) intrakraniális vérzés, 7 páciens esetén súlyos intrakraniális vérzés lépett fel a beavatkozás komplikációjaként, az eseteknek nem lettek azonban hosszútávú neurológiai következményei. Ezen eredmények alapján vált az eljárás 2013-ban az amerikai Food and Drug Administration (FDA) által elismert terápiás lehetőséggé a gyógyszerrezisztens 18. életévüket betöltött epilepsziásoknál.

A VNS-és DBS hosszútávú rohamszámcsökkentő hatásához hasonlóan a rezponzív stimuláció hatékonyságnövekedését is megfigyelték [141-142], továbbá egyes kutatások szerint a SUDEP-rizikó csökkenése is megfigyelhető [143]. Nehány kisebb kontrollált vizsgálat és open-label-vizsgálatok szerint a hippocampus-stimuláció rohamszám csökkentő hatással rendelkezik a mesialis temporális lebeny epilepsziások esetén [144-147], de a módszer biztonságosságának és hatékonyságának igazolásához további vizsgálatok szükségesek [148].

Az új típusú, krónikus 'subthreshold' stimulációt alkalmazó kortikális stimuláció kezdeti eredményei biztatóak [149-151], a módszer igazolásához további, nagybetegszámú randomizált kontrollált vizsgálat szükséges.

Reszponzív (zárt-hurkú) neurostimulátor felépítését a 3. ábra mutatja be:



3. Ábra:

A zárt-hurkú (rezponzív) neurostimulátor (RNS) felépítése

- A. Neurostimulátor
- B. Kortikális strip lead
- C. Mélyagyi elektróda

5.4. Tranzkraniális mágneses stimuláció (TMS) és Nervus Trigemini stimuláció (TNS)

Az alacsonyfrekvenciás tranzkraniális mágneses stimuláció kortikális ingerlékenységcsökkentő (kortikális excitabilitás) hatását tanulmányok támasztják alá [152-153].

Eddig nem-kontrollált vizsgálatok, és esettanulmányok megfigyelése szerint ez a kortikális excitabilitáscsökkenés a rohamszám csökkenéséhez vezethet [154-155]. A kisebb esetszámú kontrollált vizsgálatok ezt eddig nem igazolták egybehangzóan [156-160]. A Nervus trigeminus alacsonyfrekvenciás (120 Hz) externális stimulációjának (external Trigeminal Nerve Stimulation-eTNS) rohamszámcsökkentő hatását prospektív tanulmányok - többek között egy randomizált kontrollált vizsgálat - igazolják [161-162]. A randomizált kontrollált vizsgálat [161] 50 havonta 2 vagy több parciális indulású rohamot elszenvedő páciensnél vizsgálta az eTNS hatásosságát egy 18-hetes kezelési periódus alatt. Az eTNS kezelés hatására több páciensnél figyeltek meg terápiás választ (válasznak a >50%-os rohamszám gyakoriság csökkenést tekintették) mint a kontroll csoport esetén (30% eTNS versus 21% kontroll). A betegek kedélyállapota is javult a Beck-féle depresszióskála értékelése alapján. Az eTNS ezek alapján az Európai Unió által engedélyezett eljárás, az amerikai hatóságok még vizsgálják a módszer hatékonyságát és biztonságosságát-jelenleg kísérleti eljárásnak számít, az FDA még nem engedélyezte epilepszia esetén az alkalmazását. 2019-ben a figyelemhiányos viselkedészavar (attention deficit hyperactivity disorder -ADHD) FDA-által engedélyezett kezelési lehetőségévé vált.

6. A posztoperatív rohamállapot értékelése rezektív és neuromodulációs elárások esetén: ILAE vagy Engel klasszifikáció?

A rohamállapot megfelelő posztoperatív értékelése kiemelkedő fontosságú, hiszen a rohammentesség / rohamszámredukció elérése alapvetően jobb életminőséget határoz meg [163-164], a posztoperatív kimenetel megfelelő definiálása pedig elengedhetetlen a tudományos kutatásokhoz.

A posztoperatív kimenetel értékelésére rezektív sebészeti beavatkozások esetén kétféle klasszifikációs rendszer az Engel féle klasszifikáció (1992) [49], és az ILAE (2001) által javasolt klasszifikáció terjedt el [165]. Az Engel féle klasszifikációt az 1992-es Palm Desert Epilepszia Sebészeti Konferencián alkották meg az AE rezisztens betegek posztoperatív rohamállapotának értékelésére és azóta is a legszélesebb körben alkalmazott posztoperatív kimenetelt értékelő skála [49].

Egyes vélemények szerint az Engel klasszifikáció szubjektív értékelési szempontokkal rendelkezik, mint például a jelentős rohamszámredukció -, ritka rohamok ' - meghatározása, melyet a különböző centrumok eltérően értékelhetnek, nehezítve ezzel a centrumok közti eredmények összehasonlíthatóságát. Ezért 2001-ben újabb, objektívebb szempontokra építő klasszifikációs rendszert ajánlott az ILAE Comission on Neurosurgery. Az ILAE klasszifikáció a posztoperatív rohamnapokra alapoz, nem tartalmaz a rohamállapotról vonatkozó szubjektív elemeket, vagy az életminőség értékelését [166].

Bármelyik klasszifikációs rendszert alkalmazzuk is, alapkövetelmény, hogy több vizsgáló értékelése ugyanazon beteg adott rohamállapotára vonatkozóan jól egyezzen, - interrater reliability /agreement - megbízható legyen, segítve ezzel a tudományos kutatásokban két centrum eredményeinek összehasonlíthatóságát, és a klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságát.

Az interrater agreement vizsgálatával egy 2011-es tanulmány is foglalkozott [167]. A tanulmány következtetése szerint az ILAE klasszifikáció nagyon magas interrater-agreement értékkel rendelkezett. A szubjektív értékelési szempontok ellenére az Engel klasszifikáció is bár alacsonyabb, mégis elfogadhatóan jó egyezést mutatott két független vizsgáló között a 4 fő kategóriára és az alkategóriákra vonatkozóan is, igazolva ezzel alkalmazhatóságát az epilepszia centrumok közti összehasonlításokra, illetve a kutatások során. Ez a 2011-es tanulmány is igazolja az Engel klasszifikáció jelen dolgozatban történt alkalmazását is.

A neuromodulációs eljárások esetén gyakran egyszerűsített rohamkimeneteli értékelést alkalmaznak.

Ez alapján a betegek az alábbi kimeneteli csoportokba kerülnek:

1. Tartósan rohammentes
2. Jelentős rohamszámcsökkenés (legalább 50%-os rohamszámcsökkenés)
3. Változatlan rohamállapot
4. Romlott állapot

A neuromodulációs (DBS és VNS) beavatkozások értékelése során mi is az egyszerűsített rohamkimeneteli értékelést alkalmaztuk.

Ezen irodalmi áttekintés után a III. fejezetben a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között elvégzett rezektív epilepsziasebészeti és 2005 és 2014 között elvégzett neuromodulációs (DBS, VNS) beavatkozások eredményeit mutatjuk be. A IV. fejezet pedig a magyarországi mély agyi stimulációs beavatkozások posztoperatív kimenetelét és a szívfrekvencia variabilitásának mint követéses paraméternek az alkalmazhatóságát vizsgálja.

II. Célkitűzés

1.,

A dolgozat egyik célja a terápiarezisztens fokális epilepsziával élő betegek epilepszia sebészeti lehetőségeinek irodalmi áttekintését követően a Pécsi Kooperatív Epilepsziacentrumban 2005 és 2016 között preoperatív kivizsgáláson majd rezektív sebészeti beavatkozáson átesett betegek posztoperatív követési eredményeinek összegzése, illetve ezek nemzetközi adatokkal való összehasonlítása, figyelmet fordítva a posztoperatív pszichoszociális, ezen belül kiemelten a foglalkoztatottsági állapotra.

Áttekintettük továbbá a Pécsi Kooperatív Epilepsziacentrumban 2005 és 2014 között preoperatív kivizsgáláson majd neuromodulációs beavatkozáson (DBS, VNS) átesett betegek posztoperatív követési eredményeit is.

2.,

A fenti adatok ismeretében, egy további tanulmányban az ANT-DBS-beültetésen 2011 és 2019 között átesett magyar epilepsziás betegek interiktális szívfrekvencia változását (HRV) elemeztük (a Budapesti és a Pécsi Epilepszia Centrumok összesített adatai összegyűjtésével és elemzésével) a műtét előtt és a műtét után: stimuláció nélkül és a stimuláció bekapcsolását követően. Megvizsgáltuk, hogy a szívfrekvenciavariabilitás alkalmazható-e a mélyagyi stimuláció követési paramétereként.

III. A Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között elvégzett rezektív epilepsziasebészeti és 2005 és 2014 között elvégzett neuromodulációs (DBS, VNS) beavatkozások eredményeinek összegzése

1. Az epilepsziasebészet magyarországi története

Magyarországon jelenleg Budapesten, Debrecenben és Pécsen történnek epilepsziasebészeti beavatkozások.

A jelenlegi munkát nemzetközileg is ismert elődök alapozták meg. Az 1950–70-es évekből a Debreceni Idegsebészeti és Neurológiai Klinikán Hullay [168-169], míg az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI) Fényes [170] publikációi tudósítanak a korai epilepsziasebészeti beavatkozások eredményeiről.

Az 1980-as években ugrásszerűen megújult képalkotó lehetőségekre támaszkodó modern epilepsziasebészeti kivizsgálás magyarországi műhelyének megszervezése Halász Péter nevéhez kötődik. Rásonyi és munkatársai összegzése alapján [171] az OPNI-HIETE Epilepszia Centrumban 1999-ig történt több mint 100 epilepsziasebészeti beavatkozás 67–79%-ban eredményezett posztoperatív rohammentességet.

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben (OPNI) és az OITI-ben 1985 és 2001 között elülső temporalis lebenyi reszekción átesett betegek hosszú távú rohamkimeneti eredményeiről és az ezeket befolyásoló tényezőkről Kelemen és munkatársai [172] számoltak be. A budapesti Kooperatív Epilepsziasebészeti Program (az OITI, az OPNI, a Bethesda Gyermekkórház, a Szent János Kórház és a Szent István Kórház kooperációja) eredményeit Balogh és munkatársai összegezték [173].

A Pécsi Neurológiai Klinikán Környei István vezette be az epilepsziasebészetet. Az epilepsziasebészeti kivizsgálások módszeressé és rendszeressé válása, illetve az úgynevezett kooperatív epilepsziacentrum megalakulása – rutinszerű epilepsziasebészeti lehetőséget teremtve – 2005-től valósult meg a PTE Neurológiai Klinikájának és Idegsebészeti Klinikájának, illetve Magatartástudományi Intézetének és Biológiai Intézetének, valamint a Pécsi Diagnosztikai Központnak az együttműködésével.

2. Célkitűzés

Célunk a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 májusa között preoperatív kivizsgáláson, majd rezektív sebészeti beavatkozáson átesett betegek posztoperatív eredményeinek összegzése, nemzetközi adatokhoz hasonlítása volt, figyelmet fordítva a posztoperatív pszichoszociális, ezen belül kiemelten a foglalkoztatottsági állapotra.

Közöljük továbbá a Pécsi Kooperatív Epilepsziacentrumban 2005 és 2014 között preoperatív kivizsgáláson majd neuromodulációs beavatkozáson (DBS, VNS) átesett betegek posztoperatív követési eredményeit.

3. Módszer

Az adatgyűjtés részben retrospektív módon, kórlapok adatainak áttekintésével (pre- és perioperatív adatok), részben prospektív módon, aktuális adatok gyűjtésével, célzott kérdésfeltevéssel történt kontrollvizsgálatok és telefonos konzultációk során.

A betegek preoperatív kivizsgálásának része volt a részletes anamnéziszfelvétel, az antiepileptikumrefrakter epilepszia megállapítása, a nagy felbontású (1.5–3 Tesla), epilepsziaprotokoll szerinti MR felvételek készítése [174], 2–10 napos videó-EEG-monitorizálás, neuropszichológiai kivizsgálás és a szociális helyzet értékelése, továbbá szükség esetén a pozitronemissziós tomográfia.

Az epilepsziasebészeti kivizsgálás eredményeit multidiszciplináris team – neurológus, idegsebész, neuroradiológus, neuropszichológus és szükség esetén pszichiáter – értékelte, indikálta a műtét lehetőségét, megbecsülte a várható epileptológiai, kognitív, pszichiátriai és szociális kimenetet és a várható műtéti szövődményt. Ezen adatok ismeretében végül a betegek döntöttek, hogy történjen-e műtéti beavatkozás.

A rezektív sebészeti beavatkozások utáni rohamkimenetel értékelése az Engel-klasszifikáció alapján (4. ábra) történt [175].

Engel I. Rohamentesség

- A. Teljes rohammentesség a sebészeti beavatkozás óta
- B. Csak aurajelenség lép fel
- C. Műtét után néhány roham, de minimum 2 éve tartósan rohammentes
- D. Antipileptikumelhagyásra fellépett egyszeri roham

Engel II. Ritka rohamok

- A. Kezdeti rohammentesség után megjelenő ritka rohamok
- B. Ritka rohamok műtét óta
- C. Alkalomszerű rohamok a műtét óta, az utóbbi két évben ritkán
- D. Csak éjszakai rohamok

Engel III. Érdemben javult rohamállapot

- A. Jelentősen csökkent rohamszám
- B. Tartósan rohammentes állapot a követési időszak több mint felénél hosszabb időben, de kevesebb mint 2 évig

Engel IV. Nincs érdemi javulás

- A. Mérsékelt rohamszámcsökkenés
- B. Változatlan rohamstátusz
- C. Rohamstátusz rosszabbodása

4. Ábra: Engel klasszifikáció

Követő MR és neurokognitív vizsgálatok a műtét után fél és két évvel zajlottak. Az eredmények értékelése a rendszeres kontrollvizsgálatok keretében, illetve az aktuális adatok gyűjtése kérdőív segítségével, telefonon történt. A kérdőív az aktuális rohamállapot mellett az antiepileptikumszedést és a társadalmi szerepek bizonyos részterületeit érintette, elsősorban a munkaképességre és a megvalósult munkavállalásra vonatkozott.

Vizsgáltuk továbbá az epilepsziabetegség korlátozó hatását a páciens családi életére, mindennapi tevékenységeire nézve. A korlátozó hatás mértékét a páciensek maguk értékelték az EuroQoL (EQ-5D) általános életminőséget felmérő kérdőív „Szokásos tevékenységek” pontja alapján, 5 fokozatú skálán, az alábbiak szerint [176]:

1. Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
2. Enyhe problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
3. Közepes fokú problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
4. Súlyos problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
5. Képtelen vagyok elvégezni a szokásos tevékenységeimet.

A „Szokásos tevékenységek”-et a munka, a tanulás, a házimunka, a családi vagy szabadidős programok területén értékelték a páciensek.

A neuromodulációs beavatkozások - a DBS és a VNS - posztoperatív eredményeinek értékelése az egyszerűsített posztoperatív rohamkimeneteli skála segítségével történt.

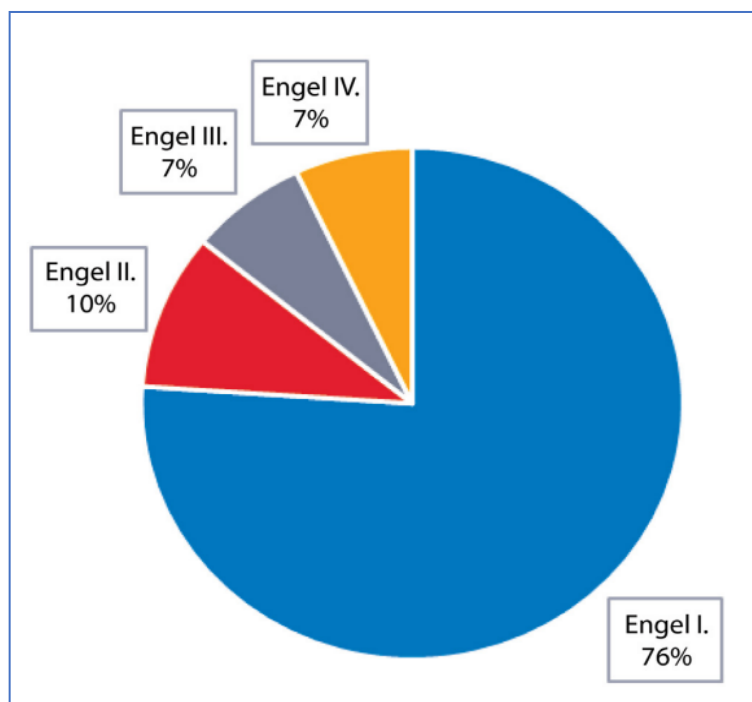
Az antiepileptikum dózisének csökkentésére, elhagyására a műtét után két évvel kerülhetett sor, a páciensek egyéni igényeit is figyelembe véve.

4. Eredményeink

Rezektív epilepsziasebészeti beavatkozáson a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 májusa között 72 beteg esett át. A nemek aránya nem különbözött érdemben (nő: 54%, férfi: 46%). A legfiatalabb beteg 9 éves, a legidősebb 63 éves volt a műtét idején, az átlagos életkor 37 év volt (SD: 11,39). Az epilepszia a műtét előtt átlagosan 21 éve állt fenn (SD: 14,00), 52 betegnél több mint 10 éve.

A posztoperatív rohamállapot értékelése 71 beteg esetén történt meg. Vizsgálatunkban a betegek műtét utáni rohamállapotának felmérése 2016-ban, a műtétet követően 1 és 10 év közötti időtávlatban történt. Az átlagos követési idő 5,2 év volt. (1–2 éves követési időszak 19 páciens, 3–5 éves 18 páciens, 6–10 éves 33 beteg esetén valósult meg.) Rohamentességet (Engel I.) a betegek 76%-a ért el. Ritkán fellépő rohamai (Engel II.) a betegek 10%-ának, jelentősen csökkent a rohamszáma (Engel III.) 7%-uknak, míg 7%-uk esetén alig vagy nem történt változás a rohamok gyakoriságában (Engel IV/a, b).

Ezen eredményeket az 5. ábrán foglaltuk össze.

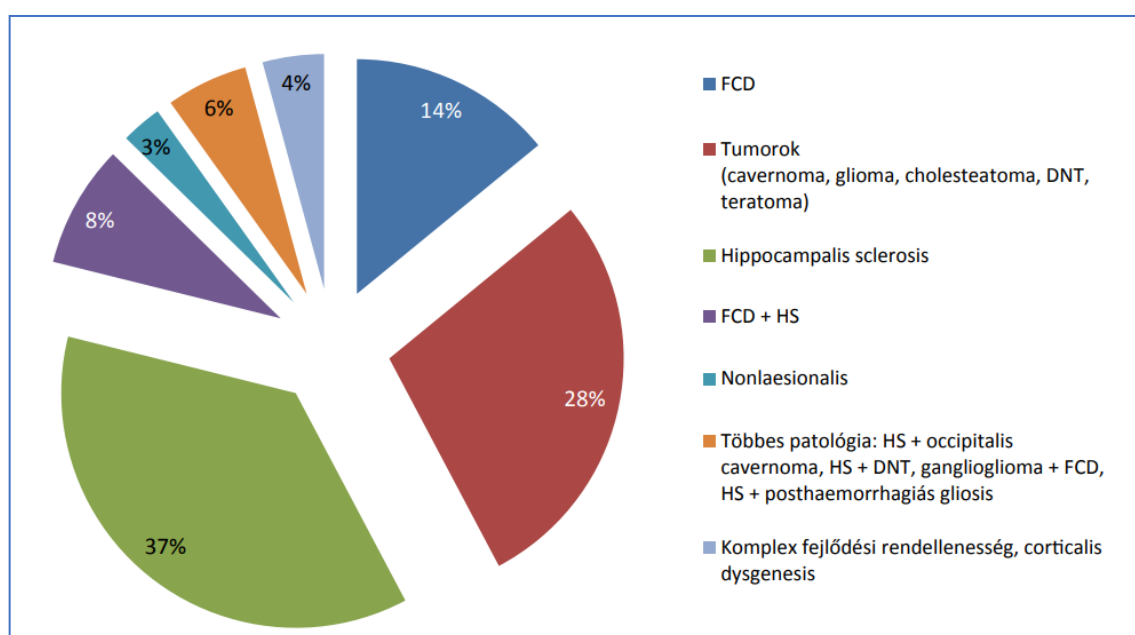


5. Ábra: Rezektív sebészeti beavatkozások, posztoperatív rohamállapot

Az Engel I. rohamállapotú betegek közül – akiknek értékelhető adata állt rendelkezésre az antiepileptikumok változtatására vonatkozóan (43 beteg) – 16 betegnél (37%) lehetett az antiepileptikumait teljesen elhagyni (műtét előtt egy–négyféle gyógyszert szedtek).

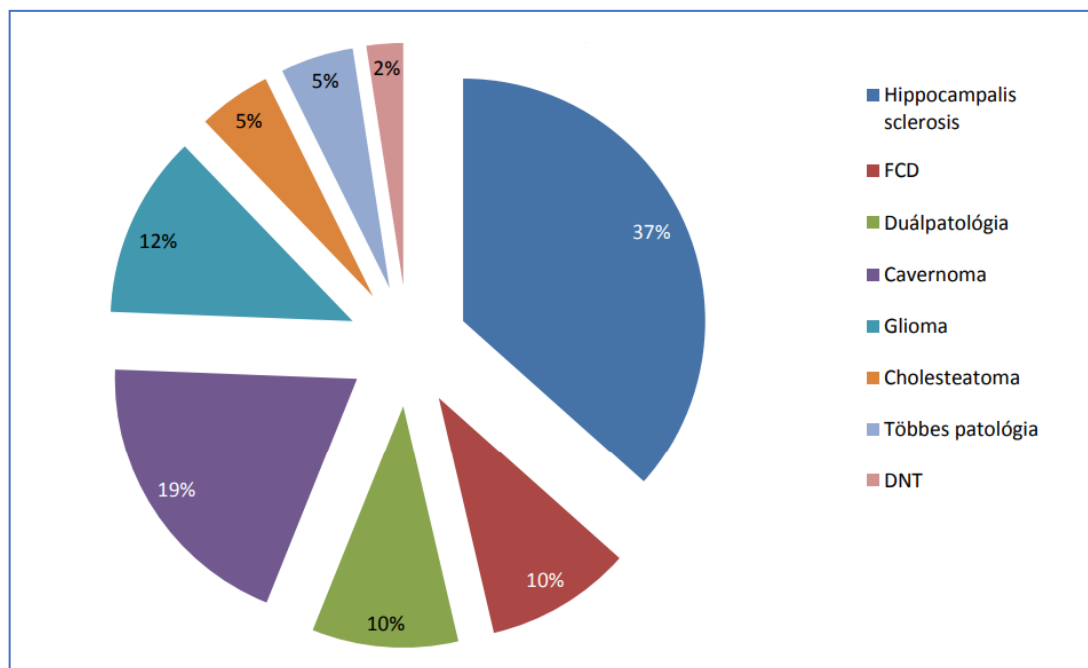
Három kivétellel a többi beteg esetén is csökkenteni lehetett a gyógyszerek számát, illetve dózisát.

A szövettani vizsgálatok alapján 37%-ban hippocampalis sclerosis (HS), 28%-ban tumorok (cavernoma, glioma, cholesteatoma, diszembrioplasztikus neuroepithelialis tumor [DNT], teratoma), 14%-ban fokális corticalis dysplasia (FCD), 8%-ban duálpatólógia (HS és FCD együtt), 6%-ban többes patológia (például HS és occipitalis cavernoma) és 4%-ban komplex fejlődési rendellenesség igazolódott, míg a betegek 3%-ában nem tudtunk epileptogén léziót kimutatni [177] (6. ábra).



6. Ábra: Rezektív sebészeti beavatkozások etiológiája

A műtét után teljes rohammentességet (Engel I/a) 41 beteg ért el. Ebben a csoportban külön megvizsgáltuk az etiológiai tényezőket: hippocampalis sclerosis 37%-ban, cavernoma 19%-ban, glioma 12%-ban, fokális corticalis dysplasia és duálpatólógia 10-10%-ban, cholesteatoma és többes-patólógia (HS és DNT, illetve HS és posthaemorrhagiás gliosis együtt) 5-5%-ban, míg DNT 2%-ban fordult elő (7. ábra).



7. Ábra: A posztoperatív Engel 1/a rohamállapot etiológiája

Temporalislebeny epilepsziája 63 betegnek volt. Ezen alcsoport posztoperatív rohamállapotát vizsgálva azt találtuk, hogy 49 beteg (78%) az Engel I., 7 beteg (11%) az Engel II., 5 beteg (8%) az Engel III., míg 2 beteg (3%) az Engel IV. csoportba tartozott.

Extratemporalis epilepszia 8 betegnél fordult elő. Teljes rohammentességet (Engel I/a) 4 beteg ért el, 1 beteg esetén antiepileptikummegvonásra jelentkezett generalizált rosszullét (Engel I/d), míg 3 beteg esetén nem volt jelentős rohamszámcsökkenés (Engel IV/a, b).

Az extratemporalis epilepszia etiológiai tényezőiként tumorok (oligodendroglioma, cavernoma) (3 beteg), fokális corticalis dysplasia (3 beteg), illetve többes patológia (ganglioglioma és FCD, HS és occipitalis cavernoma) (2 beteg) igazolódott.

Szövődmények:

Vizsgálatunk során számba vettük az epilepsziasebészeti beavatkozások szövődményeit is: a posztoperatív követett 71 beteg közül kettő esetében látótérkiesés jelentkezett, egy betegnél fejfájás, szédülés maradt vissza.

Társadalmi szerepek, munkavállalás

Vizsgálatunk másik fontos kérdésköre volt, hogy epilepsziasebészeti beavatkozás után miként változnak a páciensek társadalmi szerepei, a munkavállalás során, illetve a családban végzett tevékenységei. E kérdés alapvetően a betegek életminősége szempontjából fontos, de hasznos lehet az epilepsziabetegségből gyógyulók rehabilitációjának megszervezésére vonatkozóan is.

Vizsgálatunkban az epilepsziasebészeti beavatkozás után követett 71 beteg közül 61 beteg válaszolt a foglalkoztatottsággal, családi szerepekkel kapcsolatos kérdéseinkre. 33 beteg nyilatkozott úgy, hogy foglalkoztatott (54%), míg 28 beteg nem tudott elhelyezkedni (46%).

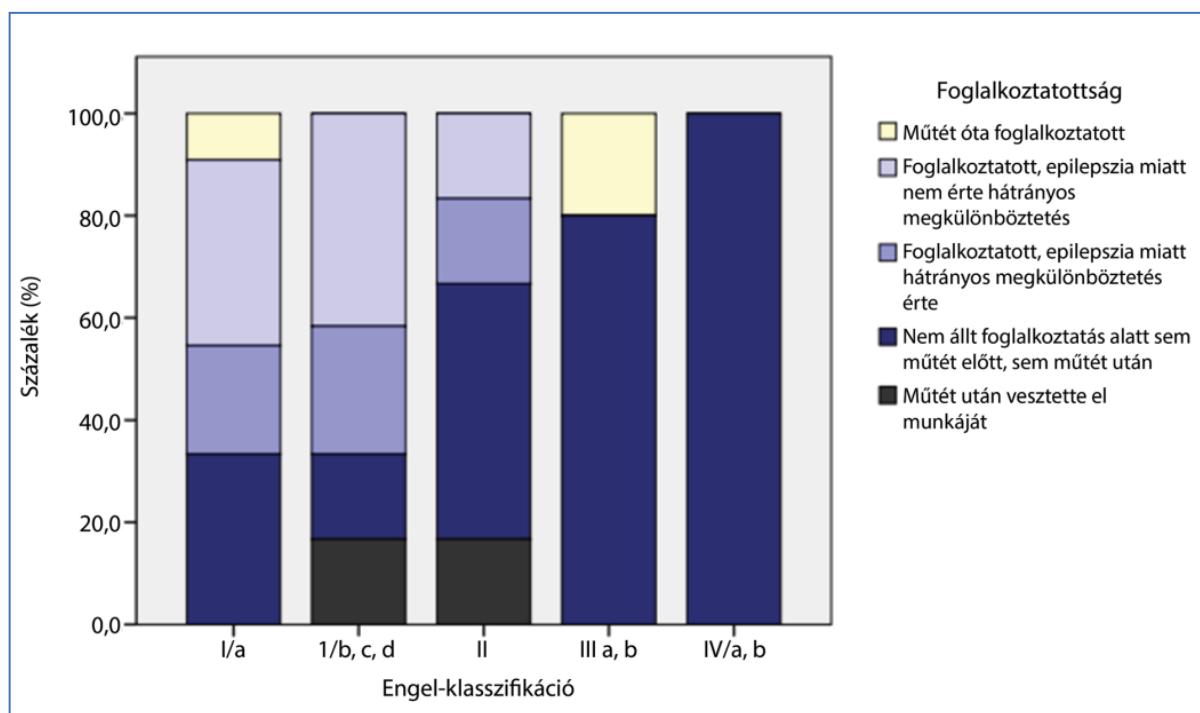
Az epilepsziasebészeti beavatkozás utáni *foglalkoztatottsági státusz* jelentősen befolyásolhatja az életminőséget. Az Engel I/a csoportban a betegek 67%-a állt foglalkoztatás alatt. 9%-uk sikeres, teljes rohammentességet eredményező műtét után tudott elhelyezkedni, 37%-uk műtét előtt és után is hátrányos megkülönböztetés nélkül dolgozott, míg a betegek 21%-át megítélésük szerint munkahelyükön hátrányos megkülönböztetés érte.

A teljes rohammentességet elérő betegek 33%-a nem állt foglalkoztatás alatt, társadalmi státuszukban a sikeres műtét ellenére sem történt változás. Az Engel I/b, c, d csoportban a betegeknek szintén a 67%-a állt foglalkoztatottság alatt, 41%-uk hátrányos megkülönböztetés nélkül, 25%-uk hátrányos megkülönböztetés mellett. Ebben a csoportban a betegek egyharmada (33%) nem tudott elhelyezkedni, egyikük éppen az epilepsziasebészeti műtét után veszítette el munkáját.

Az Engel II. csoportbeliek 34%-a tudott elhelyezkedni hátrányos megkülönböztetés nélkül vagy hátrányos megkülönböztetéssel, egyenlő arányban.

A betegek 66%-a nem állt foglalkoztatottság alatt, közülük egy beteg a műtét után veszítette el munkahelyét. Az Engel III. csoportban a betegek 20%-a kapott állást a műtét után, míg 80%-uk nem tudott elhelyezkedni. Az Engel IV. csoportban egy beteg sem állt foglalkoztatottság alatt.

A foglalkoztatottsági adatokat a posztoperatív rohamstátusz függvényében a 8. ábrán foglaltuk össze.



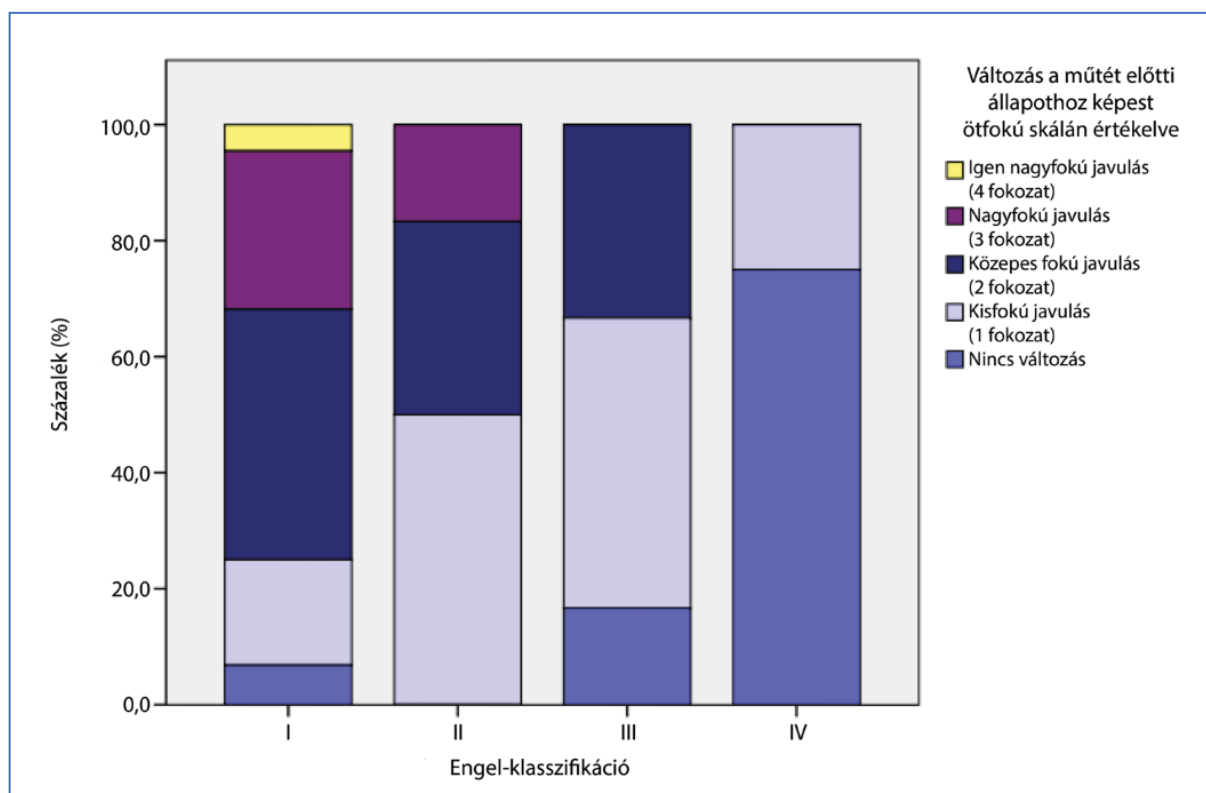
8. Ábra: Foglalkoztatottság reszektv epilepsziasebészeti beavatkozás után a posztoperatív rohamállapot függvényében

A foglalkoztatottság terén nem voltak nemi különbségek. Az értékelt 31 nő- és 30 férfi beteg adatai alapján a nők 52%-a és a férfiak 56%-a volt foglalkoztatott. A posztoperatív rohamállapot nemek szerinti értékelése során érdemi különbség nem mutatkozott.

Az Engel I. (rohammentes) és az Engel II–IV. (nem rohammentes) csoportok foglalkoztatottsági adatait vizsgálva azt találtuk, hogy a rohammentesség szignifikánsan befolyásolja ($p < 0,01$, Fisher-féle egzakt teszt) a páciensek elhelyezkedési lehetőségeit. A rohammentes (Engel I.) betegek 67%-a állt foglalkoztatottság alatt, míg a nem rohammenteseknek (Engel II–IV.) mindössze a 19%-a.

A *családi élet és a mindennapi tevékenységek* körében is kértük a betegeket, hogy értékeljék tevékenységüket, összehasonlítva a műtét előtti állapottal. A „Szokásos tevékenységek” ellátásának minőségét a műtét előtti és utáni állapot összehasonlításával a betegek kérdőív segítségével értékelték egy ötfokú skálán. A szokásos tevékenységek alatt a munkát, tanulást, házimunkát, családi vagy szabadidős tevékenységeket jellemezték.

A 9. ábra grafikonja a műtét előtti és utáni értékelés különbségét ábrázolja.



9. Ábra: Családi élet, mindennapi tevékenységek ellátása

A legnagyobb változás az Engel I. csoportban történt, ahol a betegek túlnyomó többsége javulásról számolt be (akár 4 fokozat javulás is előfordult 2 betegnél [5%]). Nagyfokú (3 fokozat) javulásról 12 beteg (27%), közepes javulásról 19 beteg (43%), kisfokú javulásról 8 beteg (18%) számolt be, míg 3 beteg esetén (7%) nem történt változás a műtét előtti állapothoz képest. Az Engel II. csoportban nagyfokú javulás (3 fokozat) következett be 1 betegnél (17%), közepes fokú javulás (2 fokozat) 2 betegnél (33%), míg kisfokú javulásról (1 fokozat) a betegek fele számolt be. Az Engel III. csoportban közepes javulás 2 betegnél (33%), kisfokú javulás 3 betegnél (50%) történt, míg egy beteg (17%) változatlan állapotáról számolt be. Az Engel IV. csoportban enyhe javulás is csak az esetek kisebb részében mutatkozott – kisfokú javulás 1 betegnél (25%) –, míg a betegek nagyobb része, 3 beteg (75%) esetében nem történt javulás a műtét előtti állapothoz képest.

5. Megbeszélés

Az epilepsziasebészet célja a rohammentesség elérése, ezzel a betegek életminőségének javítása, a kiteljesedett családi élet és karrier lehetőségének biztosítása, mely lehetővé teszi az epilepsziás beteg számára a képességeinek megfelelő társadalmi beilleszkedést [178-180].

Az életminőség javulását érdemben a rohammentesség elérése hozhatja meg a betegek számára, melyet a rezektív epilepsziasebészeti beavatkozások eredményezhetnek a legnagyobb hatékonysággal (etiológia és lokalizáció függvényében 50–90%-ban) [181] az antiepileptikumrezisztens fokális epilepsziával élőknel.

A Pécsi Epilepszia Centrumban az elmúlt tíz évben történt epilepsziasebészeti kivizsgálások és beavatkozások célja is ez volt. Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a rezektív epilepsziasebészeti beavatkozás után betegeink rohamállapota a nemzetközi adatokhoz hasonlóan alakult, hiszen az összes beteg 76%-a, illetve a temporalislebeny-epilepsziás betegek 78%-a vált rohammentessé [182-186]. Ez az arány hasonló a nemzetközi és hazai eredményekhez, igazolva, hogy az epilepsziasebészet eredményessége nem ország-, illetve régiófüggő.

Az összes beteg adatait tekintve, rohamállapottól függetlenül vizsgálva, a betegek 54%-a állt foglalkoztatottság alatt. Egyharmaduk vélte úgy, hogy munkavállalása során hátrányos megkülönböztetés éri, ami a pályázó epilepszia miatti elutasítása, csak képzettségi szintje alatti munkakör betöltésének engedélyezése, képességeinek nem valós megítélése és az epilepsziabetegség miatti előítélet tanúsításában nyilvánult meg. Ezen betegek közül többen említették, hogy több, epilepszia miatt elutasított álláspályázatuk után elhallgatták betegségüket, így tudtak álláshoz jutni, megítélésük szerint másképp nem alkalmazták volna őket.

Az epilepszia napjainkban is stigmatizációval és izolációval jár [187]. Az epilepsziabetegséget nem megfelelően ismerő társadalom elutasító magatartása a betegek szorongását jelentősen növeli, rontva ezzel akár a rohammentességet elért betegek életminőségét is.

A rohamstátusz az életminőség egyik fontos meghatározója, és vizsgálati eredményeink alapján befolyásolja a betegek foglalkoztatottsági státuszát is, hiszen az Engel I. csoportban a betegek 67%-a dolgozott, míg az Engel II. csoportban csak 34%-uk, az Engel III. csoportban 20%-uk és az Engel IV. csoportban egy beteg sem.

A műtét utáni rohammentesség az életminőség alakításában fontos szerepet játszik [188], hasonlóan fontos szerep jut azonban a beteg környezetének, támogató vagy elutasító magatartásának, a stigmatizációnak is [189]. Míg Magyarország a posztoperatív rohammentesség tekintetében a nemzetközi standardokat követő eredményekkel igazolja az epilepsziasebészeti beavatkozás hatékonyságát, a szociális rehabilitáció, a társadalmi edukáció terén felmerülő hiányosságok jelentős terhet róhatnak az immár rohammentessé vált, társadalomba visszailleszkedni kívánó, éveken át izolálódott, stigmatizációt tapasztalt betegekre [190]. Az OPNI területén működő komplex epilepsziarehabilitációs központ (Valentin Ház) 2007-ben történő bezárását követően hazánkban sajnos nincs specializált epilepsziarehabilitáció.

Az egyénre szabott rehabilitáció az európai országok közül több helyen, így például Németországban is magas színvonalú, ahol epilepsziarehabilitációra specializálódott centrumokban megvalósították az akár többhetes benttartózkodású, akár utógondozói ambuláns megjelenéssel járó rehabilitációt, melynek során biztosított az interdiszciplináris szemlélet neuropszichológus, pszichológus, pszichiáter, szociális munkás, beszédterapeuta, karriertanácsadó, gyógytornász részvételével [191].

A rehabilitáció kiterjed a memóriazavarok feltérképezésére, neuropszichiátriai vizsgálatra, pszichológiai tanácsadásra, pszichiátriai komorbiditás esetén pszichiátriai gondozásra, az epilepsziabetegség helyes egyéni megítélését segítő edukációra a páciens és a hozzátartozók, az epilepsziás beteggel élők számára [192–195]. Ezen speciális komplex rehabilitáció magában foglalja a szociális rehabilitációt, a beteg elhelyezkedését segítő tanácsadást, állásinterjúra felkészítést, személyre szabott mozgásrehabilitációt, tanácsadást a sportolási lehetőségekről, a kognitív, illetve beszédzavarok diagnosztizálását, kezelését, a munkahelyi terhelhetőség fokozását, a lelki állóképesség növelését, stabilitást segítő tréningeket.

A betegek szubjektív értékelése alapján a rohamállapot változása fontos tényező a családban betöltött szerep, illetve a mindennapi tevékenységek ellátása tekintetében. Az Engel I. csoportban a betegek 93%-a, míg az Engel IV. csoportban a betegek 25%-a számolt be javulásról.

Azon betegeknél, akik nem tapasztaltak változást a rohamállapotuk jelentős javulása ellenére, előrelépés várható a családot is bevonó rehabilitációtól, pszichológiai tanácsadástól, melyek a rohamállapoton kívüli életminőséget csökkentő faktorok feltérképezésével nyújthatnak

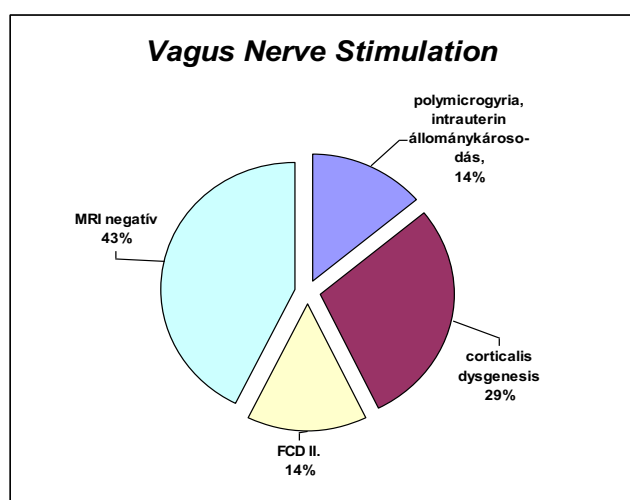
segítséget a betegek és hozzátartozóinak. Az egyénre szabott rehabilitáció sokrétű és körülmények közötti megszervezése szükséges tehát [196].

A műtétek epilepsziasebészeti kooperatív centrumok működését teszik szükségessé, biztosítva a betegek számára a komplex interdiszciplináris kivizsgálás, a kellő gyakorlattal bíró operatőr általi műtéti beavatkozás és a pszichoszociális aspektusokat sem nélkülöző rehabilitáció együttes lehetőségét. Manapság a műtét előtti kivizsgálás önmagában is több szakma együttes, speciális ismereteit igényli: magas szintű epileptológiai tudást, elektrofiziológiai ismereteket (skalpi mellett szükség esetén invazív elektródák alkalmazását is), speciális képalkotó eljárások alkalmazását (MR-, fMR- és PET-vizsgálatok), valamint sebészeti részvételt [180, 197-199]. Mindezek, kiegészülve az Idegsebészeti Klinikán mára rutinszerűen alkalmazott reszekatív és funkcionális sebészeti eljárásokkal, rendelkezésre állnak a 2005-ben szerveződött és fokozatosan építkező pécsi kooperatív epilepsziasebészeti centrumban. Az utógondozás neurológiai-epileptológiai szempontból rutinszerűen zajlik; viszont egy szervezett, speciális pszichoszociális rehabilitáció kiépítése még feladatunk, mely biztosíthatja az epilepsziasebészeti műtéten átesett betegek számára a kiteljesedett fizikai, szellemi és érzelmi élet lehetőségét [200].

6. Vagus ideg stimulációval kezelt betegek eredményei

Vagus ideg stimulációra 2008 és 2012 között 8 betegnél került sor. A betegek 75%-a férfi, és 25 %-a nő volt. A páciensek átlagos életkora a VNS beültetés idején 31 év volt (legfiatalabb: 21 éves, legidősebb: 38 éves), és átlagosan 27 éve (legkevesebb: 19, legtöbb: 37 éve) állt fenn epilepszia betegség.

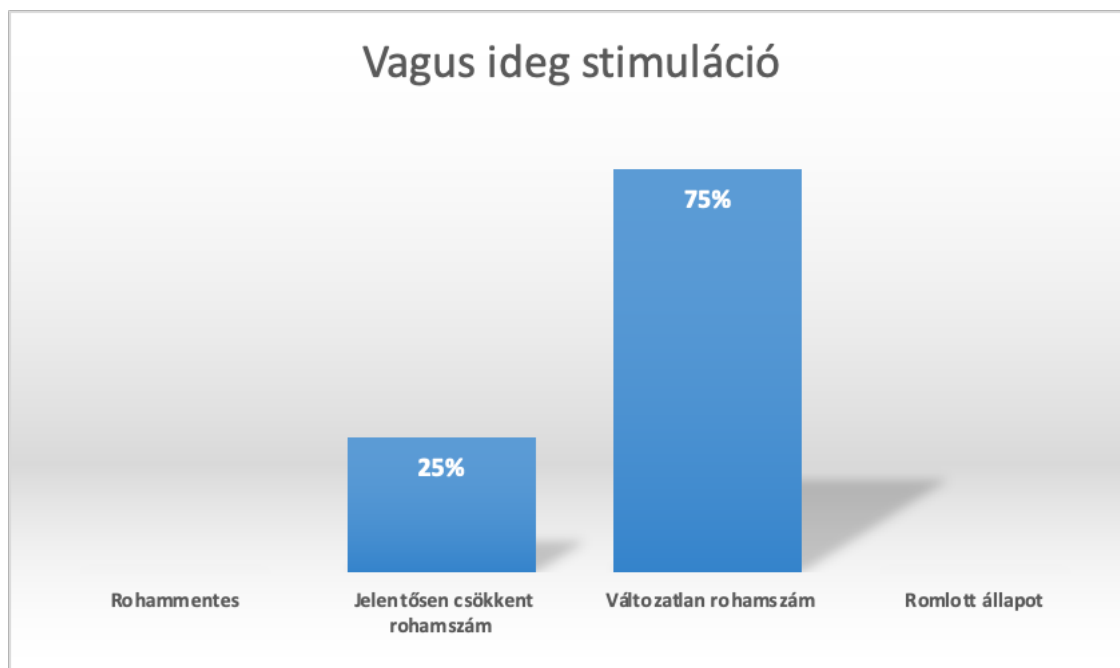
Az epilepszia indulásának átlagos életkora meglehetősen alacsony (3,875 éves) volt, a legkorábbi indulású epilepszia 1 éves korban kezdődött, míg a legkésőbbi 9 éves korban. A 10. ábra szemlélteti a VNS beültetésen átesett betegek etiológiai tényezőit.



3 beteg esetén MRI felvételen strukturális változás nem ábrázolódott, 2 esetben corticalis dysgenesis unilateralis, illetve bilateralis, 1 páciensnél focalis corticalis dysplasia II. típusa, míg 1 másik esetben komplex kép, fejlődési rendellenesség és intrauterin agyállománykárosodás igazolódott.

10. Ábra: VNS beültetésen átesett betegek etiológiai tényezői

Az alábbi grafikon szemlélteti az egyszerűsített rohamkimeneteli skála alapján értékelt posztoperatív eredményeket. Az egyszerűsített rohamkimeneteli skála 4 csoportot különböztet meg. Az első csoport a tartósan rohammentessé váló betegek csoportja, ilyen eset a vizsgált csoportban nem fordult elő. Időszakos közel rohammentes állapot egy Lennox-Gastaut szindrómás betegnél azonban egy évig fennállt.



11. Ábra: VNS beültetésen átesett betegek posztoperatív eredményei

A jelentősen csökkent rohamszám kategória definíció szerint legalább 50%-os rohamszám-redukciót jelentett. Ebbe a csoportba a betegek 25%-a: 2 beteg tartozott. Egyikük egy FCD II -focalis corticalis dysplasia II-es típus- talaján kialakult extratemporális frontális lebeny epilepsziás beteg, anamnézisében többszörös status epileptikus, secunder generalisatioval, és refrakter epilepsziával. Esetében előbb rezektív beavatkozás történt, rohamállapota azonban a rezekció után sem javult, MRI felvételén a FCD residuum látszott, reoperációra azonban nem került sor, a VNS beültetését fogadta el, mely jelentős rohamszámredukcióhoz vezetett esetében.

A másik eset egy jobb oldali hemispheriális multifokális indulású epilepszia volt hippocampalis sclerosis talaján, Rasmussen encephalitis gyanújával, amit azonban a szövettan nem igazolt, inkább fehérállományi károsodásra utalt. Komorbiditásként anxiétás lépett fel, ami azonban antipszichotikus terápiára jól reagált, illetve pszichogén, nem epilepsziás roszullétei fordultak elő VNS beültetés után.

A betegek többsége (75%-a) az egyszerűsített kimenetelt értékelő skála alapján a III. csoportba tartozott, amely csoport betegei jelentősen nem változott rohamállapottal jellemezhetők, ha csökkent is a rohamszámuk, ez nem haladta meg az 50%-ot. Ebben a csoportban sem volt azonban a VNS beültetés hatástalan, az egyik páciens esetében a kisebb rohamok mérséklődtek, a rohamkezdetet megérezte és 'on demand' stimulációt alkalmazva a rohamok rövidüléséről számolt be, másnál a közérzet javult.

Ezen csoport betegei közül 4 betegnél Lennox-Gastaut szindróma igazolódott, példaként említve egyiküknél MR vizsgálat jobb frontális dysgenesist igazolt, más esetben intrauterin diffúz agyállomány károsodást corpus callosum hypogenesiával, polymicrogyriával, kamratágulattal, arachnoidea cystával.

Posztoperatív szövödmény 3 esetben fordult elő, melyből 2 esetben időszakos rekedtség, nervus laryngeus recurrens bénulása, illetve egy beteg esetén tartós rekedtség lépett fel. A tartós rekedtség a VNS kikapcsolása ellenére is fennállt, és több mint 6 hónapja tartott, javulása nem volt várható. Mivel a kikapcsolás alatt a rohamszám nőtt, a VNS visszakapcsolásra került.

A VNS fokozott bőr irritációt okozó hatása miatt (nyaki elektróda okozta bőrirritáció, a mintából Staphylococcus infekció igazolódott) egy beteg esetén az eszköz eltávolításra került. Ezen Lennox-Gastaut syndromás beteg VNS hatására egy évig közel rohammentes volt.

A VNS beültetésre kerülő betegek csoportjánál preoperatív gyakran lépett fel secunder generalizáció, status epileptikus 6 betegnél (75% -nál), grand mal pedig 7 betegnél (87,5%-nál) szerepelt az anamnézisben. Az epilepszia szövödményei szempontjából terheltebb csoport részesült utolsó terápiás modalitásként VNS beültetésben. Pszichiátriai komorbiditásként az anxietás, pszichogén nem epilepsziás roham (PNER), depresszió, személyiségváltozás fordult elő. A csoportból több betegnél alacsonyabb kognitív funkció-mentális handycap/retardáció állt fenn, kisegítő iskolába 3 beteg járt.

7. Vagus ideg stimulációval kezelt betegek eredményének összegzése

Az irodalmi adatok szerint VNS beültetés hatására a páciensek 30-40%-nál legalább 50%-os rohamszám csökkenés várható, de a tartós rohammentesség elérése ritka [86].

Esetünkben a betegek 25%-nál találtunk legalább 50%-os rohamszámcsökkenést, mely az általunk vizsgált kevesebb betegre való tekintettel jól közelíti ezen eredményeket.

Hivatkozunk továbbá egy 12 beteget 12 évig követő retrospektív tanulmányra, mely szerint az átlagos rohamgyakoriság 1 év után 26%-al, 5 év után 30%-al, míg 12 év után 52%-al csökkent [201]. Esetünkben a két jelentős rohamszámredukciót elért beteg posztoperatív kontrollvizsgálata 7 és 6 éves állapotot tükröz, míg a jelentős rohamszámredukciót el nem érő páciensek csoportjában előfordult 2012-ben műtött beteg is, akinél ezen tanulmány alapján a rohamállapot javulása várható még a következő években. Esetünkben egy betegnél sem telt el még 12 év a műtéti beavatkozás óta.

Több tanulmány is arról tudósít, hogy a VNS korábbi, rohammentességet nem eredményező sebészeti beavatkozás után is rohamszámredukciót okozhat, így sikeresen alkalmazható

[62, 105, 99, 87]. Az általunk követett betegek között egy betegnél történt frontális rezekció után VNS beültetés. Esetében focalis corticalis dysplasia II-es típusának talaján alakult ki extratemporális frontális lebeny epilepszia és anamnézisében többszörös status epilepticus, secunder generalisatio, és refrakter epilepszia szerepelt. Előbb frontális lézionektómia történt, rohamállapota azonban a rezekció után sem javult, MRI felvételén a FCD reziduuma látszott. Reoperációra azonban nem került sor, a beteg a VNS beültetését fogadta el. Esetében a VNS beültetés az irodalmi adatokkal egybehangzóan jelentős rohamszámredukcióhoz vezetett.

A betegek 75%-nál nem csökkent jelentősen (50%-ot meghaladó mértékben) a rohamszám, esetükben sem volt azonban a VNS beültetés hatástalan. Az egyik páciens esetében a kisebb rohamok mérséklődtek, a rohamok kezdetét megérezte, és 'on demand' stimulációt alkalmazva a rohamok rövidüléséről számolt be, egybehangzóan az irodalmi adatokkal, mely szerint a szükség esetén történő - on demand - stimuláció a krónikus stimuláció mellett a VNS hatékonyságát növeli az aurákat tapasztaló páciensek esetén a rohamok csendesítésével, illetve megszakításával [88].

A VNS készülékkel kezelt páciensek elsődlegesen az antiepileptikumok dózisének csökkentéséből profitálhatnak, továbbá a legtöbb beteg életminősége javul a kezelés hatására [106-107, 83, 97, 110-114], és a rohamszámredukciótól függetlenül is a VNS a hangulatra, ébrseregre és a kognitív funkcióra kedvező hatást gyakorolhat.

A gyógyszerek dózisének csökkentésére az általunk vizsgált betegek esetén is volt példa, illetve a pszichiátriai komorbiditással rendelkező betegek a VNS beültetése után a hangulat javulását tapasztalták. Az közérzet javulásáról az általunk vizsgált, jelentős rohamszám redukciót el nem érő betegek is beszámoltak.

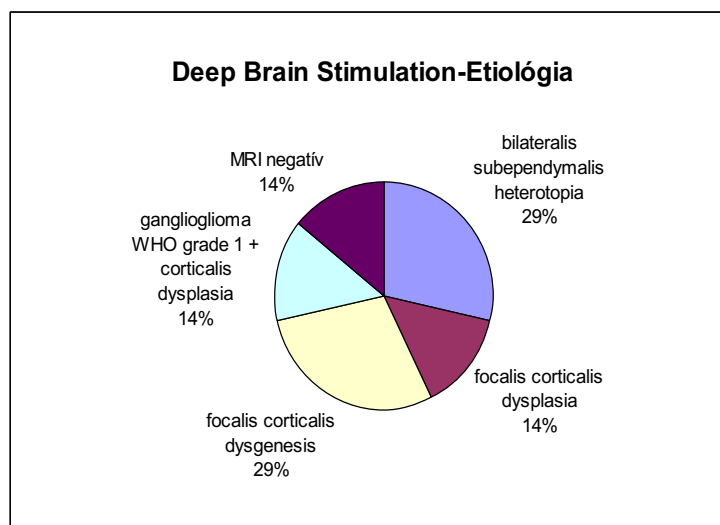
A VNS terápia egyes tanulmányok szerint különösen hatékonyak bizonyult Lennox-Gastaut szindróma esetén, több mint 50% -os rohamszámredukciót, rövidebb rohamokat, és kevesebbfajta antiepileptikum egyidejű alkalmazását eredményezve [98]. Esetünkben hatékonysága egy Lennox-Gastaut szindrómás betegnél igazolódott, akinél viszont a VNS beültetés hatására szokatlanul hosszú, egy éves rohammentes periódus lépett fel. A VNS a mellékhatásokat tekintve is biztonságos terápiás modalitásnak bizonyult esetünkben is.

8. Mély agyi stimulációval kezelt betegek eredményei

Bilateralis nucleus antero-principialis thalami elektródák beültetésére 2011 és 2014 között 7 beteg estén került sor. A betegek 29%-a férfi és 71%-a nő volt. Az átlagéletkor a műtét idején 32 évnek adódott (legfiatalabb beteg: 24 éves, a legidősebb: 48 éves) és az epilepszia átlagosan 21 éve állt fenn.

Az epilepszia átlagosan 11,57 éves korban indult, legkorábbi indulás 4 éves korban, a legkésőbbi 18 évesen fordult elő.

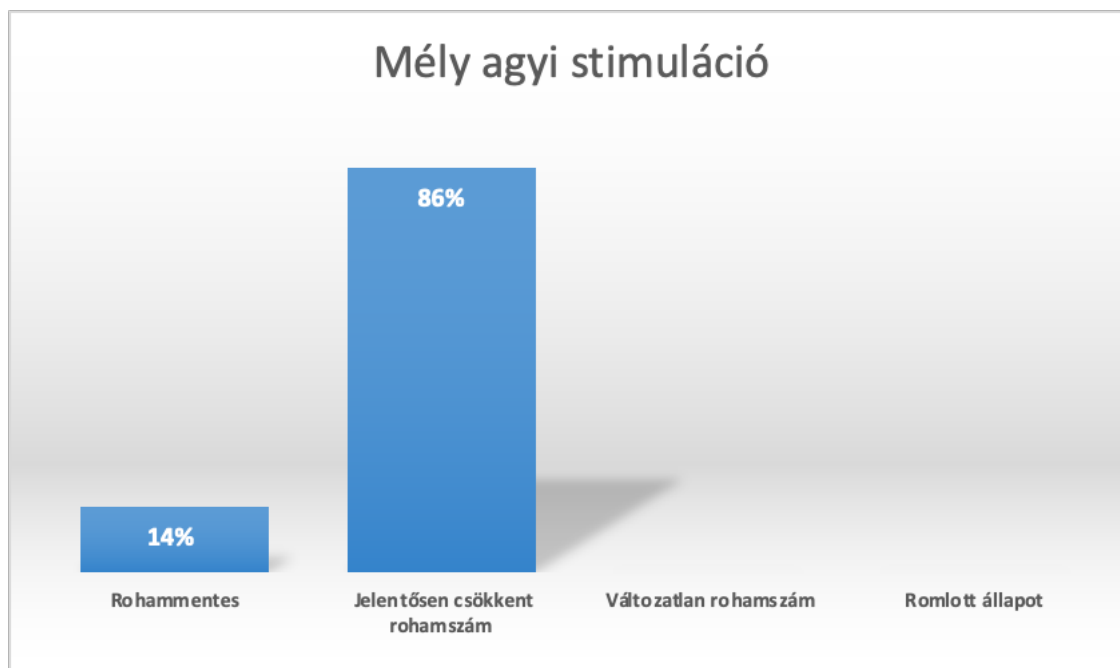
A DBS beültetésen átesett betegek etiológiai tényezőit a 12. ábra szemlélteti.



Kettő betegnél bilaterális subependymalis heterotopia, kettőnél focalis corticalis dysgenesis, egyenél focalis corticalis dysplasia, szintén egy betegnél ganglioglioma és corticalis dysplasia iagzolódott, egy esetben pedig strukturális képző eljárás során eltérés nem ábrázolódott.

12. Ábra: DBS beültetésen átesett betegek etiológiai tényezői

A mély agyi stimuláció esetén is az egyszerűsített rohamkimeneteli skála alapján értékeltük a posztoperatív rohamállapotot. Eredményeinket a 13. ábra szemlélteti.



13. Ábra: DBS beültetésen átesett betegek posztoperatív eredményei

A beavatkozás hatására 1 beteg (14%-nak felel meg) tartósan rohammentessé vált. Esetében az epilepszia protokollós MR felvételen bal hippocampalis sclerosis, illetve bilaterális temporalis kamraszarv melletti heterotópia igazolódott, az epileptogén zóna lateralizációja/lokalizációja, így rezektív beavatkozás nem volt kivitelezhető. A megfelelő intellektussal rendelkező beteg multifokális intractibilis epilepsziájának kezelésére ezért DBS beültetés történt, ami viszont tartós – a 4 éves kontrollvizsgálat során is változatlan – rohammentességet eredményezett.

A többi 6 beteg esetén jelentősen (> 50%-kal) csökkent a rohamszám, és a betegek életminőségük, közérzetük javulásáról is beszámoltak. Ezen csoportba sorolt betegek esetén 3-nál frontális lebeny epilepszia, két esetben az egész hemispheriumot érintő epilepszia szindróma, egy esetben temporalis lebeny epilepszia állt fenn.

Pszichiátriai komorbiditás 4 beteg esetében dokumentált, egy betegnél antipszichotikus terápiával egyensúlyban tartott kényszerbetegség, egy másik esetben közepesen súlyos depressziós epizód, a harmadik betegnél szintén depresszió és a negyedik esetben depresszió mellett szuicid kísérlet is szerepelt a DBS beültetése előtt az anamnézisben.

A posztoperatív időszak a betegek többségénél eseménytelenül zajlott, egy betegnél került sor (suboptimális elektróda-elhelyezkedés miatt) az elektródák eltávolítására és új leadek beültetésére.

9. Mély agyi stimulációval kezelt betegek eredményeinek összegzése

A SANTE tanulmány eredményei szerint a kétéves kontroll során a betegek 54% -ánál találtak jelentős, több mint 50%-os rohamszám csökkenést, többségük életminőség-javulást és a rohamok súlyosságának mérséklődését is tapasztalta, illetve 14 beteg esetében (12,7%) legalább 6 hónapig fennálló rohammentesség lépett fel.

A Pécsi Kooperatív Epilepszia centrumban összesen 7 beteg adata állt rendelkezésre, akiknek viszont posztoperatív rohamállapota hasonlóan kedvezően alakult, mint a SANTE tanulmányban közölt eredmények. A dokumentáció alapján a DBS beültetése 6 beteg esetén > 50 %-os rohamszámcsökkenést, egy esetben pedig tartós rohammentességet eredményezett. Az egyik betegnél rohammentességet nem eredményező rezekció után került sor DBS beültetésre, ami a rohamállapot jelentős javulását eredményezte. A DBS hatékonysága tehát egyértelműen igazolódott a Pécsi Epilepsziacentrumban kezelt betegek esetén is.

IV. A szívfrekvencia variabilitás változása az elülső thalamusmag stimulációja során terápiarezisztens epilepsziás betegeknél

1. Bevezetés:

A *szívfrekvencia variabilitás (heart rate variability, HRV)* idő-, és frekvencia doménjeinek (jellegzetes paramétereinek) különböző patológiás és fiziológiás állapotokban való vizsgálata fokozott érdeklődés tárgya. A HRV-paraméterek, -az autonóm idegrendszer állapotának jelzői, a szimpatikus/paraszimpatikus tónus egyensúlyának megállapítására, az általános jóllét-jó egészség érzésének (well-being) vizsgálatára, a mentális és pszichológiai állóképesség és a várható élettartam becslésére is alkalmasak [202].

A HRV továbbá a hirtelen epilepsziás szívhalál (SUDEP-sudden unexpected death in epilepsy) biomarkereként is szolgál [203]. A HRV-csökkenést a mentális és fizikális stresszre adott maladaptív válasszal, a várható élettartam rövidülésével, megnövekedett váratlan epilepsziás halál kockázattal (SUDEP), arrhythmiával, hirtelen szívhalállal, akut myokardiális infarktussal és diabeteszes neuropátiával is összefüggésbe hozták [202].

Az iktális [204] és interiktális HRV-t vizsgáló tanulmányok megállapítása szerint a szimpatikus tónus fokozódása minden epilepsziafajta jellemző [205], de az autonóm idegrendszer szabályozásának egyensúlyvesztése, szimpatikus tónusfokozódása a temporális lebeny epilepsziásoknál és a gyógyszerrezisztens epilepsziásoknál a legsúlyosabb [206]. Az epilepsziás rohamok tartós fennállása során a tartósan csökkent HRV-vel társuló agyi patológiás epilepsziás hálózatok rögzülnek, egyes kutatások szerint a sikeres rezektív sebészeti műtétek után sem várható a HRV rendeződése [207-209].

A neuromodulációs terápiák során viszont folytonos stimulációt alkalmazva, a folyamatos stimuláció hatására megtörténhet a patológiás agyi hálózatok rendeződése, és feltételezésünk szerint a HRV változása is.

A VNS HRV-re gyakorolt pozitív hatásairól számolt be egy 2018-as tanulmány (Liu et.al., 2018) [210]. DBS egyik ismert hosszútávú hatása, a folyamatos rohamszámcsökkenés a beültetés utáni későbbi évek során is megfigyelhető [211]. Ezekre a megfigyelésekre alapozva feltételezzük, hogy a DBS beültetés után a HRV változása is várható.

Az epilepsziás hálózatok, HRV és autonóm idegrendszer változásait VNS, illetve rezektív epilepsziasebészeti beavatkozáson átesett epilepsziás betegeknél több tanulmány is ismertette

[206-209, 211], de viszonylag kevés tanulmány tudósít az elülső thalamusmag stimulációja (ANT-DBS) során történő idegrendszeri változásokról.

Az ANT-DBS-t a korábbiakban részletesen ismertetett SANTE-study [129] írta le, mely evidenciákra alapozva bizonyította a DBS hatásosságát olyan gyógyszerrezisztens betegeknél, akiknél a rezektív sebészi beavatkozás nem volt elvégezhető. A tanulmány > 50%-os rohamszámcsökkenést közölt a betegek 54%-ban a 2 éves posztoperatív kontroll során. Ezek alapján megállapítható, hogy az ANT-DBS egy evidenciákon alapuló, biztonságos eljárás, a terápiás potenciálja ígéretes, hatásossága azonban változó. Az exekutív funkciók [212] és a default mode network változásait [213] ANT-DBS hatására 2 tanulmány is leírta, és ezen tanulmányokban a posztoperatív kimenetel prediktoraiként javasolták e két faktor változását, az ANT-DBS hatásosságát meghatározó fiziológias mechanizmusok, a hatásos stimuláció leadásához szükséges pontos hatásmechanizmus azonban nem ismert, mai napig kutatott területe a tudománynak.

Egy 2012-es tanulmány [214] ismertette az autonóm idegrendszeri változásokat periaqueductal grey (PAG)- és a subthalamikus mag stimulációjának hatására. Az ANT-DBS autonóm idegrendszeri hatásait – az interiktális HRV-t-a jelen tanulmány kivételével legjobb tudásunk szerint nem vizsgálták még eddig. Ezen autonóm idegrendszeri hatásokat vizsgáló tanulmány segíthet a DBS hatásosságának háttérében álló fiziológias folyamatok megértésében, és segítheti a targetválasztás optimalizálását.

2. Célkitűzés:

Jelen tanulmányunkban az ANT-DBS-beültetésen 2011 és 2019 között átesett magyar (Budapesti és Pécsi Centrumok összesített adatai) epilepsziás betegek interiktális HRV-t vizsgáltuk a műtét előtt, műtét után stimuláció nélkül, és a stimuláció bekapcsolása után. Mivel a HRV diurnális változása epilepsziások esetén fontos lehet [215-218], az interiktális HRV-t éber és alvó (N1/N2 alvási stádiumban) állapotban is rögzítettük az ILAE-ajánlását követve [206].

3. Módszer:

3.1. Betegbeválasztás

Tanulmányunk során 30 antiepileptikum rezisztens beteget vizsgáltunk, akiknél 2006 és 2019 között preoperatív kivizsgálásra, 2011-és 2019 között pedig ANT-DBS-beültetésre került sor.

A preoperatív kivizsgálás során készült vizsgálatok (többek között video-esetenként invazív EEG, MRI) eredményei alapján a betegeknél rezektív sebészeti műtét nem jöhetett szóba.

A betegek átlagéletkora a műtét idején 35.3 \pm 10.28 év (legfiatalabb 17, a legidősebb 64 éves), a betegség fennállása átlagosan 22,2 \pm 9.8 év (legkevesebb 5, legtöbb 43 év) és az életkor a betegség kezdetekor átlagosan 13,43 \pm 8.18 év (legkevesebb 0.1 legtöbb 34 év) volt. A nemek aránya 2:1 – nő:férfi - a 30 beteg közül 20 női és 10 férfi beteg eredményeit értékeltük. A betegek klinikai jellemzőit (például nem, életkor, epilepszi kezdete, epilepszia fennállása, etiológia, rohamtípus, komorbiditás) az 1. Táblázatban foglaltuk össze.

Nem	Responder/ Non-responder	Életkor a DBS-beültetéskor (év)	Életkor az epilepszia indulásakor (év)	Epilepszia fennállása (években) DBS-beültetéskor	Etiológia	Epilepszia szindróma	Epilepszia fókusz oldalisága	Epilepsziasebészeti beavatkozás	Roham típus	Epilepsziához társuló komorbid állapotok
F	0	25	19	6	postencephalitis/MR-negative	multifokális fronto-temporális	jobb	NA	SGTCS, CPS, SPS	NA
M	1	46	13	33	nem ismert	bitemporális	bal	NA	SGTCS, CPS	szorongásos zavar
F	1	42	24	18	nem ismert	bitemporális	jobb	NA	SGTCS, CPS	osteoporózis, depresszió, insomnia
F	0	33	20	13	bilaterális subependymális heterotópia	bitemporális	jobb	NA	SGTCS, CPS	bipoláris affektív zavarok
F	0	64	34	30	postencephalitis/MR-negative	bitemporális	bilaterális	NA	CPS	depresszió
M	1	17	12	5	nem ismert	bitemporális	jobb	NA	SGTCS, CPS, SPS	magatartászavar
F	1	46	12	34	HS	bitemporális	bal	RTL	SGTCS, CPS, SPS	1DM, manias depresszió
F	1	40	2	38	nem ismert	multifokális fronto-temporális	jobb	NA	SGTCS, CPS	NA
F	1	36	18	18	bilaterális parietális polymicrogyria, bilaterális HS	bitemporális	jobb	VNS	SGTCS, CPS	NA
F	0	38	15	23	bal HS	bitemporális	bal	NA	SGTCS, CPS	NA
F	0	41	23	18	bal HS	bitemporális	bal	NA	CPS, SPS	hypertónia
F	0	39	20	19	bilaterális subependymális heterotópia	bitemporális	jobb	NA	CPS	depresszió
M	0	39	27	12	bal HS, postencephalitis	multifokális fronto-temporális	bal	NA	SGTCS, CPS	NA
F	0	26	12	14	bilaterális HS	bitemporális	bilaterális	VNS	CPS	NA
M	0	35	12	23	bilaterális centroparietális polymicrogyria	bilaterális centro-parietális	jobb	NA	CPS, SPS	szorongásos zavar
M	0	43	11	32	bilaterális HS	bitemporális	bal	NA	CPS	szorongásos zavar
F	1	24	1	23	jobb cinguláris FCD	bifrontális	bal	NA	CPS	NA
M	0	23	0.01	23	FCD, jobb occipito-mediális dysgenesis, ischemia	jobb temporo-occipitális	jobb	NA	SGTCS, CPS, atypical absence	autizmus spektrum zavar
F	0	43	0.75	43	non-lézionális	fronto-temporo-insuláris	bilaterális	NA	CPS in sleep in clusters	szakroiletis-HLA B27 poz., depresszió, dysthymia
F	1	51	18	33	bilaterális polymicrogyria	bitemporális	jobb	NA	SGTCS, CPS	radiológiailag izolált szindróma
F	1	24	14	10	jobb temporális ganglioglioma	fronto-temporális	jobb	RATLR	SGTCS, CPS	NA
F	1	48	11	37	bilaterális temporális heterotópia	temporális	bal	NA	SGTCS, CPS	hyperthyroidizmus, mellrák, depresszió
M	1	33	4	29	jobb frontális gyűrűshoz tartozó FCD	frontális	jobb	NA	SGTCS, SPS	NA
M	1	32	18	14	bilaterális peritrigonális noduláris heterotópia	temporális	bilaterális	NA	SGTCS, CPS	autoimmun májbetegség
F	1	28	4	24	bilaterális FCD	frontális	jobb	NA	SGTCS, CPS	korrigált ASD, depresszió
F	1	31	10	21	bilaterális peritrigonális heterotópia, polymicrogyria	temporo-occipitális	bal	NA	SGTCS, CPS	NA
M	1	25	4	21	bal frontális FCD, polymycr.	frontális	bal	NA	SGTCS, CPS	NA
F	1	32	12	20	MR-negative	frontális	jobb	NA	SGTCS, CPS	endometriózis
M	0	21	14	7	jobb temporális lézió	multifokális epilepszia	jobb	RATLR	SGTCS, CPS	nem-diff. autoimmun szindróma
F	1	34	18	16	bilaterális temporális heterotópia	bitemporális	bilaterális	NA	CPS	obszesszív kompulzív zavar

Táblázat 1. A betegek klinikai jellemzői

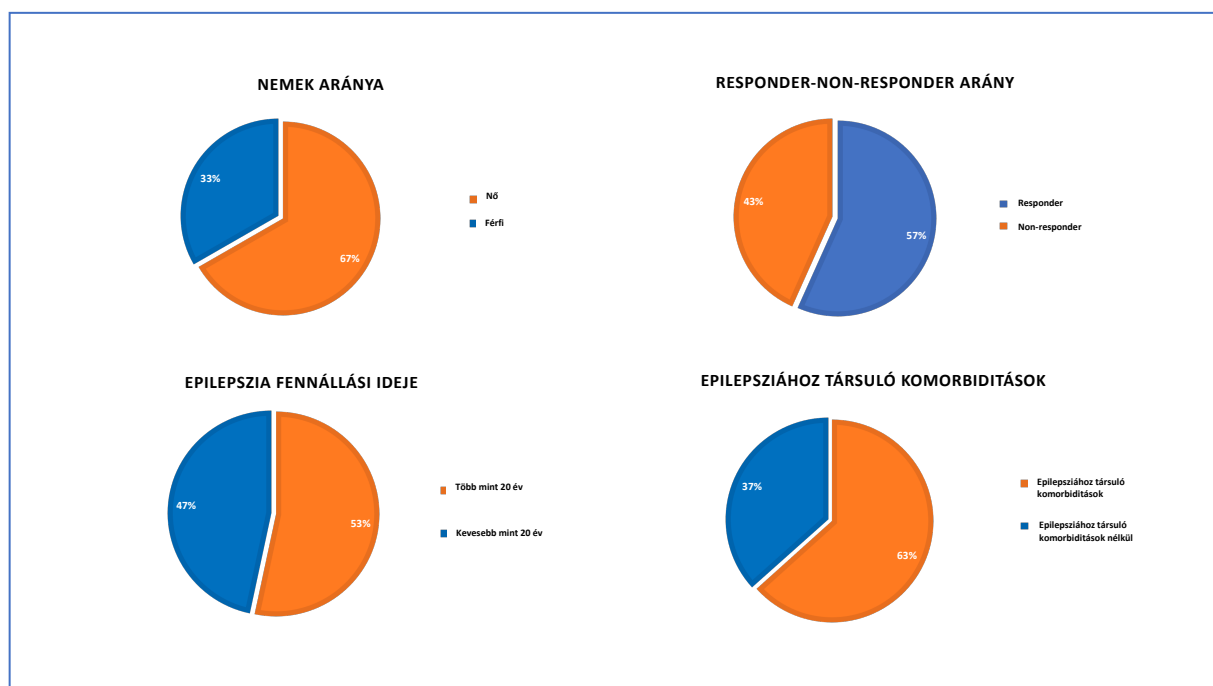
A tanulmányunkban vizsgált DBS-beültetésen átesett gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek klinikai jellemzőit és az epilepsziához társuló komorbid állapotokat mutatja be az alábbi táblázat.

F, female-nő, M, male-férfi, 1-responer, 0-non-responder, HS, hippocampalis sclerosis; FCD, fokális kortikális dysplasia; NA, nem alkalmazható; RTL, right temporal lobectomy-jobb temporális lebeny rezekció; RATL, right anterior temporal lobectomy-jobb elülső temporális lebeny rezekció; VNS, vagus nerve stimulation-vagus ideg stimuláció; SGTCS, secondary generalized tonic-clonic seizure-másodlagosan generalizált tónusos klónusos rohamok; CPS, complex partial seizure-komplex parciális rohamok; SPS, simple partial seizure-egyszerű parciális rohamok; 1DM, type 1 diabetes mellitus; ASD, atrial septal defekt; non-diff. autoimmune syndrome=nem differenciált autoimmun szindróma.

Az összes betegnél készült klinikai célból EKG-vizsgálat, ez alapján megállapítható, hogy az összes tanulmányban értékelt beteg sinus ritmussal rendelkezett.

19 beteg a Budapesti Epilepszia Centrumban, 11 pedig a Pécsi Epilepszia Centrumban került preoperatív kivizsgálásra ellátásra és posztoperatív gondozásra.

A két centrumban ellátott betegek kezelési stratégiája, klinikai, demográfiai és életkori jellemzői között nem volt szignifikáns eltérés, ezért a két csoportot egy populációként kezeljük és értékeltük a statisztikai elemzés során a továbbiakban. (14. ábra, Táblázat 1.)



14. Ábra: Az alanyok közötti befolyásoló tényezők -between subject factors-: nem, responder statusz, epilepszia fennállási ideje, epilepsziához társuló komorbidityások eloszlása kohortunkban

A betegek követése a klinikai rutinnak megfelelően, e tanulmánytól függetlenül történt. A posztoperatív kimeneteli állapot a klinikai kontrollidőpontok alkalmával és a rohamnaplók értékelésével történt. A kimenetel értékelésére egyszerűsített rohamklasszifikációt alkalmaztunk. Responderek közé tartozott a páciens, amennyiben több mint 50%-os rohamszámredukció került nála megállapításra műtét után (a rohamszámot a műtét előtti rohamállapothoz hasonlítva), míg non-respondernek számítottak az ennél kevesebb százaléku rohamszámcsökkenéssel rendelkező betegek.

A tanulmány a Pécsi és Budapesti Etikai bizottság jóváhagyásával és a Helsinkii Deklaráció elveivel [219] összhangban készült.

3.2. DBS implantáció

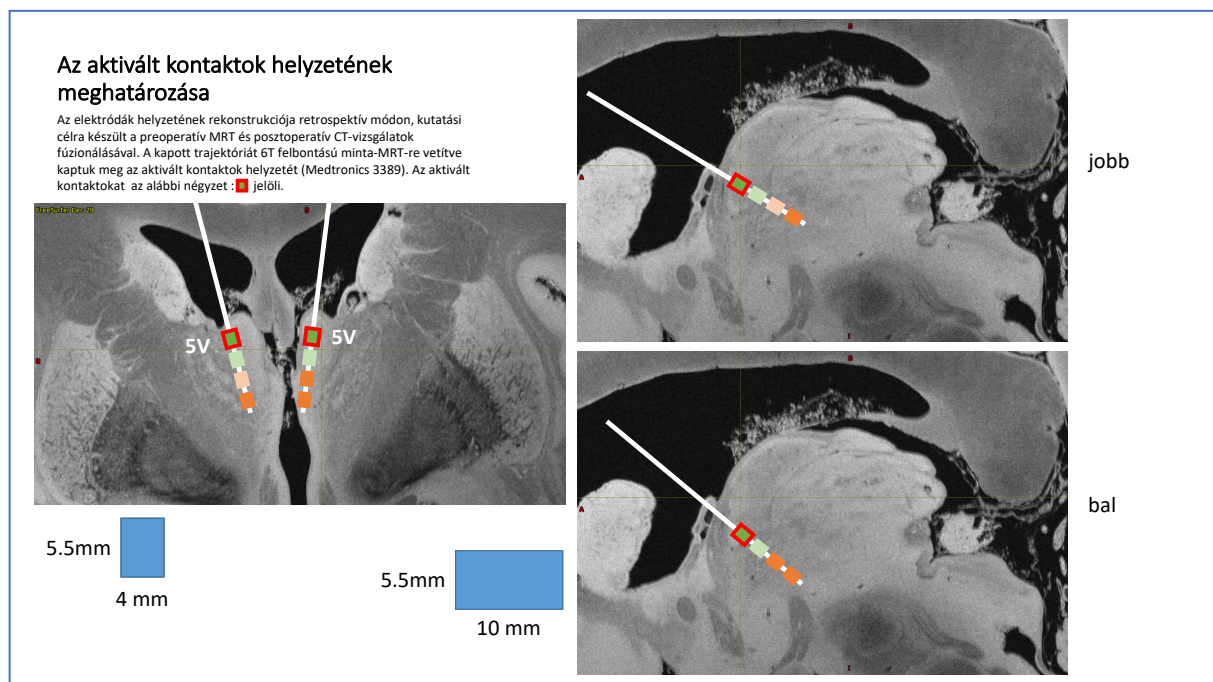
A preoperatív sebészi tervezés a Medtronic Framelink 5 Stealth Station software, illetve Medtronic S7 Planning Station and Cranial Software (Medtronic, minneapolis, MN, USA) segítségével, magas felbontású T1, axialis és koronális STIR és 3D grádiens echo szekvenciák és double inversion recovery time alkalmazásával készült, a mamillothalamikus pályához, mint anatómiai alapstruktúrához viszonyítva.

A sebészi beavatkozás altatásban, a CRW Precision™ Arc System (Integra Life, Princeton, NJ, USA) használatával került elvégzésre. Az elektródák (Medtronic 3387 típusú a transzventrikuláris, és Medtronic 3389 típusú a paraventrikuláris és transzventrikuláris trajektória alkalmazásakor) fluoroszkópiás kontroll alatt és egy inzerciós kanült (10 mm-el a tervezett célpont fölött) alkalmazva kerültek beültetésre. Az elektródák kábeleit és egy Activa PC (Medtronic) internal pulse generator (IPG) szintén beültetésre került.

A posztoperatív CT-vizsgálatok minimum 6 héttel a műtét után készültek, a pneumocephalus okozta artefaktok kiküszöbölése végett. A kontaktok helyzetét a 3 dimenziós Euclidean-vektor számítás segítségével a kontrol-CT és az anatómiai preoperatív T1 MRI szekvencia fúzionálása segítségével határoztuk meg. Aktív kontaktoknak a legkedvezőbb elhelyezkedésű elektródákat választottuk ki a legjobb terápiás hatás elérése érdekében. Az első elektróda-indítás minimum 4 héttel az operáció után történt, a mikrolézió potenciális hatásának lehetőségét biztosítva. A standard indítási paraméterek 5 V, 90 μ S, 130 (Budapesti Centrum) / 145 Hz (Pécsi Centrumban), 1 perc ON és 5 perc OFF cycling mode voltak. A feszültség fokozatos növelésére (7-7,5 V-ig) akkor került sor, ha a standard indítási paraméterek nem eredményeztek rohammentességet. A preoperatív (T1-időpontban) alkalmazott antiepileptikum-regimen a műtét utáni stimuláció nélküli mérések (T2-időpont) és a mélyagyi stimulációs mérések (T3-időpont) során sem került változtatásra.

17 páciensnél az aktivált kontaktok mindkét oldalon az ANT-ben helyezkedtek el (kettős találat csoportja), 7 páciensnél csak a bal oldali ANT-ben, 3 páciensben csak a jobboldali ANT-ben, és 3 páciens esetén egyik kontakt sem az ANT-ben helyezkedett el.

A 15. ábra (retrospektív, kutatási célra készített) jeleníti meg az aktivált kontaktok helyzetét.



15. Ábra: Az aktivált kontaktok helyzetének meghatározása preoperatív MRT és posztoperatív CT-vizsgálatok fúzionálásával

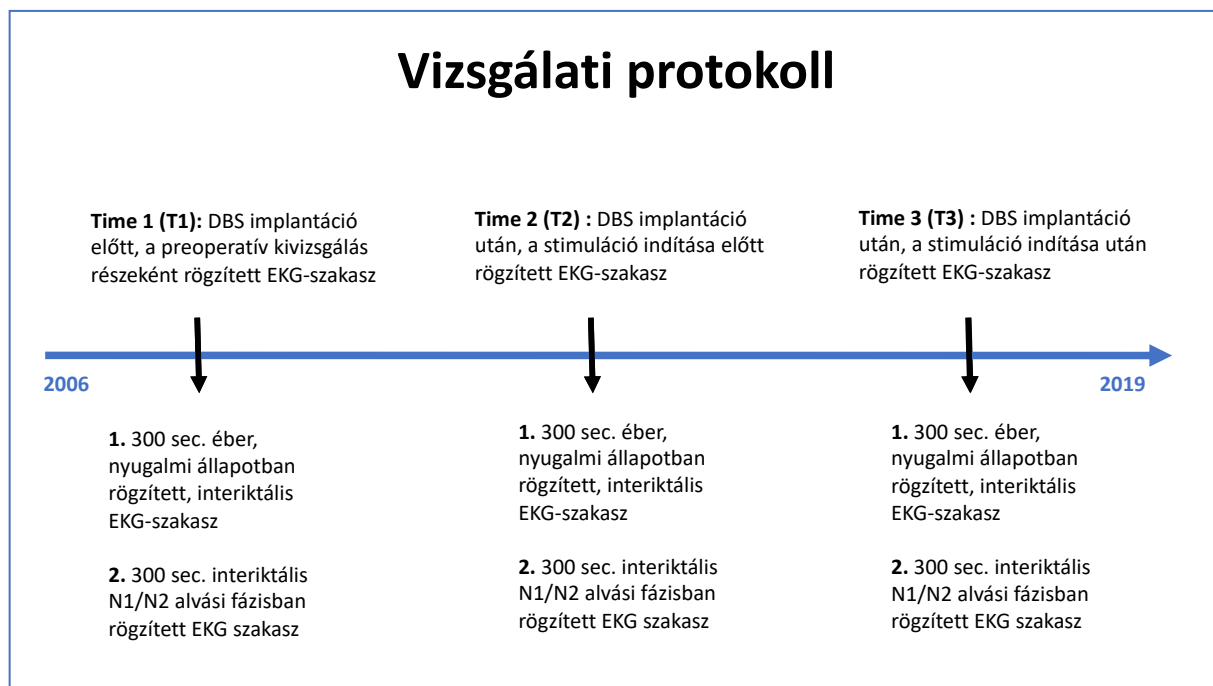
3.3. Adatgyűjtés:

Összesen 180 EKG szakasz került kiválasztásra a rendelkezésre álló preoperatív (T1), postoperatív stimuláció nélküli (T2) és postoperatív stimuláció bekapcsolása utáni (T3) Video-EEG-EKG monitorozási anyagokból (betegenként 6 EKG szakasz a 3 különböző (T1, T2, T3) időpontban készített video-EEG-EKG felvételekből). Mindhárom időpontban betegenként (T1, T2, T3) egy éber és egy N1/N2 alvási stádiumban készített EKG-szakasz került elemzésre.

A video-EEG felvételek alkalmával a betegek folyamatos monitorozása zajlott egy teljesen digitalizált video-EEG-EKG rögzítő rendszer (Brain-Quick System Evolution, Micromed SpA, Mogliano-Veneto, Italy) segítségével, mely során videofelvétel, 21-27-csatornás skalp-EEG és EKG került egyidőben felvételre. A monitorozási szakaszok legalább 2 napig tartottak. Az EKG rögzítéséhez 4 elektróda került az elülső és középső honaljvonalon elhelyezésre. 2 bipoláris EKG vektor került így elvezetésre, az egyik vektor a szív elektromos tengelyével párhuzamos, a másik vektor körülbelül 60-80 fokban keresztezte a szív említett tengelyét.

Az EEG-EKG felvételek mintavételi beállítása 1024 Hz volt, ami a HRV-értékeléshez szükséges elérhető legjobb felbontást biztosítja [206, 220].

A kutatási tervet az 16. ábra szemlélteti.



16. Ábra: A vizsgálati protokoll összefoglaló ábrtája

Kutatási terv: Páciensenként és időpontként (T1, T2, T3) kettő interiktális EKG-szakaszt (1: éber, nyugalmi állapotban és 2: N1-N2-alvás során rögzített) került elemzésre.

Időpontok:

Time 1 (T1): A DBS-implantáció előtt, a műtéti kivizsgálás részeként készült az EKG,

Time 2 (T2): A DBS-implantáció után a stimuláció bekapcsolása előtti időszakban rögzített EKG-felvétel,

Time 3 (T3): A DBS-bekapcsolás és indítási program beállítása utáni időszak EKG-mérése.

DBS, deep brain stimulation-mélyagyi stimuláció; N1- or N2-stage sleep-N1-N2 alvási fázisok, non-rapid eye movement (NREM) alvási állapot

A videó-EEG monitorozás a klinikai protokollnak megfelelően, a kutatástól függetlenül készült. A videó-EEG monitorozási felvételekből 5-perces és 60-perces, interiktális szakaszokat választottunk ki, felvételenként 2 interiktális szakaszt –egy éber, nyugalomban és egy N1/N2 alvásban rögzített felvételt.

Az első felvétel a műtét előtt készült (T1), a második az elektródák implantációja után, de a stimuláció bekapcsolása előtt (T2), a harmadik pedig (T3) a DBS indítása után. A harmadik

szakasz legalább 2 hónappal a műtét után került felvételre a klinikai protokollnak megfelelően.

3.4. Adatok elemzése

A videó-EEG-EKG szakaszokat kettő, a klinikai adatokat (például responder/non-responder, életkor, epilepsziafennállás, nem, ANT-találási arány) nem ismerő független vizsgáló elemezte. Az alvási fázisok meghatározása (N1/N2 alvási fázisok kiválasztása) egy alvásmedicinával foglalkozó neurológus által történt. Az interiktális szakaszok kiválasztását egy EEG-elemzésben jártas neurológus végezte. Mivel a rohamok akut HRV-változással járnak, a szakaszok az ILAE ajánlását követve kerültek kiválasztásra, az alábbi feltételek teljesülésével: 1, legalább 8 órával az utolsó tónusos-klónusos roham után, 2, legalább egy órával az utolsó klinikai, subklinikai, vagy EEG által detektált roham után (a roham nem lehetett ez esetben tónusos-klónusos), 3, legalább egy órával a következő roham előtt [206].

Az EKG-szakaszok feldolgozása során először az 1996-os Kardiológiai Társaság ajánlását követve [221] a szakaszok vizuális vizsgálata történt meg a műtermékek, és a nem-sinusoid szívverések azonosítására. A szakaszok további analizálása a Kubios Premium HRV-Software segítségével történt, amely a Lipponen és Tarvainen által 2019-ben leírt automatikus algoritmust alkalmazva [222] megbízhatóan elkülöníti a normális sinus-rithmus szívverést a nem-sinusoid- 'misplaced' szívverésektől.

Az Európai Kardiológiai Társaság HRV-mérésekre és elemzésre vonatkozó ajánlása [221] nem terjeszthető ki az epilepsziás betegek csoportjára. Az ajánlásban szereplő 24-órás Holter monitorozás nem teszi lehetővé az alvási-és ébrenléti HRV-szakaszok külön történő értékelését, ami (a HRV diurnális változásainak értékelése) epilepsziás betegek esetén fontos lehet. Egy 24 órás periódus értékelése alatt ezen felül a HRV csökkent vagy emelkedett értéket mutathat a beteg ezen időtartam alatti rohamgyakoriságától függően [223].

Ezeket figyelembe véve, az ILAE által ajánlott [206], epilepsziás betegekre vonatkozó standardizált HRV-paraméterek mérési és közlési ajánlását követtük, mely szerint a fő elemzendő és közlendő paraméter, az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke-továbbiakban: RMSSD (root mean square of the successive differences) éber és alvó állapotban, illetve az éber és alvó állapotban mért RMSSD-értékek aránya.

Az ILAE minimumprotokollja a HRV mérésre vonatkozóan:

1. 5-perces éber RMSSD-érték: a mérés nyugalmi állapotban történt
2. 5-perces alvási RMSSD-érték: a mérés N1/N2 alvási stádiumban került rögzítésre
3. 5 perces alvási és éber RMSSD-érték aránya

Kiegészítésként vizsgálatunk során 60-perces szakaszokat is kiválasztottunk és értékeltünk.

A HRV idő-doménjei közül az RR-intervallumok standard eltérése (SDNN) és az átlagos szívfrekvencia (heart rate-HR, 1/min) is rögzítésre került.

A HRV frekvencia spektrumát 3 doménre osztottuk: magas frekvenciatartományra (high frequency-HF: 0,15-0,40 Hz), alacsony frekvenciatartományra (low frequency range-LF: 0,04-0,15), és nagyon alacsony frekvenciatartományra (very low frequency range-VLF: 0,0033-0,04 Hz). A HRV frekvenciadomén analízise a Marple által 1987-ben leírt parametrikus autoregresszív modell alapján történt [224]. Ez a módszer lehetővé teszi a rövid minták jó felbontású elemzését és különböző spektrális komponensek elkülönítését (Kubios HRV Prémium Software, Kubios, Kuopio, Finland).

Az életkor előrehaladtával a teljes és abszolút HF-és LF- spektrum csökkenését figyelték meg, ami viszont a normalizált LF és HF-értékek esetén nem volt szignifikáns, ezért vizsgálatunk során az életkor ezen ismert hatását kiküszöbölendő a normalizált LF és HF értékeket alkalmaztuk [225-229].

A normalizált értékeket az alábbi módon határoztuk meg: LF AR normalized units (LF AR n.u. = $LF [ms^2] / (total\ power [ms^2] - VLF [ms^2]) \times 100\%$); HF AR normalized units (HF AR n.u.) = $HF [ms^2] / (total\ power [ms^2] - VLF [ms^2]) \times 100$, the LF/HF ratio [230-234]. VLF értékek közül a logaritmusos VLF-értéket közöljük (VLF log) (az elemzett HRV paramétereket a 2. Táblázat mutatja be).

Vizsgált HRV paraméterek	
Idő-domén (mértékegység)	Frekvencia-domén (mértékegység)
RMSSD: Square root of the mean squared differences between successive RR intervals (ms) Az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke Komment: A szívfrekvencia rövidtávú változásait és a paraszimpatikus idegrendszer befolyását tükröző paraméter	HF: power of high frequency range- magas frekvencia-spektrum (0.15-0.4 Hz) Komment: A paraszimpatikus idegrendszeri aktivitáshoz kapcsolódik, korrelál az RMSSD-vel, a teljes vagus-blokád eliminálja a HF-oszcillációkat (normalized units (n.u.))
SDNN (STD RR): Standard deviation of RR intervals (ms) Az RR-intervallumok standard deviációja Komment: AZ átfogó, általános HRV becslése	LF: power of low frequency range- alacsony frekvencia-spektrum (0.04-0.15 Hz) Komment: A szimpatikus idegrendszeri aktivitáshoz kapcsolódik, a baroreflex megfelelője a nyugalmi állapotú mérések esetén, a totális vagus-idegblockád csökkenti az LF-értéket (n.u.)
Mean RR: Az RR intervallumok átlagos távolsága (ms)	VLF: power of very low frequency range- nagyon alacsony frekvencia-spektrum (< 0.04 Hz) Komment: A fiziológiai korrelációja nem teljesen tisztázott, a vazomotor funkcióhoz, a respiratorikus szinusz arhythmiahoz és/ a paraszimpatikus idegrendszeri aktivitáshoz kapcsolódhat, a paraszimpatikus idegrendszeri blokád majdnem teljesen eliminálja, a szimpatikus idegrendszeri blokád nem befolyásolja a VLF (log)
Mean HR (heart rate): az átlagos szívritmus (1/min)	LF/HF arány: Ratio of high to low frequency power- a magas és alacsony- frekvencia-spektrumok aránya Komment: jelentése vitatott, tradicionálisan a szimpatovagális-egyensúly jelzője, interpretációja specifikus mérési körülmények figyelembevételével történik (n.a.)

Táblázat 2. Tanulmányunkban vizsgált HRV paraméterek

A tanulmányunkban vizsgált HRV idő-és frekvenciadomén-paraméterei és azok klinikai jelentősége

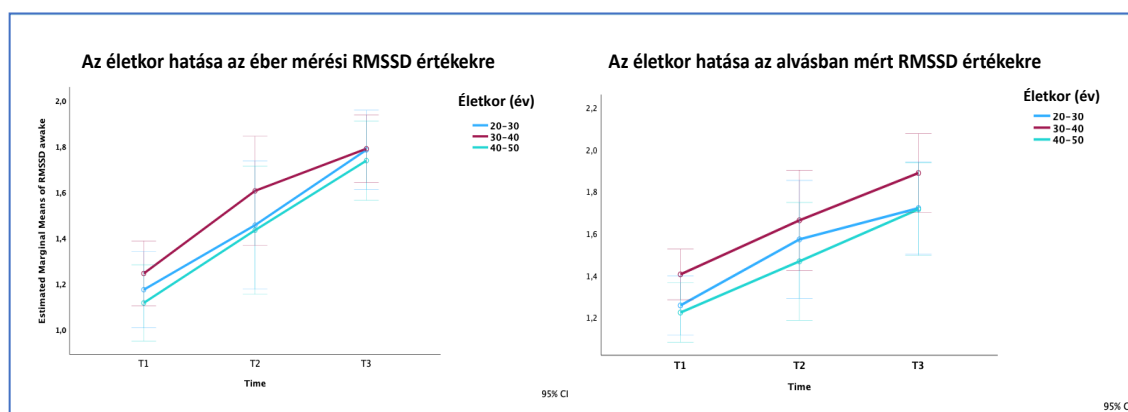
3.5. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez az egyirányú, ismételt mérési varianciaanalízist (egy utas ANOVA-one-way repeated measures ANOVA) és post hoc teszt során a csoportok összehasonlítása alkalmával a Bonferroni-féle korrekciót alkalmaztuk az SPSS v 26, IBM Inc, Armonk, NY, USA programot használva.

A HRV-paraméterek 10-es logaritmusú transformált értékeit használtuk a statisztikai elemzés során, mivel ezen értékekere teljesült a normál eloszlás és a variancia homogenitása, ami az egy utas ANOVA előfeltétele.

A három időpontban (T1: műtét előtt, T2: műtét után, stimuláció indítása nélkül, T3: műtét után a stimuláció indítása után) rögzített mérési eredményeket hasonlítottuk össze, az alanyok közötti módosító, mérési eredményeket potenciálisan befolyásoló faktorok együttes elemzésével. Ezen módosító tényezők: 1, responder/non-responder státusz, 2, generalizált tónusos-klónusos rohamok jelenléte, 3, nem, 4, epilepszia betegség fennállása a műtét idején-ezen belül 2 alcsoport: 4/1: kevesebb mint 20 éves betegségtartam, 4/2: több mint 20 éves betegségtartam, 5, az epilepsziás fókuszt oldalisa (jobb/bal/bilaterális), 6, komorbiditások (többnyire pszichiátriai, vagy krónikus fájdalommal társuló betegségek-ld 1. Táblázat).

Elemztük továbbá az elektródák lokalizációjának és az életkornak a hatását a HRV-változásokra (17. ábra).



17. Ábra: Az életkor, mint befolyásoló tényező hatása az RMSSD értékekre

Az életkor hatását vizsgálva azt találtuk, hogy a 30-40 év közötti páciensek (11 páciens) tendenciózusan magasabb RMSSD értékekkel rendelkeztek éber és alvási mérések esetén is, mint a 20-30 (8 páciens) és a 40-50 év közötti (8 páciens) páciensek, ez azonban nem volt statisztikailag szignifikáns ($p > 0.05$).

Mindhárom korcsoportban szignifikáns eltérés igazolódott a DBS-implantáció (T2) és a stimuláció indítása (T3) után is ($p < 0.05$).

Vizsgálatunk során továbbá 2 alcsoportra osztva is elemeztük a HRV-változásokat. Az egyik alcsoportba (17 beteg) azon páciensek tartoztak, akiknél mindkét aktivált elektróda az ANT-ben helyezkedett el (2-találat csoportja), a másik alcsoportot (13 beteg) azon betegek alkották, akiknél csak az egyik oldalon (jobb-ANT: 7 beteg esetén, bal-ANT 3 beteg esetén,) vagy egyik oldalon sem az ANT-ben helyezkedett el az aktivált kontakt.

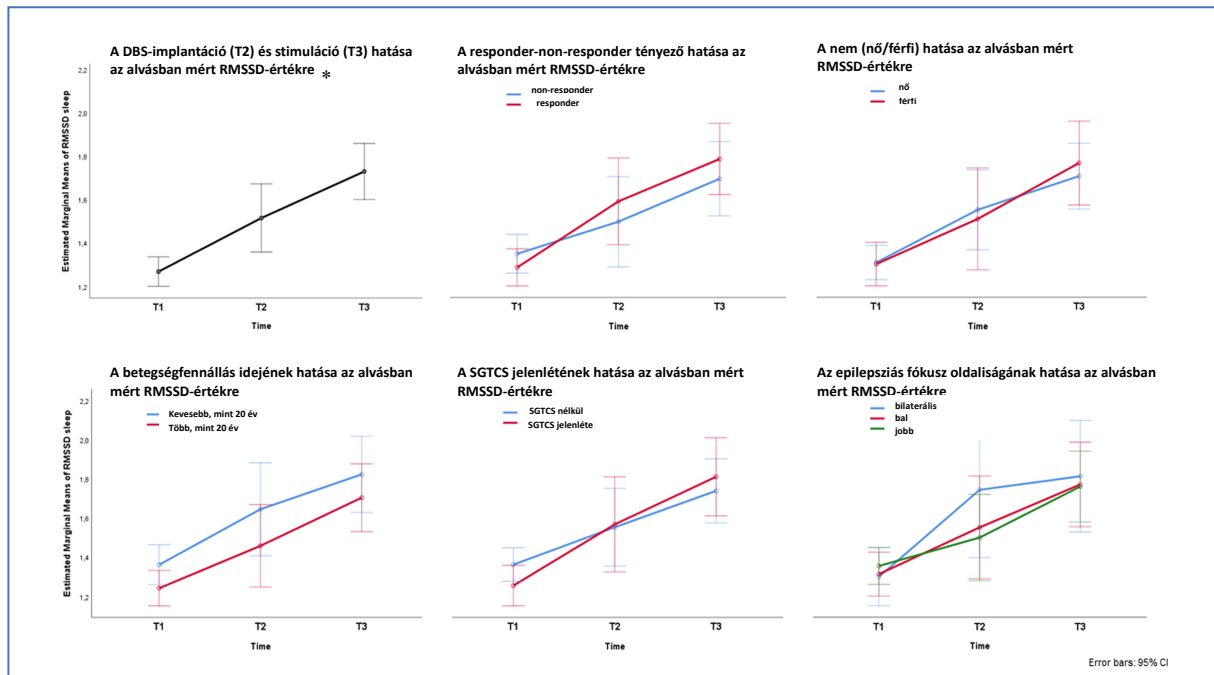
4. Eredmények:

4.1. Time-domén paraméterek

A HRV idő-domén paramétereit a 3 különböző időpontban vizsgálva (T1, T2, T3) szignifikáns eltérést találtunk az időpontok között az RMSSD and SDNN paraméterek esetében. Az alvó/éber RMSSD arány értékeket szintén közöljük.

4.1.1. Alvás alatti és éber állapotban mért RMSSD értékek

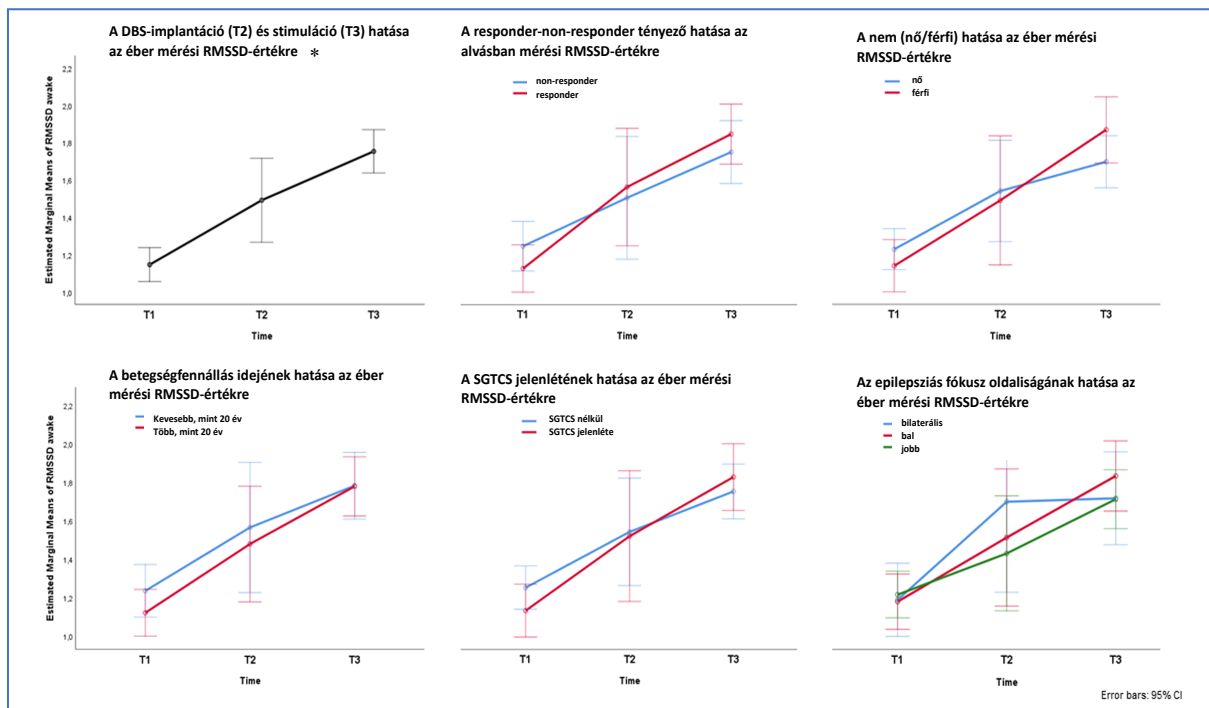
Az egyirányú, ismételt mérési ANOVA vizsgálatot a Greenhouse-Geisser korrekcióval végezve az alvási és éber állapotban mért RMSSD értékek között is szignifikáns eltérést találtunk (alvási érték: $F = 21.117$, éber érték: $F = 27.119$, $p < 0.001$, mindkét esetben). A Bonferroni post hoc-teszt eredménye szerint a DBS beültetés HRV-növekedést eredményezett, szignifikáns HRV növekedés igazolódott a T1, T2 és T3 időpontok között is (alvási mérések: T1 mean = 1.294 ± 0.043 vs. T2 mean = 1.562 ± 0.078 vs. T3 mean = 1.789 ± 0.061 ,) (éber mérések: T1 mean = 1.130 ± 0.047 vs. T2 mean = 1.493 ± 0.088 vs. T3 mean = 1.764 ± 0.041), (alvási mérések: $p = 0.038$ a T1 vs. T2 esetén, $p < 0.001$ a T1 vs. T3 és T2 vs. T3 esetén,; éber mérések: $p = 0.012$ T1 vs. T2, $p = 0.005$ a T2 vs. T3 esetén, és $p < 0.001$ a T1 vs. T3 esetén), (18. és 19. ábra).



18. Ábra: Az alvásban mért RMSSD-értékek változásának összefoglalása

A DBS-implantáció hatására az alvási RMSSD-értékek szignifikáns ($p < 0.05$ -csillaggal jelölve) növekedése igazolódott. Az alanyok közötti módosító tényezők: Responder/non-responder, SGTCs, nem, epilepszia fennállása a műtét idején, epilepszia oldaliséga, és az epilepsziához társuló komorbid állapotok nem befolyásolták szignifikáns mértékben ezt a hatást (T1–T3).

RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals- az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke; SGTCs, secondary generalized tonic-clonic seizures-másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamok



19. Ábra: Éber állapotban mért RMSSD értékek változása

A DBS implantáció hatására szignifikáns éber RMSSD-érték-növekedés ($p < 0.05$ – csillaggal jelölve) igazolódott. Az alanyok közötti módosító tényezők: Responder/non-responder, SGTCs, nem, epilepszia fennállása a műtét idején, epilepszia oldalisága, és az epilepsziához társuló komorbid állapotok nem befolyásolták szignifikáns mértékben ezt a hatást (T1–T3).

RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals- az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke; SGTCs, secondarily generalized tonic-clonic seizures-másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamok

4.1.2. RMSSD alvási/RMSSD éber mérések aránya

Az idő (T1, T2, T3) és az egyéb vizsgált faktorok hatása az alvási/éber RMSSD arányára nem eredményezett szignifikáns változást, ($F = 1.423$, $p = 0.257$ az időre), egy csökkenési trend a T1 - T2 - T3 időpontok között viszont megfigyelhető volt.

4.1.3. SDNN

SDNN értékek az RMSSD értékek változását követték. Az alvás során rögzített és az éber állapotban mért SDNN értékek is szignifikáns változást mutattak a 3 időpont (T1, T2, T3) között. ($F = 25.1$ alvási, $F = 29$ éber mérések, $p < 0.01$ mindkét esetben). A post hoc Bonferroni korrekció során a T1, T2 és T3 időpontok között is szignifikáns növekedés igazolódott (T1 mean = 1.36 ± 0.03 vs. T2 mean = 1.67 ± 0.07 vs. T3 mean = 1.84 ± 0.04 az alvási méréseknél és T1 mean = 1.354 ± 0.04 vs. T2 mean = 1.636 ± 0.76 vs. T3 mean = 1.74 ± 0.47 az éber állapotban rögzített mérési eredményeknél), ($p = 0.009$ a T1 vs. T2, és $p < 0.001$ a T1 vs. T3 alvási mérésekre, míg $p = 0.026$ a T1 vs. T2, és $p < 0.001$ a T1 vs. T3 éber mérési eredményekre).

4.1.4. Átlagos szívfrekvencia értékek

Az átlagos szívfrekvencia (HR) nem változott szignifikánsan a vizsgált 3 időpontban (T1, T2 és T3 időpontok között).

4.1.5. Alanyok közötti módosító tényezők

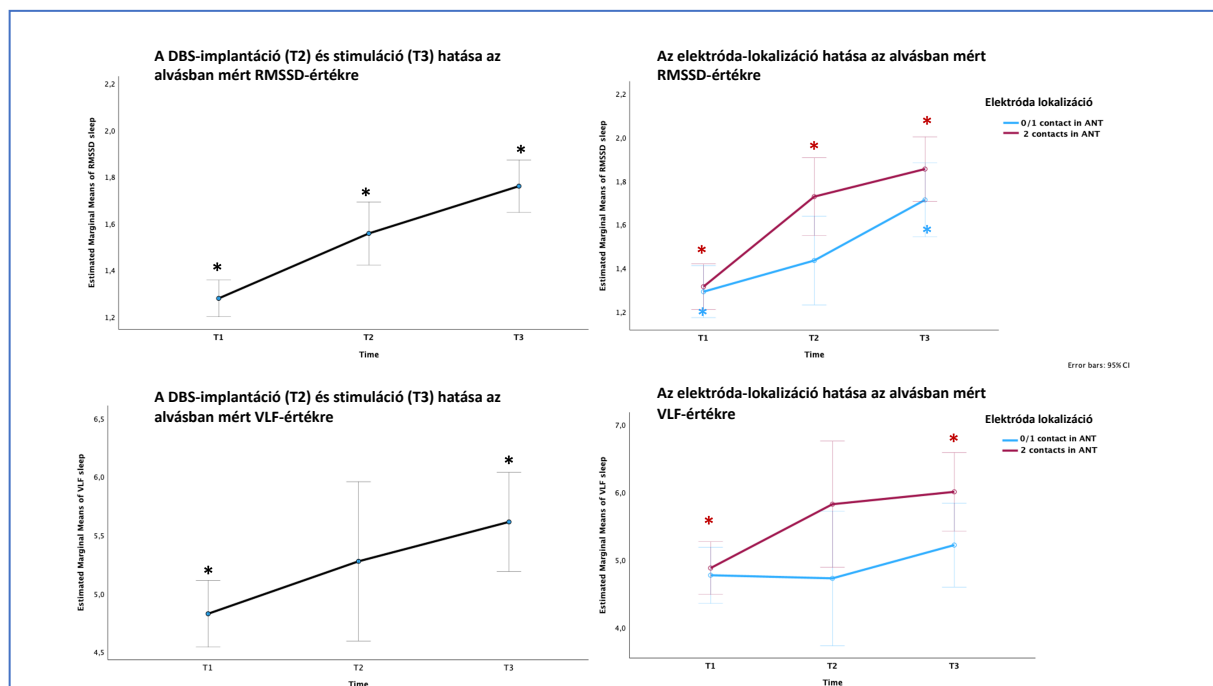
A HRV idő-domén paramétereinek szignifikáns változását (a paraszimpatikus tónus növekedését és a szimpatikus tónus változását) rögzítettük a T1, T2, T3 időpontok között az RMSSD és SDNN értékek vizsgálata során.

Egyik vizsgált tényező sem befolyásolta szignifikáns mértékben a DBS implantáció HRV-változást eredményező hatását.

Az ANT-találati arányt vizsgálva viszont azt találtuk, hogy a kiváltott hatás mértéke (effect size) nagyobb volt a 2 találat-csoportban, mint az egyoldali-ANT találati csoportban (20. ábra)

Az alcsoportok (a bilaterális ANT-találati csoport az unilaterális ANT-találati csoporttal összehasonlítva) elemzése során azt találtuk, hogy az alvás során rögzített RMSSD érték szignifikáns növekedése a T1 és T2 időpont között (DBS implantáció hatása stimuláció nélkül) csak a bilaterális ANT-találati csoportban volt megfigyelhető (Bonferroni correction: T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs. T2 mean = 1.727 ± 0.076 , $p = 0.002$ az alvási RMSSD érték növekedésére a T1 és T2 alvási mérések között, T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs. T3 mean = 1.854 ± 0.073 , $p < 0.001$ a T1 vs. T3 alvási mérésekre, és T2 vs. T3 alvási mérések esetén $p = 0.029$), az unilaterális csoport esetén szignifikáns változás csak a T1 és T3 időpont összehasonlításakor (a stimuláció bekapcsolása után) igazolódott. (Bonferroni correction: T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs. T2 mean = 1.434 ± 0.114 , $p = 0.525$ – nem igazolódott szignifikáns mértékű növekedés a T1 és T2 alvási mérések között, T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs. T3 mean = 1.712 ± 0.082 , $p < 0.001$ szignifikáns eltérés igazolódott a T1 vs. T3 alvási mérések esetén), (ld. 20. ábra és Táblázat 3).

A 60-perces RMSSD-mérések eredményeit vizsgálva azt találtuk, hogy az 5 perces mérési eredmények reprodukálhatóak a 60-perces szakaszokat vizsgálva is.



20. Ábra: Alcsoportelemzés, az ANT-találati arány hatása az alvásban mért RMSSD és VLF-értékekre

A bilaterális ANT-találattal rendelkező betegek esetén szignifikáns alvási RMSSD-értéknövekedés igazolódott a DBS-implantáció után, a magasfrekvenciás stimuláció bekapcsolása előtt (T2).

A szignifikáns változásokat csillag jelöli.

(Bonferroni korrekció: T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs. T2 mean = 1.727 ± 0.076 , $p = 0.002$ az alvási RMSSD esetén RMSSD, T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs. T3 mean = 1.854 ± 0.073 , $p < 0.001$ a T1 vs. T3 esetén, és T2 vs. T3, $p = 0.029$).

Az unilaterális ANT-találati csoportban, illetve ANT-találat hiányában csak a stimuláció bekapcsolása után (T3) mutatkozott szignifikáns RMSSD növekedés.

(Bonferroni korrekció: T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs. T2 mean = 1.434 ± 0.114 , $p = 0.525$, T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs. T3 mean = 1.712 ± 0.082 , $p < 0.001$ a T1 vs. T3 esetén, és T2 mean = 1.434 ± 0.114 vs. T3 mean = 1.712 ± 0.082 , $p = 0.007$ a T2 vs. T3 esetén).

A bilaterális ANT-találat esetén szignifikáns VLF-érték-növekedés igazolódott a stimuláció bekapcsolása után (T3). (Greenhouse–Geisser: $F = 4.122$ $p = 0.042$, Bonferroni korrekció: T1 mean = 4.867 ± 0.136 vs. T3 mean = 5.930 ± 0.245 , $p = 0.001$, $F = 9.726$)

An unilaterális ANT-találat, vagy ANT-találat hiánya esetén nem igazolódott statisztikailag szignifikáns változás a DBS-implantáció (T2) illetve stimuláció bekapcsolásának (T3) hatására.

RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals- az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke,

VLF, nagyon alacsony frekvencia-spektrum; DBS, deep brain stimulation-mélyagyi stimuláció

HRV idő -és frekvenciadomén paraméterek	N1-N2 alvás / éber állapot	Lokalizáció					
		bilaterális ANT-találat (n=17)			0/1 ANT-találat (n=13)		
RMSSD (ms)	Alvás	T1 <	T2 <	T3	T1 <	-	T3
	Éber	T1 <	T2 <	T3	T1 <	T2 <	T3
LF pow.AR.nu (0.04-0.15 Hz)	Alvás	T1 >	-	T3	-	-	-
	Éber	T1 >	T2	T1 > T3	T1 >	T2	T1 > T3
HF pow.AR.nu (0.15-0.4 Hz)	Alvás	T1 <	-	T3	-	-	-
	Éber	T1 <	-	T3	T1 <	-	T3
LF/HF ratio	éber	T1 >	T2	T1 > T3	T1 >	-	T3
VLF AR log. (<0.04 Hz)	Alvás	T1 <	-	T3	-	-	-
	Éber	T1 <	-	T3	T1 <	-	T3

Táblázat 3. A tanulmányunk által vizsgált HRV-paraméterek statisztikailag szignifikáns ($p < 0.05$) változása

A HRV-paraméterek változásait a bilaterális és unilaterális ANT-találati csoportban is vizsgáltuk.

A bilaterális ANT-csoportban szignifikáns HRV-paraméter-változások igazolódtak az alvás során mért LF, HF és VLF-paraméterek esetén az ANT-DBS stimuláció hatására (T1 és T3 időpontok között).

Az alvási és éber állapotban mért RMSSD érték növekedése volt továbbá megfigyelhető a DBS implantáció (T2) és a stimuláció bekapcsolása (T3) után is, továbbá az éber állapotban mért LF/HF arány csökkenése szintén DBS implantáció (T2) és a stimuláció bekapcsolása (T3) után is.

Az unilaterális ANT-találati csoportban (ide tartozott az 3 beteg is, akiknél egyik kontakt sem az ANT-ben helyezkedett el) szignifikáns változás az alvásban mért RMSSD és az LF/HF arány értékei esetén csak a stimuláció bekapcsolása után (T3) volt igazolható. Az alváskor mért LF, HF és VLF-értékek esetén nem igazolódott szignifikáns változás az unilaterális ANT-találati csoportban.

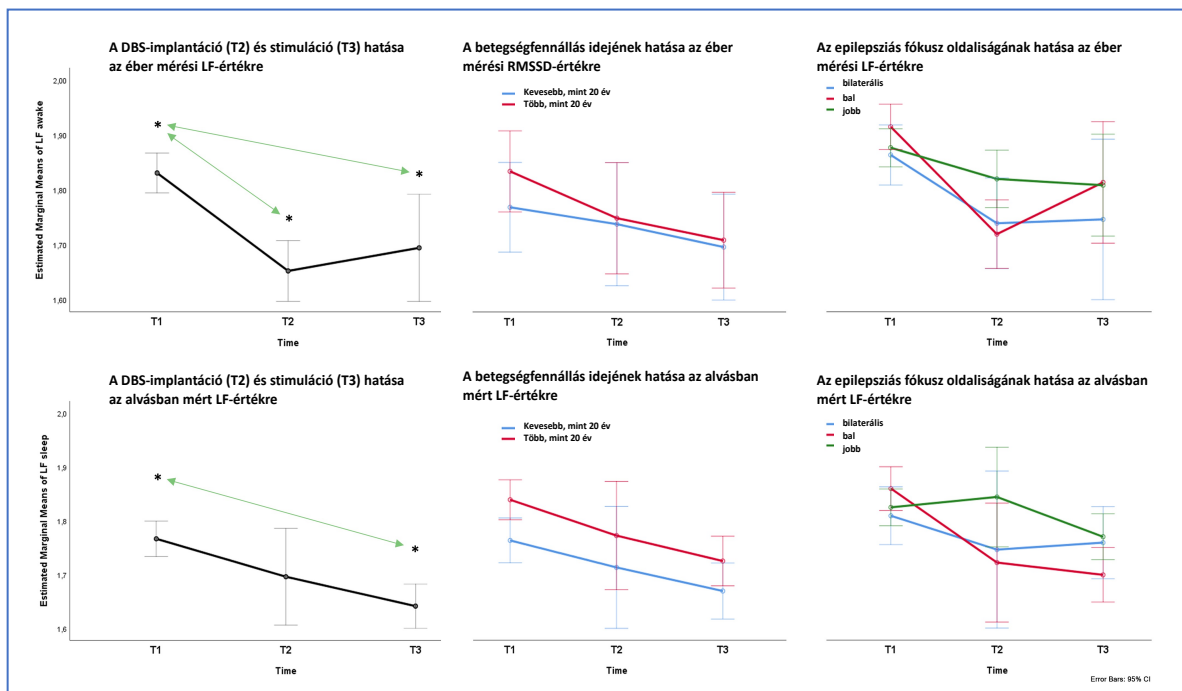
4.2. Frekvencia-domén paraméterek elemzése

A frekvencia-domén paraméterek elemzése is a T1, T2, T3 időpontok között történt, 5-perces, illetve 60-perces szakaszok vizsgálatával. Szignifikáns eltérés az LF, HF, VLF és az éber állapotban mért LF/HF arány esetén igazolódott.

4.2.1. Éber állapotban és alvás során mért LF értékek eredményei

Az ismételt mérési ANOVA vizsgálat szignifikáns változást igazolt az éber és alvás során mért LF értékek esetén is (sphericitást feltételezve $F = 4.797$, $p = 0.016$ az LF AR n.u. alvási, és $F = 4.737$, $p = 0.016$ az LF AR n.u. éber állapotban mért értékeire nézve; (6.ábra)). A Bonferroni-féle post-hoc teszt szignifikáns LF-csökkenést igazolt a T1 és T3 alvási mérések (T1 mean = 1.767 ± 0.013 vs. T3 mean = 1.641 ± 0.017 , $p = 0.003$), és a T1 és T2 éber mérések (T1 mean = 1.839 ± 0.027 vs. T2 mean = 1.653 ± 0.053 , $p = 0.044$), és a T1 és T3 éber mérések (T1 mean = 1.839 ± 0.027 , vs. T3 mean = 1.696 ± 0.033 , $p = 0.008$) esetén. Az LF-értékek esetén is végeztünk alcsoportelemzést. Ennek során igazolódott, hogy csak a bilaterális ANT-találati csoportnál volt szignifikáns HRV-csökkenés T1 és T3 időpontok között megfigyelhető. (25. ábra, Táblázat 3.)

A 60-perces szakaszok elemzésekor nem találtunk szignifikáns változást a T1, T2 és T3 időpontok között, egy statisztikai szignifikanciát el nem érő LF-csökkenés volt a DBS implantáció és a stimuláció bekapcsolása után megfigyelhető.



21. Ábra: Az LF-értékek változásának összefoglalása

Az alanyok közötti befolyásoló tényezők 'between-subject factors' nem befolyásolták szignifikáns mértékben a DBS hatását. Szignifikáns ($p < 0.05$) LF-érték-csökkenés igazolódott a stimuláció bekapcsolása után (T3) éber és alvási mérések eredményeit vizsgálva. A 20-évnél rövidebb betegségfennállás és baloldali epilepszia-dominancia esetén tendenciálisan alacsonyabb LF-érték volt megfigyelhető, mint a több mint 20-éves betegségfennállás és jobboldali epilepszia-dominancia esetén ($p > 0.05$).

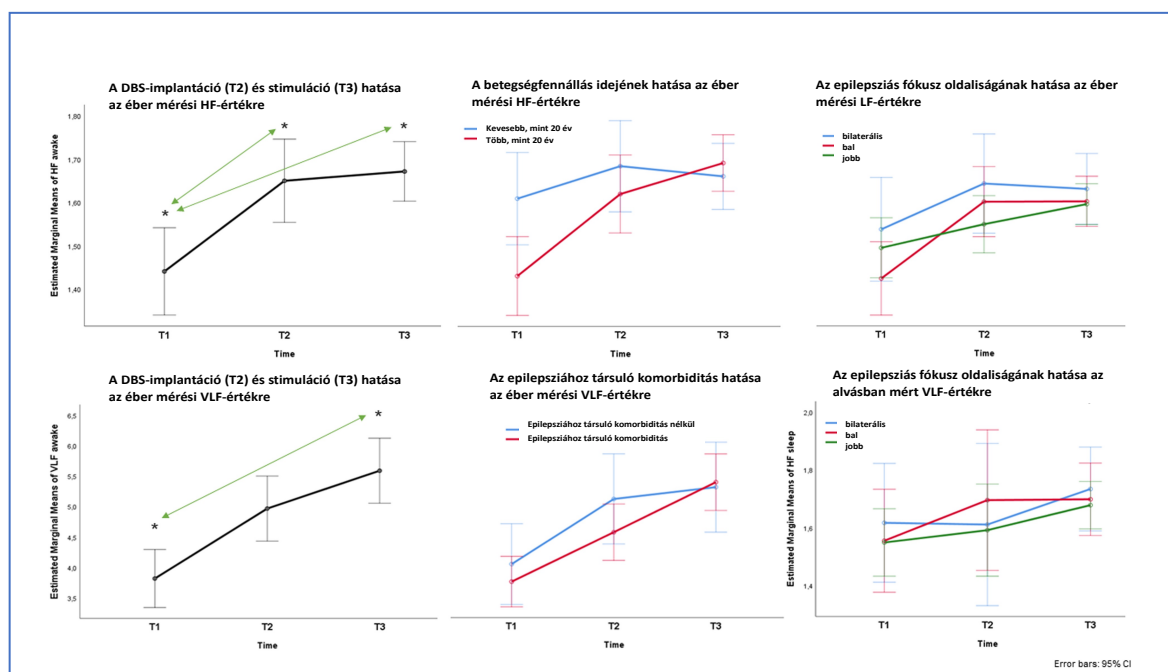
4.2.2. Éber állapotban és alvás során mért HF értékek eredményei

A HF-értékek vizsgálata során szignifikáns eltérés mutatkozott az éber és alvási mérések eredményeinek értékelése során is (sphericitást feltételezve $F = 3.385$, $p = 0.041$ alvási) és (Greenhouse–Geisser korrekció $F = 5.890$, $p = 0.016$ éber) (6.ábra).

A Bonferroni post-hoc teszt a T1 és T3 időpontok közötti HF-érték növekedést igazolt alvó (T1 mean = 1.549 ± 0.038 vs. T3 mean = 1.686 ± 0.026 , $p = 0.004$), és éber (T1 mean = 1.437 ± 0.54 vs. T3 mean = 1.666 ± 0.35 , $p = 0.001$) állapotban történő mérések során is.

Az alcsoport-elemzés során csak a bilaterális ANT-találati csoportban mutatkozott szignifikáns HF növekedés a T1 és T3 időpontok között az alvó állapotban rögzített mérések esetén. Az unilaterális ANT-találati csoportban nem történt szignifikáns HF-változás (22. ábra, 3.Tablázat).

Az éber állapotban rögzített HF-eredmények a bilaterális ANT-találati alcsoportban a 60-perces szakaszok vizsgálatkor reprodukálhatóak voltak. A T1 és T3 időpontok között szignifikáns növekedés volt megfigyelhető ($F = 5.567$, $p = 0.008$), (Bonferroni post-hoc-teszt után: T1 mean = 1.518 ± 0.053 vs. T3 mean = 1.662 ± 0.027 , $p = 0.02$).



22. Ábra A HF és VLF-értékek változásainak összefoglalása

Az alanyok közötti módosító tényezők ‘between-subject factors’ nem befolyásolták szignifikáns mértékben a DBS hatását, a stimuláció bekapcsolása után (T3) a befolyásoló tényezőktől függetlenül a HF és VLF-értékek növekedése volt megfigyelhető.

A szignifikáns ($p < 0.05$) változást a T1 és T3 időpontok között figyeltük meg, az éber mérési HF és VLF-értékek esetén (csillaggal jelölve). A 20-évnél kevesebb idejű betegségfennállás és baloldali epilepszia-dominancia (baloldali epilepsziás fókusz) esetén tendenciálisan magasabb HF-értékek igazolódtak, mint több, mint 20 éves betegségfennállás és jobboldali epilepszia-dominancia esetén ($p > 0.05$). Epilepsziához társuló komorbiditás hiánya esetén tendenciálisan magasabb VLF-érték volt megfigyelhető, mint epilepsziához társuló komorbiditással rendelkező betegek esetén ($p > 0.05$).

HF, magas frekvenciaspektrum; VLF, nagyon alacsony frekvenciaspektrum;

4.2.3. LF/HF arány

Az alvás során rögzített LF/HF-értékek vizsgálata során nem igazolódott szignifikáns változás a T1, T2 és T3 időpontok között ($F = 2.445$, $p = 0.104$). A nem, a másodlagosan generalizált tónusos klónusos rohamok (SGTCS), az epilepszia fennállási ideje a sebészeti beavatkozás időpontjában befolyásolta az alvás során mért LF/HF értékek eredményeit. Az idő \times nem, idő \times SGTCS, és idő \times epilepszia fennállásának időtartama szignifikáns interakciót mutatott (idő \times nem, $F = 7.739$, $p = 0.002$; idő \times SGTCS, $F = 14.742$, $p < 0.001$; idő \times epilepszia fennállás, $F = 7.025$, $p = 0.003$).

Az éber állapotban rögzített mérések során a Greenhouse-Geisser korrekciót alkalmazva (Mauchly's test of sphericity, $p = 0.012$) a T1, T2 és T3 időpontok között is szignifikáns változás igazolódott ($F = 8.253$, $p = 0.005$). A Bonferroni-korrekciót alkalmazva az LF/HF-értékek szignifikáns csökkenését találtuk a T1, T2 és T1, T3 időpontok között is (T1 mean = 0.418 ± 0.072 vs. T2 mean = 0.014 ± 0.095 , $p = 0.039$; T1 mean = 0.418 ± 0.072 vs. T3 mean = -0.015 ± 0.062 , $p < 0.001$).

Az alcsoportok elemzése során a bilaterális ANT-találati csoportban a DBS beültetés után (T2 időpontban) is már szignifikáns LF/HF csökkenés volt megfigyelhető (T1 vs. T2), míg az unilaterális ANT-találati csoportban csak a magasfrekvenciás stimuláció bekapcsolása után (T3 időpont) lépett fel statisztikailag szignifikáns változás (T1 vs. T3) ($F = 9.341$, $p \leq 0.001$, Bonferroni correction: T1 mean = 0.505 ± 0.082 vs. T3 mean = 0.064 ± 0.092 , $p = 0.001$, T1 mean = 0.505 ± 0.082 vs. T2 mean = 60.174 ± 0.094 , $p = 0.059$) Táblázat 3.

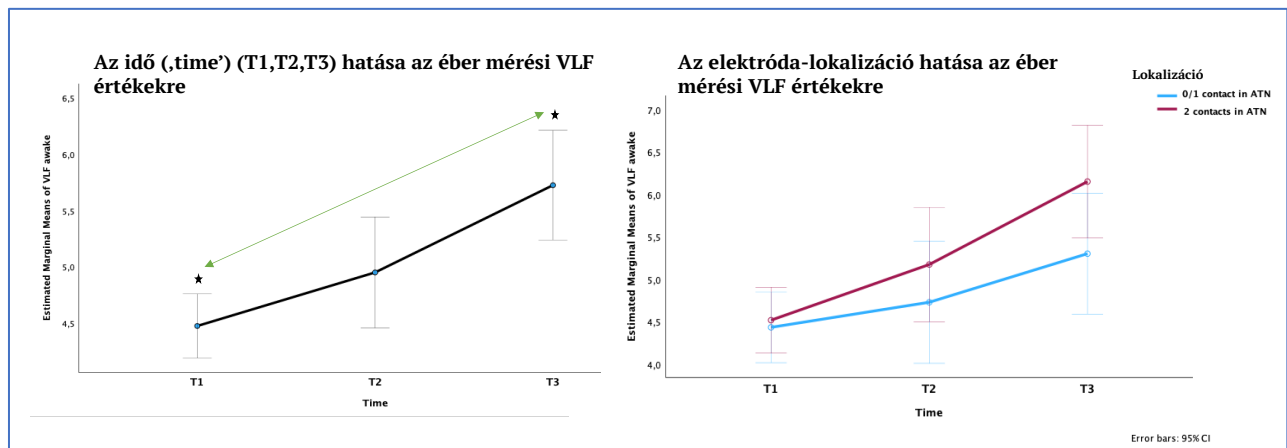
A 60-perces szakaszok elemzése során nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns eltérés.

4.2.4. Alvási és éber állapotban mért VLF AR Log értékek eredményei

Az ismételt mérési ANOVA vizsgálat szignifikáns eltérést igazolt mind az alvási mind az éber állapotban rögzített VLF-értékek esetén (sphericitást feltételezve $F = 10.513$ alvási, $F = 11.847$ éber, és $p < 0.001$ mind alvási mind éber mérésekre, 7. ábra). A Bonferroni post-hoc-teszt szignifikáns VLF-növekedést igazolt a T1 és T3 alvási (T1 mean = 4.205 ± 0.134 vs. T3 mean = 5.723 ± 0.294 , $p < 0.001$) és a T1 és T3 éber állapotban (T1 mean = 3.74 ± 0.218 vs. T3 mean = 5.583 ± 0.258 , $p < 0.001$) történő mérések esetén is. (6.ábra)

Ezen eredmények a 60-perces szakaszok elemzésekor is reprodukálhatóak voltak.

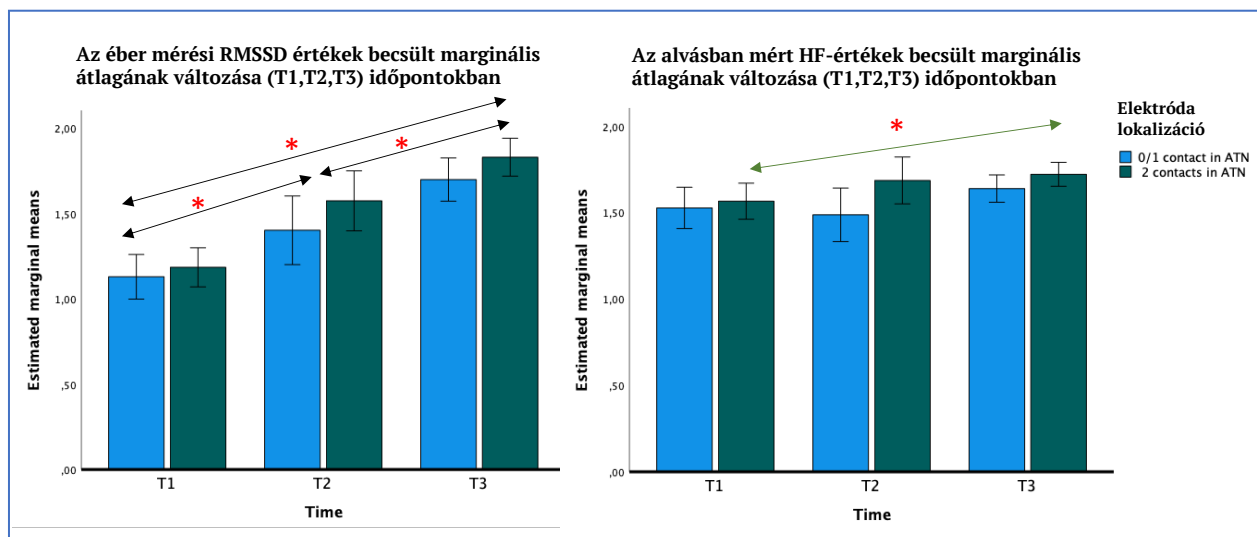
(Greenhouse-Geisser korrekció $F = 3.698$, $p = 0.43$ alvás során rögzített 60 perces szakasz VLF-értékére, sphericitást feltételezve $F = 15.083$, $p < 0.001$ a 60-perces éber állapotban mért VLF értékekre;). A Bonferroni teszt szignifikáns növekedést igazolt mind az éber mind az alvási 60-perces VLF-szakaszok értékelése során is T1 és T3 időpontok között. (alvási: T1 mean = 4.826 ± 0.139 vs. T3 mean = 5.612 ± 0.207 , $p = 0.002$) (éber: T1 mean = 4.474 ± 0.132 vs. T3 mean = 5.726 ± 0.238 , $p < 0.001$). Az elektródák lokalizációja (bilaterális/unilaterális ANT-találat) a hatás mértékét (effect size) befolyásolta (20. ábra, 23. ábra).



23. Ábra Az éber állapotban mért VLF értékek változása és az elektróda-lokalizáció hatása az éber VLF-értékekre

Egyik alanyok közötti módosító tényező-between subject factors- sem befolyásolta szignifikánsan a DBS hatását a HRV-re, ami az éber mérési VLF-érték növekedését eredményezte a DBS-bekapcsolása (T3) után. A szignifikáns ($p < 0.05$) változásokat csillaggal jelöltük. Az aktivált elektródák lokalizációja befolyásolta a hatás mértékét (effect size), a bilaterális ANT-találati csoportban magasabb éber mérési VLF-növekedés volt megfigyelhető, mint az unilaterális ANT-találati, vagy ANT-találat nélküli csoportban.

VLF, very low frequency power-nagyon alacsony frekvencia-spektrum; ATN, anterior nucleus of the thalamus-elülső thalamusmag



24. Ábra Az éber RMSSD és alvásban mért HF-értékek változása az elektródák lokalizációjától függően T1, T2 és T3 időpontokban

Egyik alanyok közötti módosító tényező-between subject factors- sem befolyásolta szignifikánsan a DBS hatását a HRV-re, ami az éber mérési RMSSD-érték növekedését eredményezte a DBS-beültetése (T2) és bekapcsolása (T3) után is. A szignifikáns változásokat ($p < 0.05$) csillaggal jelöltük. Az aktivált elektródák lokalizációja befolyásolta az éber mérési RMSSD-értékek esetén a hatás mértékét (effect size) - a 2 találati csoportba tartozó pácienseknél magasabb RMSSD-érték igazolódott, mint az unilaterális / ANT-találat nélküli csoportban. Az alvásban mért HF-érték esetén csak a bilaterális ANT-találati csoportnál volt szignifikáns ($p < 0.05$) HF-növekedés megfigyelhető a stimuláció bekapcsolása után (T3), az unilaterális / ANT-találat nélküli csoportban nem igazolódott statisztikailag szignifikáns változás.

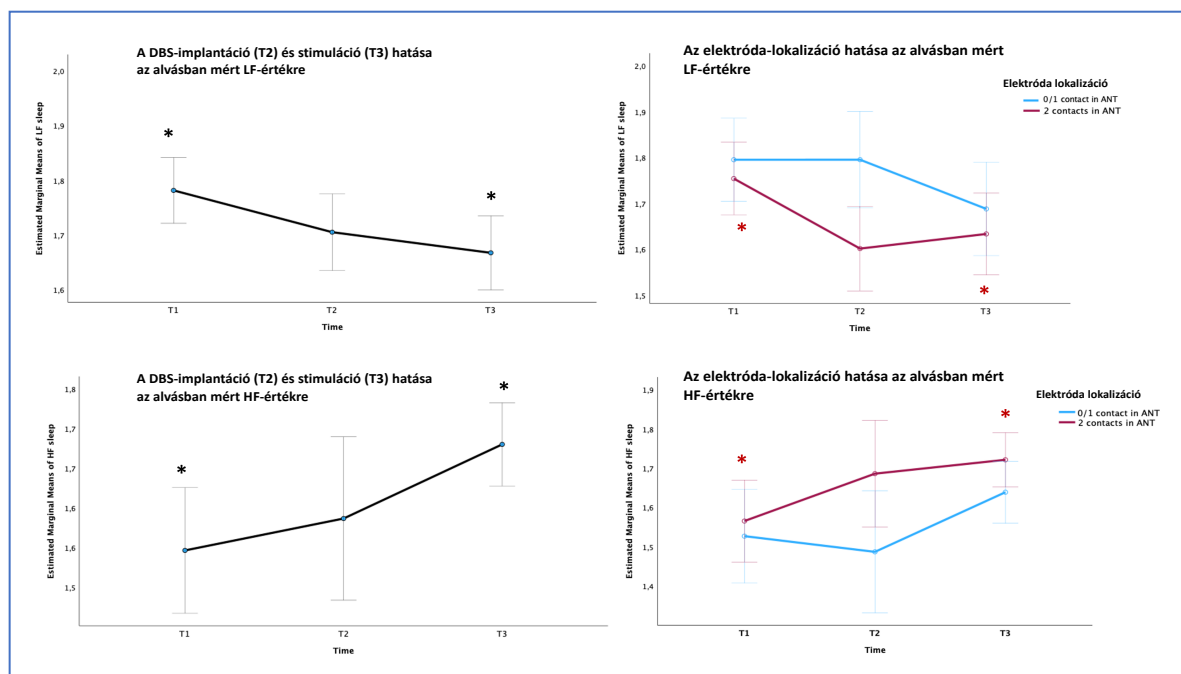
RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals; ATN, anterior nucleus of the thalamus-elülső thalamusmag; HF, high frequency power-magas-frekvencia-spektrum;

4.2.5. A vizsgált alanyok közötti befolyásoló tényezők („between subject factors”) hatása

A befolyásoló tényezők és a DBS-implantáció HRV-t moduláló hatása között nem alakult ki szignifikáns interakció az LF, HF, LF/HF éber állapotú mérés és VLF-értékek vizsgálata esetén.

Az ANT-találati arány (bilaterális, unilaterális ANT-találat) a hatás mértékét módosította az éber állapotú mérések LF, HF és VLF értékei esetén (23. és 24. ábra).

Az alcsoportok elemzése esetén továbbá az alvó állapotban rögzített LF, HF és VLF értékek esetén szignifikáns HRV-változás csak a bilaterális ANT-találati-csoportban igazolódott (20. és 25. ábra). A HRV-változások összefoglalása a 3. Táblázatban található.



25. Ábra ANT-találati arány (az ANT-ben elhelyezkedő aktivált kontaktok száma) hatása az LF és HF értékekre

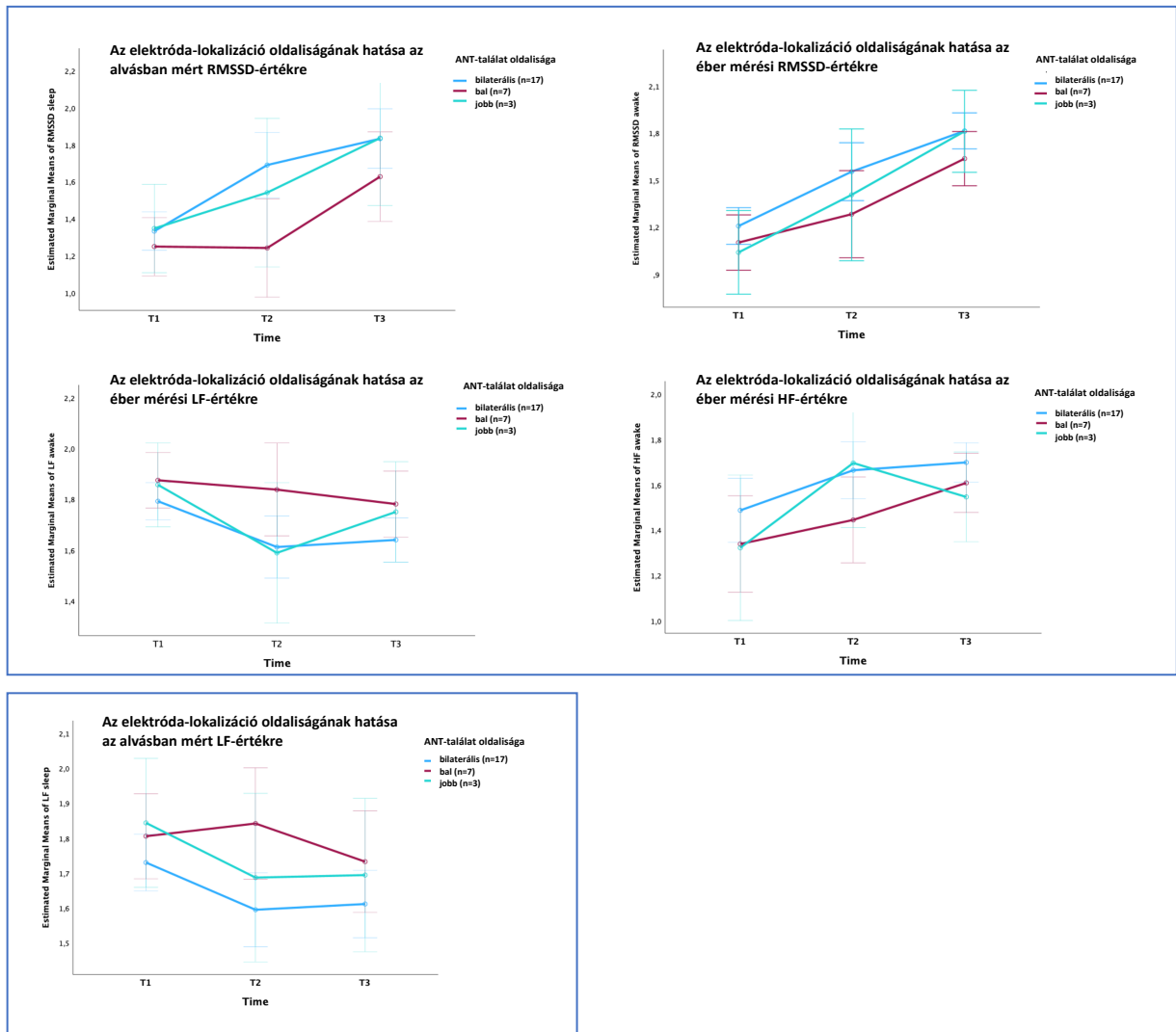
Az alcsoportanalízis során az alvásban mért HF és LF-értékek esetén csak a bilaterális ANT-csoportban igazolódott szignifikáns változás a DBS bekapcsolása után (T3)

A Bonferroni korrekció elvégzése utáni szignifikáns változásokat csillaggal jelöltük.

(Szignifikáns változások: HF alváskor mért értékek esetén: T1 mean = 1.566 ± 0.55 , T3 mean = 1.721 ± 0.029 , T1 vs. T3 $p = 0.022$, $F = 5.004$, LF alvási értékek esetén: T1 mean = 1.768 ± 0.036 vs. T3 mean = 1.623 ± 0.052 , T1 vs T3 $p = 0.034$, $F = 4.275$)

ANT, elülső thalamusmag; HF, magas frekvencia-spektrum; LF, alacsony frekvencia-spektrum

Az unilaterális ANT-találati csoportban az ANT-találat oldalisága (bal-jobb-oldali ANT-találat) nem befolyásolta szignifikáns mértékben a HRV-változásokat. Tendenciaként megfigyelhető volt, hogy a jobb-oldali ANT-találat esetén magasabb RMSSD, HF, és alacsonyabb LF értékek kerültek rögzítésre, mint a bal-oldali ANT-találati csoportban (26. ábra).



26. Ábra Az elektróda lokalizáció (baloldali ANT-találat, jobboldali ANT-találat, bilaterális ANT-találat) hatása az RMSSD, LF, és HF értékekre

Nem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést. A kétoldali ANT-találat csoportjában tendenciálisan magasabb RMSSD, HF és alacsonyabb LF-értékek igazolódtak, mint az egyoldali-unilaterális- ANT-találat esetén.

A jobboldali ANT-találat csoportjában magasabb RMSSD, HF és alacsonyabb LF-értékeket találtunk, mint a baloldali ANT-találat esetén.

n, betegszám; ANT, első thalamusmag; RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals - az egymás utáni RR-intervallum különbségek négyzetes átlagának négyzetgyöke; HF, magas frekvencia-spektrum; LF, alacsony frekvencia-spektrum

4.2.6. Főbb eredményeink

A HRV idődomén paraméterei közül az RMSSD, SDNN, a frekvenciadomén paramétereinél az LF, HF, éber állapotban mért LF/HF arány és a VLF mutatók esetén találtunk szignifikáns - a paraszimpatikus tónus növekedését és fokozott autonóm idegrendszeri stabilitást tükröző - változást a DBS beültetése/ stimuláció indítása után a responderstárustól függetlenül. Ez a hatás kifejezettebb volt a bilaterális ANT-találati csoportban, mint az unilaterális ANT-találati csoportban. A jobb-oldali ANT-találat hatására az RMSSD és HF-értékek növekedése és az LF-értékek csökkenése volt megfigyelhető.

5. Megbeszélés

5.1. Alanyok közötti befolyásoló tényezők

A vizsgált alanyok közötti befolyásoló tényezők (between subject factors)- a SGTCs jelenléte, nem, epilepszia fennállásának ideje a DBS-beültetéskor, az epilepszia oldalisága – epilepszia-dominancia, epilepsziás fókusz lateralizációja és a komorbiditás- nem befolyásolta szignifikáns mértékben a DBS-implantáció (T2) és stimuláció indításának (T3) HRV-re gyakorolt hatását, tendenciaként megfigyelhető volt viszont, hogy a rövidebb epilepsziákkal rendelkező betegek, a férfi nemű betegek, és a terápiára kedvező választ adó betegek magasabb paraszimpatikus tónussal rendelkeztek. Azok a páciensek, akiknél 20-évnél kevesebb ideje állt fenn az epilepsziabetegség, magasabb RMSSD és HF (magasabb paraszimpatikus tónust mutató paraméterek) és alacsonyabb LF-értékeket mutattak, mint azok, akiknél az epilepszia több mint 20 éve fennállt ($p > 0.05$). Magasabb alvási és éber RMSSD értékek voltak a férfi nem és a responderek esetén a stimuláció indítása után megfigyelhetők a nőkhöz és a non-responderekhez viszonyítva ($p > 0.05$).

A SGTCs jelenléte a műtét előtt (T1 időpontban) alacsonyabb RMSSD értékekkel társult, míg a műtét után érdekes módon a stimuláció indítása után (T3 időpont) a SGTCs jelenléte magasabb RMSSD-értékekkel társult ($p > 0.05$).

A bal, vagy jobb oldali epilepsziás fókusz lateralizációja sem befolyásolta a HRV-változásokat szignifikáns mértékben. Tendenciálisan magasabb LF és alacsonyabb HF-értékeket figyeltünk meg a bal oldali epilepsziás fókusz esetén, és alacsonyabb LF és magasabb HF-értékeket a jobb oldali epilepszia-dominancia esetén, magasabb paraszimpatikus tónust igazolva a jobboldali epilepsziás fókusz esetén.

A komorbiditások nem módosították a DBS-beültetés HRV-re gyakorolt hatását szignifikáns mértékben. Tendenciaként csökkent paraszimpatikus tónus volt megfigyelhető a komorbiditással rendelkező betegekben a T1, T2 és T3 időpontokban is ($p > 0.05$). Összegzésként megállapíthatjuk, hogy az összes vizsgált csoportban a HRV idő doménjei közül az RMSSD és SDNN értékek, a frekvenciadomén paraméterei közül a HF és VLF szignifikáns növekedést mutatott a DBS beültetés / stimuláció indítása után, az LF-érték pedig szignifikánsan csökkent a műtét előtti értékekhez képest.

5.3. Frekvenciadomén paraméterek eredményei

Az LF/HF arányt-tradicionálisan a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszer egyensúlyát tükröző paramétert [230-231] - is vizsgáltuk. Több tanulmány [232-233] is vitatta a megállapítást, miszerint az LF/HF arány a szimpatikus-paraszimpatikus tónuseloszlás tükrözője lehet.

Vizsgálatunk során szignifikáns LF és HF-érték-változást találtunk az ANT DBS stimulációjának hatására, a DBS szimpatikus és paraszimpatikus tónust moduláló hatását igazolva.

Az éber állapotban történt mérések során szignifikáns LF és LF/HF arány csökkenés igazolódott a DBS-implantáció (T2) és a stimuláció bekapcsolása után (T3), és az alvási mérések esetén szignifikáns LF-csökkenés a stimuláció bekapcsolása után (T3). A HF és VLF paraméterek esetén növekedés mutatkozott a stimuláció bekapcsolása után (T3) az éber és alvási állapotban történt mérések eredményeit vizsgálva. Ezen eredmények a paraszimpatikus tónus növekedését igazolják ANT-DBS hatására. A szimpatikus idegrendszeri változások és azok jelentőségének pontos megállapításához további prospektív vizsgálatok szükségesek.

5.4. Az elektróda-lokalizáció, az ANT-találati arány HRV-moduláló hatása

A hatás mértékének (effect size) és egyes HRV paraméterek esetén a szignifikáns változásoknak a fő befolyásoló tényezője az elektródák elhelyezkedése-az ANT-találati arány volt. A bilaterális ANT-találat esetén kifejezettebb paraszimpatikus tónusnövekedés volt megfigyelhető, mint unilaterális ANT-találat esetén vagy ANT-találat nélkül (éber RMSSD és VLF paraméterek esetén, Kiegészítő információ 2).

Az aktivált kontaktok helyzete /ANT-találati arány módosította a hatás mértékét (effect size) az idődomén paraméterek közül az éber állapotban mért RMSDD és a frekvenciadomén paraméterek esetén az éber állapotban mért LF, HF és VLF esetén.

Az alvás során rögzített mérések esetén az RMSSD, HF, LF és VLF értékeknél az alcsoportelemzést elvégezve azt találtuk, hogy csak a bilaterális ANT-találati csoportban voltak a HRV-változások szignifikáns mértékűek (4. és 7. ábra).

Az unilaterális és bilaterális ANT stimuláció hatását a status epileptikus kialakulására, rohamgeneralizációra vizsgálta egy 2004-es tanulmány, mely azt találta, hogy a bilaterális ANT stimulációja késlelteti a status epileptikus kialakulását, míg az unilaterális stimuláció

nem [235]. A bilaterális vagy unilaterális ANT-DBS autonóm idegrendszeri hatását vizsgálva hasonló megállapítást tehetünk: a bilaterális ANT-DBS hatásosabbnak bizonyult az autonóm idegrendszer modulálását tekintve is, hatására kifejezettebb HRV-változások figyelhetők meg, mint unilaterális stimuláció esetén (4., 7. ábra és Táblázat 3).

Az unilaterális stimuláció oldaliságának hatásait is vizsgáltuk (8. ábra). A tanulmányunkban vizsgált betegek közül 6 ANT-DBS-terápiára responder beteg esetén igazolódott, hogy az aktivált kontaktok közül csak az egyik oldali kontakt helyezkedik el az ANT-ben. Ezen 6 beteg közül 5 beteg esetén az ANT-találat oldalisága megegyezett az epilepsziás fókuszs oldaliságával. Egy fokális kortikális epilepsziát vizsgáló kísérletes modell is hasonló eredményt igazolt, az epilepsziás fókusszal azonos oldali ANT stimulációja során szignifikáns rohamszámcsökkenést, és a generalizált rohamok időtartamának csökkenését figyelték meg [236]. Az epilepsziás fókusszal ipsilaterális ANT stimuláció hatásosabbnak bizonyult ezen megfigyelések alapján.

Tendenciaként a jobb oldali ANT-találat esetén magasabb RMSSD és HF és alacsonyabb LF értékek- a bal oldali ANT-találathoz képest- magasabb paraszimpatikus tónus volt megfigyelhető, ez a változás nem ért azonban el statisztikailag szignifikáns mértéket.

5.5. A mikrolézió HRV-paraméterekre gyakorolt hatása

Több vizsgálat során [129, 237] megfigyelték, hogy az elektróda-implantáció után a DBS bekapcsolása előtt a páciensek egy csoportjánál rohamszámredukció lép fel. Ezt a hatást nevezik mikroléziós hatásnak. Tanulmányunkban a mikrolézió autonóm idegrendszeri hatásait is vizsgáltuk. Szignifikáns eltérést találtunk a DBS implantáció után a stimuláció bekapcsolása előtt (T1 vs. T2 időpontok összehasonlítása során) éber RMSSD és LF paraméterek esetén, a paraszimpatikus tónus fokozódását igazolva a DBS implantáció után, a stimuláció megkezdése előtt (Táblázat 3.).

Ez a mikroléziós hatás a bilaterális ANT-találati csoportban kifejezettebb, nagyobb mértékű volt. A bilaterális ANT-találati csoportban továbbá az alvás során rögzített RMSSD növekedése és az éber LF/HF arány csökkenése igazolódott a DBS implantáció után stimuláció nélkül (T2). Az unilaterális ANT-találati csoportban az alvásban mért paraméterek szignifikáns változása csak a stimuláció bekapcsolása után (T3) volt megfigyelhető.

5.6. HRV változások a responderek és non-responderek között

Az alcsoport elemzés során nem találtunk szignifikáns eltérést a DBS-terápiára responderek és non-responderek csoportja között.

Az autonóm idegrendszeri struktúrák és kontroll-központok gyakran válnak az epilepsziás hálózatok által érintetté [238]. Egy lehetséges magyarázat a HRV paraméterek stabilizálódására, az ANT-DBS paraszimpatikus tónust moduláló hatására a responderekben a DBS rohamszámcsökkentő hatása, mely indirekt módon az autonóm idegrendszer stabilizálódásához vezet. Ez az indirekt hatás a rohamszámcsökkenés, megnövekedett rohamküszöb (seizure threshold) [213] és az epilepsziás hálózatok DBS általi deszinkronizálása [238] által jöhet létre responderekben.

A DBS-implantáció után megfigyelt paraszimpatikus tónusnövekedés másik lehetséges magyarázata responderek és non-responderek esetén is, az ANT-DBS autonóm idegrendszeri központokra kifejtett direkt neuromodulációs hatása. A thalamus kiterjedt kortikális és subkortikális kapcsolatokkal rendelkezik. A thalamus - anterior insula (AI) kapcsolat például a gusztatórikus, viscerális és autonóm funkciók, valamint a 'salient' információk és emocionális folyamatok feldolgozásában vesz részt [239]. Az ANT-insula kapcsolatot egy topografikus konnektivitási tanulmány is igazolta [240]. Az ANT a Papez gyűrű részeként hypothalamikus inputot a fornixon és a mamillothalamikus pályán keresztül kap, ami az agyi érzelemfeldolgozásért és memóriefunkcióért is felelős. Az ANT mint 'relay nucleus' átkapcsoló szerepet tölt be és a gyrus cingulihoz, a dorsalis anterior cingulate cortexhez (dACC) és a limbikus asszociációs cortexhez projiciál [241-242]. Az ANT tehát mindkét fő salience network struktúrával (AI, dACC) kapcsolatban áll, (ezt a frontotemporális demencia vizsgálata során végzett kutatások is alátámasztják [243-244]) feltételezésünk szerint ezen struktúrákra direkt neuromodulációs hatást fejthet ki. Ez a direkt neuromodulációs hatás vezethet a megfigyelt kedvező autonóm idegrendszeri változásokhoz.

5.7. Klinikai jelentőség

A postoperatív kimenetel értékelése az általános klinikai protokollnak megfelelően a rohamszám változásai alapján történt, a rohamok súlyosságának vagy diurnális változásának, vagy az autonóm idegrendszeri változásoknak a figyelembevétele nélkül, pedig ezen tényezők hasonlóan fontos befolyásoló tényezői az egyén mentális és fizikális jóllétének.

A gyógyszerrezisztens epilepszia, a rohamok számának növekedése, hosszabb betegségfennállás, a másodlagosan generalizálódó tónusos-klónusos rohamok jelenléte vagy a bilaterális rohamterjedés [245] kedvezőtlen betegségfolyáshoz vezet és megnövekedett mortalitással jár. Ezen befolyásoló tényezők megléte esetén kedvezőtlen autonóm idegrendszeri változásokat-többek között csökkent HRV-t [246]-igazoltak, mely a SUDEP potenciális biomarkere [247].

Ezen megállapításokra alapozva javasoljuk a postoperatív kimenetel értékelésének módosítását; az alábbi tényezők klinikai, rutin-postoperatív kimeneteli értékelésbe történő integrálását: a HRV változásának, a rohamok súlyosságának, a bilaterális rohamterjedésnek, vagy a másodlagosan generalizálódó tónusos-klónusos rohamok jelenlétének és a rohamok diurnális változásának értékelését.

Az autonóm idegrendszeri stabilitás rendszeres ellenőrzése a klinikai utókövetés során az epilepsziás betegek SUDEP-rizikó-klasszifikációjával -a rizikócsoportok szűrését elősegítve- jelentősen hozzájárul a betegek postoperatív jóllétének és biztonságának megalapozásához [247].

5.8. Limitációk

A tanulmány retrospektív természetéből adódó limitáció, hogy a koffein/cola/tea, energitalok és más egyéni szokások monitorozása, melyek a HRV-t befolyásolhatták nem volt lehetséges. Az alacsony esetszám a másik limitáció, további prospektív, magasabb esetszámú tanulmányok szükségesek eredményeink alátámasztására, általános érvényességének igazolására.

5.9. Konklúzió

Az ANT-DBS autonóm hatásait vizsgálva megállapíthatjuk, hogy az ANT-DBS biztonságos kezelési opció azon gyógyszerrezisztens epilepsziások esetén, akiknél a rezektív sebészi beavatkozás nem végezhető [248].

Arra a megfigyelésre alapozva, hogy a HRV kedvező irányba változott a DBS-beültetés után a responder-stzustól függetlenül, de az aktivált elektródák lokalizációjától függően (jobb eredményeket mutatva a bilaterális ANT-találat esetén) arra következtethetünk, hogy az ANT DBS direkt neuromodulációs hatást [249] fejt ki az autonóm idegrendszeri központokra, mint a PAG-ra és a salience-network-re (a főbb központjaira: dACC és AI).

A DBS autonóm idegrendszerre gyakorolt kedvező hatásmechanizmusának pontos megértése érdekében további prospektív klinikai vizsgálatok szükségesek az ANT és az autonóm idegrendszeri központok kapcsolatainak feltérképezésére.

V. Új eredmények összefoglalása

Kutatásom alapvető célja a pécsi epilepsziasebészeti beavatkozások vizsgálata volt: a preoperatív kivizsgálás eredményeinek áttekintésével, a postoperatív állapot felmérésével, az életminőség változásainak feltárásával.

Ezen túlmenően megvizsgáltam a magyarországon (Budapesti és Pécsi Epilepsziacentrumok) történt mélyagyi stimuláción átesett betegek esetében a postoperatív rohamkimenetelt, továbbá elemeztem a mélyagyi stimuláció szívfrekvenciavariabilitásra gyakorolt hatását. Az alábbiakban összefoglalom a legfontosabb eredményeket:

Epilepsziasebészeti beavatkozások és életminőség

- Rezektív epilepsziasebészeti beavatkozás után betegeink rohamállapota a nemzetközi adatokhoz hasonlóan alakult, az összes beteg 76%-a, illetve a temporalislebeny-epilepsziás betegek 78%-a vált rohammentessé, igazolva, hogy az epilepsziasebészet eredményessége nem ország-, illetve régiófüggő.
- Rezektív epilepsziasebészeti műtét után a betegek 54%-a állt foglalkoztatottság alatt, egyharmaduk vélte úgy, hogy munkavállalása során hátrányos megkülönböztetés éri, az epilepszia napjainkban is stigmatizációval és izolációval jár.
- A rohamstátusz az életminőség egyik fontos meghatározója, befolyásolja a betegek foglalkoztatottsági státuszát is, az Engel I. csoportban a betegek 67%-a dolgozott, míg az Engel II. csoportban csak 34%-uk, az Engel III. csoportban 20%-uk és az Engel IV. csoportban egy beteg sem.
- A szociális rehabilitáció, a társadalmi edukáció terén felmerülő hiányosságok jelentős terhet róhatnak az immár rohammentessé vált, társadalomba visszailleszkedni kívánó, éveken át izolálódott, stigmatizációt tapasztalt betegekre, az egyénre szabott interdiszciplináris rehabilitáció magyarországi szervezése szükséges.
- A műtétek epilepsziasebészeti kooperatív centrumok működését teszik szükségessé, biztosítva a betegek számára a komplex interdiszciplináris kivizsgálás, a kellő gyakorlattal bíró operatőr általi műtéti beavatkozás és a pszichoszociális aspektusokat sem nélkülöző rehabilitáció együttes lehetőségét.
- A Pécsi Epilepsziacentrumban végzett neuromodulációs eljárások a nemzetközi adatokat replikálva hatékony alternatív kezelési eljárásnak bizonyultak a rezektív beavatkozásra nem alkalmas betegeknél.

Szívfrekvencia variabilitás változása ANT-DBS hatására

- Az elülső thalamusmag mély agyi stimulációjának hatását vizsgáltuk gyógyszerrezisztens betegeknél műtét előtt, műtét után stimuláció bekapcsolása előtt, és a magas frekvenciás stimuláció bekapcsolása után.
- ANT mélyagyi stimulációja után emelkedett HRV értékeket mértünk.
- A HRV kedvező irányba változott a DBS beültetés után a responder statustól függetlenül, de az aktivált elektródák lokalizációjától függően (jobb eredményeket mutatva a bilaterális ANT-találat esetén), arra következtethetünk, hogy az ANT-DBS direkt neuromodulációs hatást fejthet ki autonóm idegrendszeri központokra.
- Az ANT-DBS biztonságos kezelési lehetőség gyógyszerrezisztens epilepsziásoknál, akik nem alkalmasak rezektív sebészeti beavatkozás elvégzésére.
- További prospektív vizsgálatok szükségesek az eredményeink replikálhatóságának, általános érvényűségének alátámasztására.

VI. A jelölt saját munkájának összefoglalása

A nemzetközi közlemény kutatási tervének elkészítése, az adatok összegyűjtése a Pesti és Pécsi Epliepsziacentrumok beteganyagának feldolgozása, a közlemény írása, a grafikai és szerkesztési munkák a jelölt önálló tevékenységével valósultak meg.

Az Orvosi Hetilapban megjelent közlemény anyagának kigyűjtése és feldolgozása a jelölt önálló munkái, a kutatási terv és az engedélyek a jelölt és a témavezetők közös munkái. A közlemény írása a jelölt egyéni munkája, a témavezetők javításokkal és kiegészítésekkel hozzájárultak a végleges publikáció elkészüléséhez.

VII. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

1. Az értekezés alapját képező cikkek

1. Lőrincz KN, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Kovács N, Komoly S, Karádi K, Barsi P, Ábrahám H, Seress L, Horváth Z, Dóczi T, Janszky J, Gyimesi C. Epilepsziasebészeti beavatkozások eredményei a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között [Postoperative outcome of surgical interventions for epilepsy between 2005 and 2016 at the Epilepsy Center of Pécs]. Orv Hetil. 2019 Feb;160(7):270-278. Hungarian. doi: 10.1556/650.2019.31321.

2. Katalin Lőrincz, Beáta Bóné, Kázmér Karádi, Greta Kis-Jakab, Natália Tóth, László Halász, Loránd Eröss, István Balás, Béla Faludi, Zsófia Jordán, Chadaide Zoltan, Csilla Gyimesi, Dániel Fabó, József Janszky, **Effects of anterior thalamic nucleus DBS on interictal heart rate variability in patients with refractory epilepsy**, Clinical Neurophysiology, 2022, ISSN 1388-2457, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.020>.

2. További cikkek, melyekben a jelölt társszerzőként közreműködött

1. Sóki N, Richter Z, Karádi K, Lőrincz K, Horváth R, Gyimesi C, Szekeres-Paraczký C, Horváth Z, Janszky J, Dóczi T, Seress L, Ábrahám H. **Investigation of synapses in the cortical white matter in human temporal lobe epilepsy**. Brain Res. 2022 Mar 15;1779:147787. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147787. Epub 2022 Jan 15.

2. Tényi D, Tényi T, Csábi G, Jeges S, Bóné B, Lőrincz K, Kovács N, Janszky J. **Increased prevalence of minor physical anomalies in patients with epilepsy**. Sci Rep. 2022 Aug 12;12(1):13707. doi: 10.1038/s41598-022-17853-1.

3. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások, poszterek

1. Lőrincz KN. Előadás a IV. International Cholnoky Symposium-on, 10-11.05.2018, Előadás címe: Epilepsy- Surgery?, University of Pécs Medical School, 12 Szigeti Street, Pécs

2. Lőrincz KN. Előadás a DGNC-Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie 06-09.06.2021. között megrendezett digitális konferenciáján a „**Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität nach Tiefer Hirnstimulation des vorderen Thalamuskerns bei Epilepsiepatienten**” témakörben

VIII. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt nagy köszönettel és hálával tartozom témavezetőimnek, Dr. Gyimesi Csillának, Prof. Dr. Janszky Józsefnek, és tisztelebeli témavezetőmnek, Dr. Fabó Dánielnek, akik folyamatos támogatásukkal, biztatásukkal és szakmai vezetésükkel segítették a munkámat.

Szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Dóczi Tamásnak, Dr. Balás Istvánnak, Dr. Horváth Zsoltnak, Dr. Bóné Beátának, Dr. Faludi Bélának, Dr. Karádi Kázmérnak, Dr. Tóth Natáliának és Kis-Jakab Grétának, Dr. Kupóné Dr. Tényi Dalmának, Dr. Ábrahám Hajnalkának, Prof. Dr. Seress Lászlónak, továbbá a Pécsi Epilepsziacentrum valamennyi munkatársának a Pécsi Centrum adatainak feldolgozásában nyújtott segítségéért és kiváló szakmai támogatásáért.

Szeretném megköszönni Dr. Farkas Nellinek az adatok statisztikai értékelésében nyújtott segítségét és Horváth Csabának a statisztikai programok hozzáférhetőségében nyújtott segítségét.

Nagyon köszönöm Dr. Jordán Zsófiának az OMIII adatainak feldolgozásában való részvételét, folyamatos közreműködését, hogy mindig elérhető volt. Köszönöm Dr. Eröss Lorándnak és Dr. Halász Lászlónak a sebészeti beavatkozások, kezelési stratégiák bemutatását. Köszönöm a Pesti Epilepsziacentrum valamennyi dolgozójának a közös munkát, a támogatást az adatgyűjtés során. Köszönöm Prof. Dr. Barsi Péter radiológiai munkáját, az epilepsziás betegek képalkotó vizsgálati eredményeinek értékelésében nyújtott segítségét.

Dr. Chadaide Zoltánt nagy köszönet illeti az MR és CT felvételek posztoperatív értékelésében nyújtott segítségéért, szakmai kiegészítéseierért.

Köszönöm a Pécsi Diagnosztikai Központ kutatóinak és radiológusainak munkáját.

Végül, de nem utolsósorban, szeretettel köszönöm családom és barátaim lankadatlan támogatását, türelmét és megértését. Köszönöm, hogy biztosították a nyugodt, támogató háttérrel a munkámhoz, és hogy hittek annak sikerében.

IX. Irodalomjegyzék

- [1] Thieme Neurology, 4th revised and enlarged edition (2004.) Epilpesy, 493-494.
- [2] Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010
- [3] Scheffer I.E, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017, doi: 10.1111/epi.13709
- [4] Lhatoo SD, Sander JW. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 suppl.11):36-39.
- [5] Sperling MR, Feldmann H, Kinmann J. et al Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 46: 45-50.
- [6] Schachter SC. Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 Suppl 5:S24.
- [7] Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57:2259.
- [8] Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53:733
- [9] Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62:382.
- [10] Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr* 1997; 131:821.
- [11] Kwan P, Brodie M. Issues of medical intractability for surgical candidacy. In: *The treatment of epilepsy and practice*, 4th, Wyllie E, Gupta A, Lachhwani D. (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.983.
- [12] Xiao-ting Hao a,b, Irina S.M. Wong a, Patrick Kwan a, c,* Interrater reliability of the international consensus definition of drug-resistant epilepsy: A pilot study *Epilepsy & Behavior* 22 (2011) 388–390
- [13] Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340:1565.
- [14] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53:733.
- [15] Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, et al. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008. *Neurology* 2012; 78:1200.
- [16] Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60:538.
- [17] Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64:S2.

- [18] Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45:179.
- [19] Felix Rosenow, Hans Lüders, Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001. 124, 1683-1700
- [20] Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:2133.
- [21] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311.
- [22] Ojemann G. A: surgical therapy for medically intractible epilepsy. *J. Neurosurg.* 66:498-499,1987.
- [23] Jeong SW, Lee SK, Hong KS, et al. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005; 46:1273.
- [24] Nierenmeyer P. The transventricular amygdalohypocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baley P., Baldwin M, eds. *Temporal lobe epilepsy*
- [25] Wieser HG, Yasagril MG, Selective amygdalohypocampectomy as a surgical treatment of mesial limbic epilepsy, *Surg. Neurol.* 1982; 17:445-457.
- [26] Olver A. Transcortical selective amygdalohypocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000; 27:S68-S76;discussion S 92
- [27] Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and in children *Lancet Neurol* 2008;7:525-37
- [28] Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, et al. Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 2013; 70:1003.
- [29] See SJ, Jehi LE, Vadera S, et al. Surgical outcomes in patients with extratemporal epilepsy and subtle or normal magnetic resonance imaging findings. *Neurosurgery* 2013; 73:68.
- [30] Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg* 2009; 110:1147.
- [31] Steinbok P, Gan PY, Connolly MB, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey. *Epilepsia* 2009; 50:1442.
- [32] Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C, et al. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* 2010; 51:1266.
- [33] Smiths MC., Byrne R, Kanner AM.
Corpus callosotomy and multiple subpial transections. In: Wyllie E. editor. *the treatment of epilepsy: Principles and practice.* Philadelphia: lippincott Williams & Wilkins; 2006.p. 1159-68.
- [34] Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR. Corpus callosotomy. *Epilepsy Behav* 2008; 13:271.
- [35] Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, et al. Outcome after extended callosal section in patients with primary idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:1377.
- [36] Jonas R, Nguyen S, Hu B, et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62:1712.

- [37] Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, et al. Outcome after hemispherectomy in hemiplegic adult patients with refractory epilepsy associated with early middle cerebral artery infarcts. *Epilepsia* 2009; 50:1381.
- [38] Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126:556.
- [39] Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, et al. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia* 2007; 48:133
- [40] Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007; 60:ONS19
- [41] Hallbook T, Ruggieri P, Adina C, et al. Contralateral MRI abnormalities in candidates for hemispherectomy for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:556
- [42] Moosa AN, Gupta A, Jehi L, et al. Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology* 2013; 80:253.
- [43] Boshuisen K, van Schooneveld MM, Leijten FS, et al. Contralateral MRI abnormalities affect seizure and cognitive outcome after hemispherectomy. *Neurology* 2010; 75:1623.
- [44] Duchowny M. Hemispherectomy for epilepsy: when is one half better than two? *Neurology* 2004; 62:1664.
- [45] Mani J, Gupta A, Mascha E, et al. Postoperative seizures after extratemporal resections and hemispherectomy in pediatric epilepsy. *Neurology* 2006; 66:1038.
- [46] Noachtar S, Borggraefe I, Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):66-72. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.028. Epub 2009 Feb 21.
- [47] Candela-Cantó S, Muchart J, Valera C et al. Completion of disconnective surgery for refractory epilepsy in pediatric patients using robot-assisted MRI-guided laser interstitial thermal therapy. *J Neurosurg Pediatr.* 2022 Oct 21:1-10. doi: 10.3171/2022.9.PEDS22258.
- [48] Yang PF, Mei Z, Lin Q, Pei JS, Zhang HJ, Zhong ZH, Tian J, Jia YZ, Chen ZQ, Zheng ZY. Disconnective surgery in posterior quadrant epilepsy: a series of 12 paediatric patients. *Epileptic Disord.* 2014 Sep;16(3):296-304. doi: 10.1684/epd.2014.0678.
- [49] J. Engel, G. D. Cascino, P.C.V. Ness, T. B. Rasmussen, L.M. Ojemann
Outcome with respect to epileptic seizures. J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*, Raven Press, NY (1993)
- [50] C.Markosian, V.Dodson, H.J.Zhang et al., Total and partial posterior quadrant disconnection for medically refractory epilepsy: A systematic review, *Seizure*, Volume 91, 2021, Pages 66-71
- [51] Devinsky O., Romanelli P., Orbach D. et al. Surgical treatment of multifocal epilepsy involving eloquent cortex. *Epilepsia* 2003;44:718-23.
- [52] Behdad A., Limbrick Jr. DD., Bertrand ME., et al. Epilepsy surgery in children with seizures arising from the rolandic cortex. *Epilepsia* 2008.
- [53] Romanelli P, Anselmi DJ. Radiosurgery for epilepsy. *Lancet Neurol* 2006; 5: 613–20.
- [54] Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 2004; 63: 683–87.
- [55] Akers A, Al-Shahi Salman R, A Awad I, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery* 2017; 80:665.

- [56] Kim BS, Kim KH, Lee MH, Lee JI. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 130:e648.
- [57] Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. *Neurosurgery* 1998; 42:1229.
- [58] Poorthuis MH, Klijn CJ, Algra A, et al. Treatment of cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-regression analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1319.
- [59] Regis J, Rey M, Bartolomei F, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004; 45: 504–15.
- [60] Regis J, Bartolomei F, de Toffol B, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000;47: 1343–51.
- [61] Kuba R, Brázdil M, Novák Z, et al. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol* 2003; 10:91.
- [62] Koutroumanidis M, Binnie CD, Hennessy MJ, et al. VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:117.
- [63] Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2004; 55:1086.
- [64] Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81:1453.
- [65] Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53:666.
- [66] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59:S3.
- [67] Saper, CB. The central autonomic system. In: *The Rat Nervous System*, 2nd ed, Paxinos, G (Ed), Academic Press, San Diego 1995. p.107.
- [68] Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 262:27.
- [69] Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995; 22:53.
- [70] Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39:709.
- [71] Saper CB, Kibbe MR, Hurley KM, et al. Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circ Res* 1990; 67:1345
- [72] McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, Bettis D. Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia* 2005; 46:91.
- [73] Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Right-sided vagus nerve stimulation reduces generalized seizure severity in rats as effectively as left-sided. *Epilepsy Res* 2003; 56:1.
- [74] Shellock, FG, Begnaud, J, Inman, DM. Vagus Nerve Stimulation therapy system: in vitro evaluation of magnetic resonance imaging-related heating and function at 1.5 and 3 Tesla. *Neuromodulation* 2006; 9:204.
- [75] MRI with the VNS Therapy System, Cyberonics, 2011

- [76] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31 Suppl 2:S40.
- [77] Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35:616.
- [78] Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35:627.
- [79] George R, Salinsky M, Kuzniecky R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35:637.
- [80] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51:48
- [81] Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55:893.
- [82] Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20:57.
- [83] Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47:1353.
- [84] Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999; 52:1510.
- [85] Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134:563.
- [86] Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD002896.
- [87] Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, et al. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:402.
- [88] Sirven JI, Sperling M, Naritoku D, et al. Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults. *Neurology* 2000; 54:1179.
- [89] Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52:1265
- [90] Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103:778.
- [91] Buoni S, Zannolli R, Macucci F, et al. Delayed response of seizures with vagus nerve stimulation in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2004; 63:1539.
- [92] Helmers, SL, Al-Jayyousi, M, Madsen, J. Adjunctive treatment in Lennox-Gastaut syndrome using vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6):169.
- [93] Murphy, JV, Hornig, G. Chronic intermittent stimulation of the left vagal nerve in nine children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6):169.
- [94] Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42:1148.
- [95] Hosain S, Nikalov B, Harden C, et al. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15:509

- [96] Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, et al. Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with lennox-gastaut syndrome in an open clinical and nonrandomized study. *Epilepsy Behav* 2001; 2:343.
- [97] Parain D, Penniello MJ, Berquen P, et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001; 25:213.
- [98] Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009; 50:1220.
- [99] Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:560.
- [100] Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2009; 16:321
- [101] Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005; 14:10.
- [102] MajAndriola MR, Vitale SA. Vagus Nerve Stimulation in the Developmentally Disabled. *Epilepsy Behav* 2001; 2:129. oie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005; 14:10.
- [103] Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2000; 23:167.
- [104] Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008; 13:357.
- [105] Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004; 13:392.
- [106] Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009; 16:454.
- [107] Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:855
- [108] Morris GL 3rd. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003; 4:740.
- [109] Patwardhan RV, Dellabadia J Jr, Rashidi M, et al. Control of refractory status epilepticus precipitated by anticonvulsant withdrawal using left vagal nerve stimulation: a case report. *Surg Neurol* 2005; 64:170.
- [110] Winston KR, Levisohn P, Miller BR, Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:190.
- [111] Gates J, Huf R, Frost M. Vagus Nerve Stimulation for Patients in Residential Treatment Facilities. *Epilepsy Behav* 2001; 2:563.
- [112] Galli R, Bonanni E, Pizzanelli C, et al. Daytime vigilance and quality of life in epileptic patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2003; 4:185.
- [113] Cramer JA. Exploration of Changes in Health-Related Quality of Life after 3 Months of Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2001; 2:460.
- [114] Morrow JI, Bingham E, Craig JJ, Gray WJ. Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life. *Seizure* 2000; 9:442.
- [115] Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16:843.

- [116] Elger G, Hoppe C, Falkai P, et al. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42:203.
- [117] Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, et al. A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 2000; 1:93.
- [118] Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self-Reported Mood Changes following 6 Months of Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2:335.
- [119] Rizzo P, Beelke M, De Carli F, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves alertness and reduces rapid eye movement sleep in patients affected by refractory epilepsy. *Sleep* 2003; 26:607.
- [120] Schachter SC. Vagus nerve stimulation: mood and cognitive effects. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1:S56.
- [121] Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. *Neurology* 2002; 59:S38.
- [122] Cooper I.S., Upton A.R.: *Biol Psychiatry* 1985;20:811-813
- [123] Velasco F., Velasco M., Alcala H.: Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: A preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28:421-430.
- [124] Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, Torres N, Pastor J, Selway R, Sola RG, Alarcon G. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):1823-33. doi: 10.1111/epi.12352. Epub 2013 Sep 13.
- [125] Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghänel G, Boleaga B, Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2006 Jul; 47 (7):1203-12.
- [126] Velasco M, Velasco F, Velasco AL: Centromedian thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractible epileptic seizures. *J Clin. Neurophysiol* 18 (6): J Clin Neurophysiol:495-513,2001.
- [127] Janszky J, Balás I, Kovács N. A Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2011;64(9–10):317–320.
- [128] Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. Stereotact Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. *Funct Neurosurg*. 2008;86(6):373-81. doi: 10.1159/000175800. Epub 2008 Nov 25.
- [129] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:899-908.
- [130] Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1017-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000001334. Epub 2015 Feb 6.
- [131] Salanova V, Sperling MR, Gross RE et al., The SANTÉ study at 10-years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy, *Epilepsia*, 2021, Volume 62, issue 6/p. 1306-1317
- [132] Voelker R. Electrical Stimulation for Epilepsy. *JAMA* 2018; 319:2164.
- [133] Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:198.

- [134] Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció: új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *LAM (Lege Artis Medicinae)* 2009; 19:119.
- [135] Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3:111.
- [136] Cohen-Gadol AA, Britton JW, Wetjen NM, et al. Neurostimulation therapy for epilepsy: current modalities and future directions. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:238.
- [137] Peters TE, Bhavaraju NC, Frei MG, Osorio I. Network system for automated seizure detection and contingent delivery of therapy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:545.
- [138] Osorio I, Frei MG, Sunderam S, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57:258.
- [139] Touma L, Dansereau B, Chan AY, et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia* 2022; 63:1314.
- [140] Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77:1295.
- [141] Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia* 2014; 55:432.
- [142] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015; 84:810.
- [143] Devinsky O, Friedman D, Duckrow RB, et al. Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation. *Epilepsia* 2018; 59:555.
- [144] Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66:1490.
- [145] Velasco AL, Velasco F, Velasco M, et al. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48:1895.
- [146] Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41:158.
- [147] Vonck K, Boon P, Achten E, et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52:556.
- [148] Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD008497.
- [149] Lundstrom BN, Van Gompel J, Britton J, et al. Chronic Subthreshold Cortical Stimulation to Treat Focal Epilepsy. *JAMA Neurol* 2016; 73:1370.
- [150] Lundstrom BN, Worrell GA, Stead M, Van Gompel JJ. Chronic subthreshold cortical stimulation: a therapeutic and potentially restorative therapy for focal epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2017; 17:661.
- [151] Kerezoudis P, Grewal SS, Stead M, et al. Chronic subthreshold cortical stimulation for adult drug-resistant focal epilepsy: safety, feasibility, and technique. *J Neurosurg* 2018; 129:533.
- [152] Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:198.
- [153] Chen R, Spencer DC, Weston J, Nolan SJ. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD011025.

- [154] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48:1398.
- [155] Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2000; 54:1529.
- [156] Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000; 41:240.
- [157] Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353:2209.
- [158] Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59:560.
- [159] Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60:447.
- [160] Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, Van Paesschen W. Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57:141.
- [161] DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80:786.
- [162] Soss J, Heck C, Murray D, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 42:44.
- [163] J. M. Oxbury, C.P. Polkey, Seizure reduction, J. M. Oxbury, C.P. Polkey, M. Duchowny (Eds.), *Intractable focal epilepsy*, W. B. Saunders, Philadelphia (2000)
- [164] H. G. Wieser, M. Ortega, A. Friedman, Y. Yonekawa, Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy, *J Neurosurg*, 98 (2003), pp. 751–763
- [165] H. G. Wieser, W. T. Blume, D. Fish, E. Goldensohn, A. Hufnagel, D. King, *et al.* ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery, *Epilepsia*, 42 (2001), pp. 282–286.
- [166] J. F. Tellez-Zenteno, R. Dhar, S. Wiebe, Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis, *Brain*, 128 (2005), pp. 1188–1198
- [167] Dunford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ et al., Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients, *Seizure*, 2011, Volume 20, Issue 10, Pages 809-812
- [168] Gombi R, Velok G, Hullay J. The value of electrostimulation in epileptic focus localisation. *Acta Neurochirurgica* 1976; 23: 15–20.
- [169] Hullay J. Experiences in surgery of focal epilepsy. [Focális epilepsia-műtétek kapcsán szerzett tapasztalataink.] *Ideggyógy Szle.* 1955; 8: 103–112. [Hungarian]
- [170] Fényes I, Zoltan L, Fenyés G. Temporal epilepsies with deep-seated epileptogenic foci. Postoperative course. *Arch Neurol.* 1961; 4: 559–571.
- [171] Rásonyi G, Halász P, Vajda J, et al. The outcome of surgery in patients of OPNI-HIETE Center in operations performed between 1992–1997. 4th Congress of the Hungarian Chapter of the ILAE [Az OPNI-HIETE Epilepszia Centrum betegeinél 1992 és 1997 között végzett epilepszia műtétek kimenetele. A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga Magyar Tagozatának 4. Kongresszusa.] *Hévíz*, 1999. november 3. [Hungarian]
- [172] Kelemen A, Barsi P, Eröss L, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery – prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 2006; 15: 49–55.

- [173] Balogh A, Borbély K, Czirják S, et al. Experiences of surgically treated temporal epileptic patients – multicentre study. [Tapasztalataink a temporális epilepsziás betegek műtéti kezelésével – többközpontú vizsgálat.] *Ideggyógy Szle.* 1997; 50: 221–232. [Hungarian]
- [174] Barsi P. Magnetic resonance measuring and analitic methods in epilepsy. [Mágneses rezonanciás mérési és adatfeldolgozó módszerek epilepsziában.] *Ideggyógy Szle.* 2011; 64: 300–304. [Hungarian]
- [175] Schachter SC. Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 24–30.
- [176] Schachter SC. Update in the treatment of epilepsy. *Compr Ther.* 1995; 21: 473–479.
- [177] Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ, et al. Very good interrater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure* 2011; 20: 809–812.
- [178] Fábíán G. Standardized questionnaires to measure health status. Chapter 12. In: Fábíán G. (ed.) *Applied Research Methodology.* [Standardizált kérdőívek az egészségi állapot mérésére. 12. fejezet. In: Fábíán G. (szerk.) *Alkalmazott kutatás módszertan.*]
- [179] Janszky J, Gyimesi C, Horváth R, et al. Surgical treatment of epilepsy. In: Janszky J, Fogarasi A. (eds.) *Clinical epileptology.* [Az epilepszia sebészi kezelése. In: Janszky J, Fogarasi A. (szerk.) *Klinikai epileptológia.*] *Medicina Könyvkiadó, Budapest,* 2017; pp. 281–282. [Hungarian]
- [180] Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 50: 1256–1262.
- [181] Geschwind M, Seeck M. Modern management of seizures and epilepsy. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: 14310.
- [182] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 311–318.
- [183] Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2010; 89: 310–318.
- [184] Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol.* 2015; 171: 315–325.
- [185] Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg.* 2009; 110: 1135–1146.
- [186] McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018.
- [187] Mirnics Z, Czikora G, Závecz T, et al. Changes in public attitudes toward epilepsy in Hungary: results of surveys conducted in 1994 and 2000. *Epilepsia* 2001; 42: 86–93.
- [188] Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res.* 2009; 86: 191–199.
- [189] Thorbecke R, Pfäfflin M. Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 983–999.
- [190] Janszky J. Treatment and rehabilitation of epilepsy. In: Janszky J, Fogarasi A. (eds.) *Clinical epileptology.* [Az epilepszia gondozása és rehabilitációja. In: Janszky J, Fogarasi A. (szerk.) *Klinikai epileptológia.*] *Medicina Könyvkiadó, Budapest,* 2017; pp. 302–304. [Hungarian]

- [191] Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, et al. Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2014; 55: 725–733.
- [192] Michaelis R, Tang V, Wagner JL, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: 1–16.
- [193] Pfäfflin M, Petermann F, Rau J, et al. The psychoeducational program for children with epilepsy and their parents (FAMOSSES): results of a controlled pilot study and a survey of parent satisfaction over a five-year period. *Epilepsy Behav*. 2012; 25: 11–16.
- [194] Endermann M. Evaluation of the epilepsy basic training course IBF (Information, Counselling, Teaching) for staff members of services for people with disabilities. *Rehabilitation* 2010; 49: 160–17
- [195] Halász P. Successful epilepsy surgery: why is it still underutilized? [Sikeres epilepszia műtétek: miért nem használjuk ki a lehető séget?] *Med Tribune* 2010; 12: 10. [Hungarian]
- [196] Janszky J, Rásonyi G, Fogarasi A, et al. Surgically treatable epilepsy. A review. [Műtéttel gyógyítható epilepszia: Összefoglaló tanulmány.] *Orv Hetil*. 2001; 142: 1597–1604. [Hungarian]
- [197] Rau J, May TW, Pfäfflin M. Education of children with epilepsy and their parents by the modular education program epilepsy for families (FAMOSSES) – results of an evaluation study. *Rehabilitation* 2006; 45: 27–39.
- [198] Halász P, Sitku V. Actual questions of rehabilitation in patients living with epilepsy. [Az epilepsziával élők rehabilitációjának aktuális kérdései.] *Rehabilitáció* 1997; 7: 115–119. <http://www.vitalitas.hu/olvasosarok/online/rehabilitacio/1997/3/2.htm> [Hungarian]
- [199] Tóth Z, Lukács G, Cselik Zs, et al. Hungarian clinical application opportunities of PET/MR imaging and first experiences. [A PET/MR képalkotás magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai.] *Orv Hetil*. 2018; 159: 1375–1384. [Hungarian]
- [200] Békés J, Rásonyi G, Czikora G. Psychoeducational program for people with epilepsy. [Pszichoeducációs program epilepsziás betegek számára.]
- [201] Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004; 63:1124.
- [202] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:81–8. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- [203] Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, French JA, Gil-Nagel A, Hesdorffer DC, Smithson WH, Spitz MC, Walczak TS, Sander JW, Ryvlin P. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88:1674-80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003685>.
- [204] Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, Kovacs N, Komoly S, Ebner A, Janszky J. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurol* 2010;17:780-7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02939.x>.
- [205] Evrengül H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kuru O, Unlu U, Kilic M. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;63:131-9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.02.001>.

- [206] Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia* 2018;59:2169-78. <https://doi.org/10.1111/epi.14587>.
- [207] Dericioglu N, Demirci M, Cataltepe O, Akalan N, Saygi S. Heart rate variability remains reduced and sympathetic tone elevated after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2013;22:713-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.007>.
- [208] Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005;65:1021–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000181368.50750.1c>.
- [209] Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. *Epilepsy Res* 2006;70:127–32. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.03.011>.
- [210] Liu H, Yang Z, Meng F, Huang L, Qu W, Hao H, Zhang J, Li L. Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: an assessment with multiscale entropy analysis. *Epilepsy Behav* 2018;83:168–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.035>.
- [211] Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:273–90. <https://doi.org/10.1111/epi.13964>.
- [212] Järvenpää S, Rosti-Otajärvi E, Rainesalo S, Laukkanen L, Lehtimäki K, Peltola J. Executive functions may predict outcome in deep brain stimulation of anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Front Neurol* 2018;9:324. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00324>.
- [213] Middlebrooks EH, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, Worrell GA, Van Gompel JJ. Differences in functional connectivity profiles as a predictor of response to anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy: a hypothesis for the mechanism of action and a potential biomarker for outcomes. *Neurosurg. Focus* 2018;45:E7. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18151>.
- [214] Hyam JA, Kringelbach ML, Silburn PA, Aziz TZ, Green AL. The autonomic effects of deep brain stimulation—A therapeutic opportunity. *Nat Rev Neurol* 2012;8:391–400. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.100>.
- [215] Sivakumar SS, Namath AG, Tuxhorn IE, Lewis SJ, Galan RF. Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy. *J Neurophysiol.* 2016;115:1988–99.
- [216] Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä V, Isojarvi J, Korpelainen J. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1382–6.
- [217] Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, Bourgeois M, Beaud C, Nunes MI, et al. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res.* 2002;11:153–60.
- [218] Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Biovin DB, Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep.* 2013;36:1919–28.
- [219] Declaration of Helsinki, World Medical Association et.al 2013
- [220] Hejjel L, Roth E. What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol Meas* 2004;25:1405–11. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/6/006>.
- [221] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological

interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.

[222] Lipponen JA, Tarvainen MP. A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *J Med Eng Technol* 2019;43:173–81.
<https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1640306>.

[223] Darbin O, Casebeer D, Naritoku DK. Effects of seizure severity and seizure repetition on postictal cardiac arrhythmia following maximal electroshock. *Exp Neurol* 2003;181:327–31. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00112-2).

[224] Marple SL. Digital spectral analysis with applications. New Jersey: Prentice-Hall, 1987:(a) 174, (b) 199.

[225] Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381–5.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.065>.

[226] Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Front. Neurol* 2019;10:545. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00545>.

[227] Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998;19:1334–41. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1084>.

[228] Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability–influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118308.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>.

[229] Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulat Physiol Ther* 2007;30:374–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2007.04.001>.

[230] Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol* 2014;5:177. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00177>.

[231] Quintana DS, Heathers JAJ. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol* 2014;5:805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00805>.

[232] Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013;4:26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>.

[233] Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol* 2015;6:55.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00055>.

[234] Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health* 2017;5:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.

[235] Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 2004;54:191–5; discussion 195–7. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000097552.31763.ae>.

[236] Kusske JA, Ojemann GA, Ward AA Jr. Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. *Exp Neurol* 1972;34:279–90. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90174-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90174-4).

[237] Thuberg D, Buentjen L, Holtkamp M, Voges J, Heinze HJ, Lee H, Kitay AY, Schmitt FC. Deep brain stimulation for refractory focal epilepsy: Unraveling the insertional effect up to five months without stimulation. *Neuromodulation* 2021;24:373–9.
<https://doi.org/10.1111/ner.13349>.

- [238] Yu T, Wang X, Li Y, Zhang G, Worrell G, Chauvel P, Ni D, Qiao L, Liu C, Li L, Ren L, Wang Y. High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain* 2018;141:2631–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awy187>.
- [239] Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Boucher O, Houde JC, Descoteaux M, Obaid S, Gilbert G, Rouleau I, Nguyen DK. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep* 2018;8:8596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>.
- [240] Lambert C, Simon H, Colman J, Barrick TR. Defining thalamic nuclei and topographic connectivity gradients in vivo. *Neuroimage* 2017;158:466–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.028>.
- [241] Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HB, Wedeen VJ. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003;19(2 Pt 1):391–401. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00044-2](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00044-2).
- [242] Majtanik M, Gielen F, Coenen VA, Lehtimäki K, Mai JK. Structural connectivity of the ANT region based on human ex-vivo and HCP data. Relevance for DBS in ANT for epilepsy. *Neuroimage*. 2022;262:119551. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage>.
- [243] Guo CC, Sturm VE, Zhou J, Gennatas ED, Trujillo AJ, Hua AY, Crawford R, Stables L, Kramer JH, Rankin K, Levenson RW, Rosen HJ, Miller BL, Seeley WW. Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E2430-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509184113>.
- [244] Sturm VE, Brown JA, Hua AY, Lwi SJ, Zhou J, Kurth F, Eickhoff SB, Rosen HJ, Kramer JH, Miller BL, Levenson RW, Seeley WW. Network architecture underlying basal autonomic outflow: evidence from frontotemporal dementia. *J Neurosci* 2018;38:8943-55. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0347-18.2018>.
- [245] Page T, Rugg-Gunn FJ. Bitemporal seizure spread and its effect on autonomic dysfunction. *Epilepsy Behav* 2018;84:166–72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.016>.
- [246] Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x>.
- [247] Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, Buchhalter J, Scheffer IE. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018a;59:1372-1380. <https://doi.org/10.1111/epi.14438>.
- [248] Vetkas A, Fomenko A, Germann J, Sarica C, Iorio-Morin C, Samuel N, Yamamoto K, Milano V, Cheyuo C, Zemmar A, Elias G, Boutet A, Loh A, Santyr B, Gwun D, Tasserie J, Kalia SK, Lozano AM. Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia* 2022;63:513–24. <https://doi.org/10.1111/epi.17157>.
- [249] Rossi S, Santarnecchi E, Valenza G, Ulivelli M. The heart side of brain neuromodulation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016;374:2067. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0187>.

Epilepsziasebészeti beavatkozások eredményei a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között

Lőrincz Katalin Nóra dr.¹ ■ Bóné Beáta dr.¹ ■ Tóth Márton dr.¹
Horváth Réka dr.¹ ■ Kovács Norbert dr.^{1,7} ■ Komoly Sámuel dr.^{1,7}
Karádi Kázmér dr.⁴ ■ Barsi Péter dr.^{3,6} ■ Ábrahám Hajnalka dr.⁵
Seress László dr.⁵ ■ Horváth Zsolt dr.² ■ Dóczi Tamás dr.^{2,6,7}
Janszky József dr.^{1,7} ■ Gyimesi Csilla dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Klinika, Pécs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, MR Kutatóközpont, Budapest

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai Intézet és Központi
Elektronmikroszkópos Laboratórium, Pécs

⁶Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

⁷PTE–MTA Klinikai Idegtudományi Képző Központ, Pécs

Bevezetés: Az epilepszia krónikus, súlyos neurológiai betegség, mely jelentősen befolyásolja az életminőséget. A megfelelő indikációval végzett epilepsziasebészeti beavatkozás rohammentességet eredményezhet, mely önmagában vagy rehabilitációt követően jelentősen javíthatja az életminőséget.

Célkitűzés: Jelen tanulmányunk célkitűzése a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között epilepsziasebészeti beavatkozásokon átesett betegek posztoperatív eredményeinek felmérése.

Módszer: Az adatgyűjtés a betegek klinikai anyagának áttekintésén túlmenően kérdőívek alkalmazásával történt, a rohamállapot értékelésén kívül a foglalkoztatottsági státuszra mint az életminőség egyik fontos indikátorára is fókuszálva.

Eredmények: Reszekatív epilepsziasebészeti beavatkozás 72 esetben történt. A betegek 76%-a tartósan rohammentessé vált. A betegek 10%-ánál műtét után csak igen ritkán lépett fel roham, 7%-uknak jelentősen csökkent a rohamszáma, míg 7%-ban nem változott érdemben a rohamállapot. A rohammentes és a nem rohammentes betegek csoportjainak foglalkoztatottsági adatait vizsgálva azt találtuk, hogy a rohammentesség befolyásolja a páciensek elhelyezkedési lehetőségeit. A rohammentes betegek 67%-a állt foglalkoztatottság alatt, míg a nem rohammenteseknek mindössze a 19%-a ($p < 0,01$, Fisher-féle egzakt teszt).

Következtetés: Eredményeink a nemzetközi adatoknak megfelelően alátámasztják az epilepszia reszekatív sebészeti kezelésének klinikai és szociális eredményességét.

Orv Hetil. 2019; 160(7): 270–278.

Kulcsszavak: epilepsziasebészet, posztoperatív rohamkimenetel, foglalkoztatottság, életminőség

Postoperative outcome of surgical interventions for epilepsy between 2005 and 2016 at the Epilepsy Center of Pécs

Introduction: Epilepsy as a chronic, severe neurologic disease significantly influences the quality of life of the epileptic patients. In candidates well selected for surgery, the seizure freedom is realistically achievable, and the quality of life can be further improved with complex individual rehabilitation.

Aim: We aimed to evaluate the postoperative outcome of patients who underwent epilepsy surgery between 2005 and 2016 at the Epilepsy Center at Pécs.

Method: We evaluated seizure status at regular follow-up visits after surgery and the quality of life using questionnaires focusing on employment and social status.

Results: 76% of the 72 patients who underwent surgical resection for epilepsy were free from disabling seizures, and 10% had rare disabling seizures (almost seizure-free), 7% experienced worthwhile improvement and 7% had no worthwhile improvement. Comparing the employment status of patients free from disabling seizures to patients not free from disabling seizures, we found that the employment status is significantly influenced by seizure freedom ($p < 0.01$, Fisher's exact test). While 67% of seizure-free patients were employed, only 19% of patients not free from disabling seizures were hired.

Conclusion: Our results resemble the international tendencies and success rate, proving epilepsy surgery as an available, valid and effective treatment in well selected patients.

Keywords: epilepsy surgery, postoperative seizure outcome, employment status, quality of life

Lőrincz KN, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Kovács N, Komoly S, Karádi K, Barsi P, Ábrahám H, Seress L, Horváth Zs, Dóczi T, Janszky J, Gyimesi Cs. [Postoperative outcome of surgical interventions for epilepsy between 2005 and 2016 at the Epilepsy Center of Pécs]. *Orv Hetil.* 2019; 160(7): 270–278.

(Beérkezett: 2018. október 1.; elfogadva: 2018. október 19.)

Rövidítések

AE = antiepileptikum; DNT = diszembrioplasztikus neuroepithelialis tumor; EEG = elektroencefalográfia; FCD = fokális corticalis dysplasia; fMR = funkcionális MR; HIETE = Hajnal Imre Egészségtudományi Egyetem; HS = hippocampalis sclerosis; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-vizsgálat; OITI = Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet; OPNI = Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PTE = Pécsi Tudományegyetem; SD = standard deviáció

Az epilepszia a stroke után a második leggyakoribb neurológiai betegség, mely Magyarországon megközelítőleg 50–60 ezer embert érint [1]. Az epilepszia krónikus állapot, melynek során életminőséget rontó tünetek és szövdmények alakulhatnak ki, jelentős terhet jelentve mind az egyén, mind a társadalom számára. Az epilepszia kezelésének három alappillére (1) a rohamok megfelelő – ideális esetben teljes – kontrollja, (2) a kezelés mellékhatásainak elkerülése és (3) a megfelelő életminőség biztosítása. A kezelés végső célja, hogy az epilepsziával élő beteg önmaga és a társadalom számára megbecsült egyénként tölthesse be szerepét képességeihez mérten [2, 3].

Az epilepszia kezelése antiepileptikum (AE) segítségével történik, mely akár 60–70%-ban rohammentességet eredményezhet [4, 5]. Gyógyszer-rezisztencia – mely két adekvátan megválasztott és alkalmazott, jól tolerált AE sikertelensége után állapítható meg a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga definíciója alapján – esetén jön szóba bizonyos epilepsziaformákban a sebészeti beavatkozás lehetősége [6]. Az epilepsziasebészeti beavatkozás célja az epileptogén zóna eltávolítása vagy diszkonnekciója az elokvens cortex megkímélésével. Az epilepsziasebészeti hatékony és biztonságos a preoperatív kivizsgálás alapján megfelelően indikált gyógyszerreztens betegek esetén [7]. Ennek ellenére, mint terápiás lehetőség, az epilepsziasebészeti gyakran kihasználatlanul marad [8,

9]. A sebészeti beavatkozásra alkalmas betegeknél a korai operáció során érhetőek el a legkedvezőbb eredmények [10–13]. AE-rezisztencia jelentkezésekor javasolt tehát a minél korábban történő multimodális kivizsgálás, melynek célja az epileptogén zóna lokalizációja [14]. A kivizsgálás két fő eleme az epilepsziaprotokoll szerint végzett koponya-MRI- és a video-EEG-monitorozás során nyert EEG- és rohamfelvétel [15]. Egy sikeres epilepsziasebészeti beavatkozáshoz számos kritérium együttes jelenléte szükséges, melyek: a pontos szindrómadiagnózis, a farmakorezisztencia, az epileptogén zóna lokalizációjának ismerete, az előrevetíthető rohammentesség, az alacsony műtéti rizikó és a beteg kellő motivációja.

Magyarországon jelenleg Budapesten, Debrecenben és Pécsen történnek epilepsziasebészeti beavatkozások.

A jelenlegi munkát nemzetközileg is ismert elődök alapozták meg. Az 1950–70-es évekből a Debreceni Idegsebészeti és Neurológiai Klinikán *Hullay* [16, 17], míg az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI) *Fényes* [18] publikációi tudósítanak a korai epilepsziasebészeti beavatkozások eredményeiről. Az 1980-as években ugrásszerűen megújult képzőképző lehetőségekre támaszkodó modern epilepsziasebészeti kivizsgálás magyarországi műhelyének megszervezése Halász Péter nevéhez kötődik. *Rásonyi és mtsai* összegzése alapján [19] az OPNI-HIETE Epilepszia Centrumban 1999-ig történt több mint 100 epilepsziasebészeti beavatkozás 67–79%-ban eredményezett posztoperatív rohammentességet. Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben (OPNI) és az OITI-ben 1985 és 2001 között elülső temporalis lebenyi reszekción átesett betegek hosszú távú rohamkimeneti eredményeiről és az ezeket befolyásoló tényezőkről *Kelemen és mtsai* [20] számoltak be. A budapesti Kooperatív Epilepsziasebészeti Program (az OITI, az OPNI, a Bethesda Gyermekkorház, a Szent János Kórház és a Szent István Kórház kooperációja) eredményeit *Balogh és mtsai* összegezték [21].

A Pécsi Neurológiai Klinikán Környei István vezette be az epilepsziasebészeti. Az epilepsziasebészeti kivizs-

gálások módszeressé és rendszeressé válása, illetve az úgynevezett kooperatív epilepsziacentrum megalakulása – rutinszerű epilepsziasebészeti lehetőséget teremtve – 2005-től valósult meg a PTE Neurológiai Klinikájának és Idegsebészeti Klinikájának, illetve Magatartástudományi Intézetének és Biológiai Intézetének, valamint a Pécsi Diagnosztikai Központnak az együttműködésével.

Célkitűzés

Célunk a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 májusa között preoperatív kivizsgáláson, majd sebészeti beavatkozáson átesett betegek posztoperatív eredményeinek összegzése, nemzetközi adatokhoz hasonlítása volt, figyelmet fordítva a posztoperatív pszichoszociális, ezen belül kiemelten a foglalkoztatottsági állapotra.

Módszer

Az adatgyűjtés részben retrospektív módon, kórlapok adatainak áttekintésével (pre- és perioperatív adatok), részben prospektív módon, aktuális adatok gyűjtésével, célzott kérdésfeltevéssel történt kontrollvizsgálatok és telefonos konzultációk során.

A betegek preoperatív kivizsgálásának része volt a részletes anamnéziszfelvétel, az antiepileptikumrefrakter epilepszia megállapítása, a nagy felbontású (1.5–3 tesla), epilepsziaprotokoll szerinti MRI-felvételek készítése [22], 2–10 napos video-EEG-monitorizálás, neuropszichológiai kivizsgálás és a szociális helyzet értékelése, továbbá szükség esetén a pozitronemissziós tomográfia. Az epilepsziasebészeti kivizsgálást multidiszciplináris

team – neurológus, idegsebész, neuroradiológus, neuropszichológus és szükség esetén pszichiáter – értékelt, meghatározta a műtét lehetőségét, megbecsülte a várható epileptológiai, kognitív, pszichiátriai és szociális kimenetet és a várható műtéli szövődményt. Mindezek ismeretében végül a betegek döntöttek, hogy történjen-e műtéli beavatkozás.

A reszektv sebészeti beavatkozások utáni rohamkimenetel értékelése az Engel-klasszifikáció alapján (1/a ábra) történt [23]. Követő MRI- és neurokognitív vizsgálatok a műtét után fél és két évvel zajlottak. Az eredmények értékelése a rendszeres kontrollvizsgálatok keretében, illetve az aktuális adatok gyűjtése kérdőív segítségével, telefonon történt. A kérdőív az aktuális rohamállapot mellett az antiepileptikumszedést és a társadalmi szerepek bizonyos részterületeit érintette, elsősorban a munkaképességre és a megvalósult munkavállalásra vonatkozott.

Vizsgáltuk továbbá az epilepsziabetegség korlátozó hatását a páciens családi életére, mindennapi tevékenységeire nézve. A korlátozó hatás mértékét a páciensek maguk értékelték az EuroQoL (EQ-5D) általános életminőséget felmérő kérdőív „Szokásos tevékenységek” pontja alapján, 5 fokozatú skálán, az alábbiak szerint [24]:

1. Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
2. Enyhe problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
3. Közepes fokú problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
4. Súlyos problémám van a szokásos tevékenységeim elvégzésével.
5. Képtelen vagyok elvégezni a szokásos tevékenységemet.

A „Szokásos tevékenységek”-et a munka, a tanulás, a házimunka, a családi vagy szabadidős programok területén értékelték a páciensek.

Eredmények

Reszektv epilepsziasebészeti beavatkozáson a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 májusa között 72 beteg esett át. A nemek aránya nem különbözött érdemben (nő: 54%, férfi: 46%). A legfiatalabb beteg 9 éves, a legidősebb 63 éves volt a műtét idején, az átlagos életkor 37 év volt (SD: 11,39). Az epilepszia a műtét előtt átlagosan 21 éve állt fenn (SD: 14,00), 52 betegnél több mint 10 éve.

A posztoperatív rohamállapot értékelése 71 beteg esetén történt meg. Vizsgálatunkban a betegek műtét utáni rohamállapotának felmérése 2016-ban, a műtétet követően 1 és 10 év közötti időtávlatban történt. Az átlagos követési idő 5,2 év volt. (1–2 éves követési időszak 19 páciens, 3–5 éves 18 páciens, 6–10 éves 33 beteg esetén valósult meg.) Rohamentességet (Engel I.) a betegek 76%-a ért el. Ritkán még felléptek rohamai (Engel II.) a

Engel I. Rohamentesség

- A. Teljes rohammentesség a sebészeti beavatkozás óta
- B. Csak aurajelenség lép fel
- C. Műtét után néhány roham, de minimum 2 éve tartóan rohammentes
- D. Antiepileptikumelhagyásra fellépett egyszeri roham

Engel II. Ritka rohamok

- A. Kezdeti rohammentesség után megjelenő ritka rohamok
- B. Ritka rohamok műtét óta
- C. Alkalmoszerű rohamok a műtét óta, az utóbbi két évben ritkán
- D. Csak éjszakai rohamok

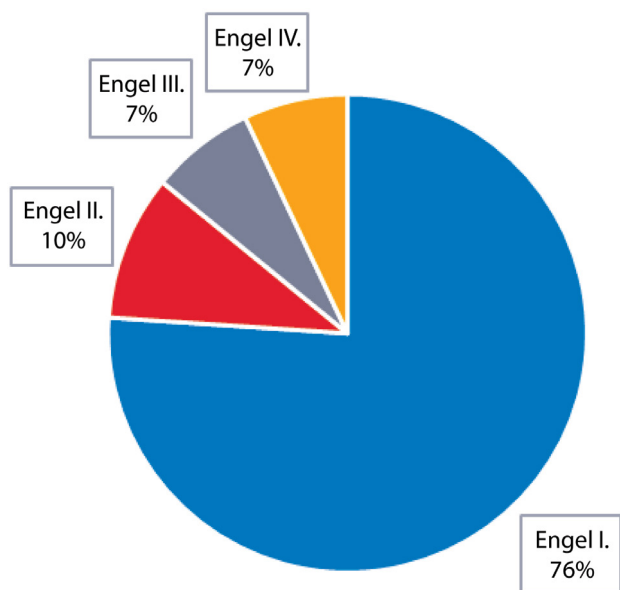
Engel III. Érdemben javult rohamállapot

- A. Jelentősen csökkent rohamszám
- B. Tartóan rohammentes állapot a követési időszak több mint felénél hosszabb időben, de kevesebb mint 2 évig

Engel IV. Nincs érdemi javulás

- A. Mérsékelt rohamszámcsökkenés
- B. Változatlan rohamstátusz
- C. Rohamstátusz rosszabbodása

1/a ábra | Engel-féle klasszifikációs rendszer



1/b ábra | Reszekatív sebészeti beavatkozások, posztoperatív rohamállapot

betegek 10%-ának, jelentősen csökkent a rohamszáma (Engel III.) 7%-uknak, míg 7%-uk esetén alig vagy nem történt változás a rohamgyakoriságban (Engel IV/a,b). Ezen eredményeket az 1/b ábrán foglaltuk össze.

Az Engel I. rohamállapotú betegek közül – akiknek értékelhető adata állt rendelkezésre az antiepileptikum-ik változtatására vonatkozóan (43 beteg) – 16 betegnek (37%) lehetett az antiepileptikumait teljesen elhagyni (műtét előtt egy–négyféle gyógyszert szedtek). Három kivétellel a többi beteg esetén is csökkenteni lehetett a gyógyszerek számát, illetve dózist.

A szövettani vizsgálatok alapján 37%-ban hippocampalis sclerosis (HS), 28%-ban tumorok (cavernoma, glioma, cholesteatoma, diszembrioplasztikus neuroepitheli-

alis tumor [DNT], teratoma), 14%-ban fokális corticalis dysplasia (FCD), 8%-ban duálpatólógia (HS és FCD együtt), 6%-ban többes patológia (például HS és occipitalis cavernoma) és 4%-ban komplex fejlődési rendellenesség igazolódott, míg a betegek 3%-ában nem tudtunk epileptogén laesiót kimutatni [25] (2. ábra).

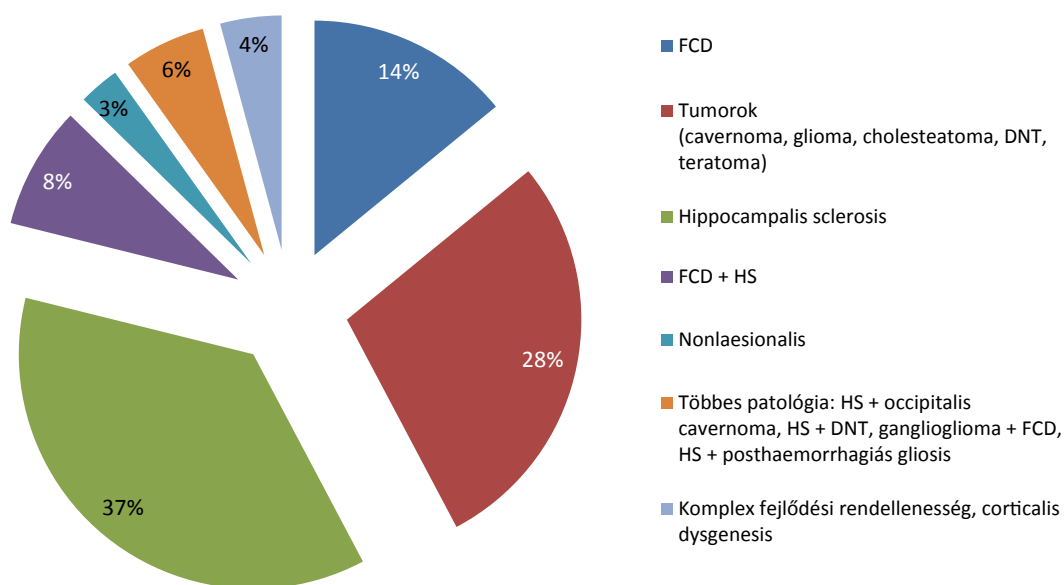
A műtét után teljes rohammentességet (Engel I/a) 41 beteg ért el. Ebben a csoportban külön megvizsgáltuk az etiológiai tényezőket: hippocampalis sclerosis 37%-ban, cavernoma 19%-ban, glioma 12%-ban, fokális corticalis dysplasia és duálpatólógia 10-10%-ban, cholesteatoma és többes patológia (HS és DNT, illetve HS és posthaemorrhagiás gliosis együtt) 5-5%-ban, míg DNT 2%-ban fordult elő (3. ábra).

Temporalislebeny-epilepsziája 63 betegnek volt. Ezen alcsoport posztoperatív rohamállapotát vizsgálva azt találtuk, hogy 49 beteg (78%) az Engel I., 7 beteg (11%) az Engel II., 5 beteg (8%) az Engel III., míg 2 beteg (3%) az Engel IV. csoportba tartozott.

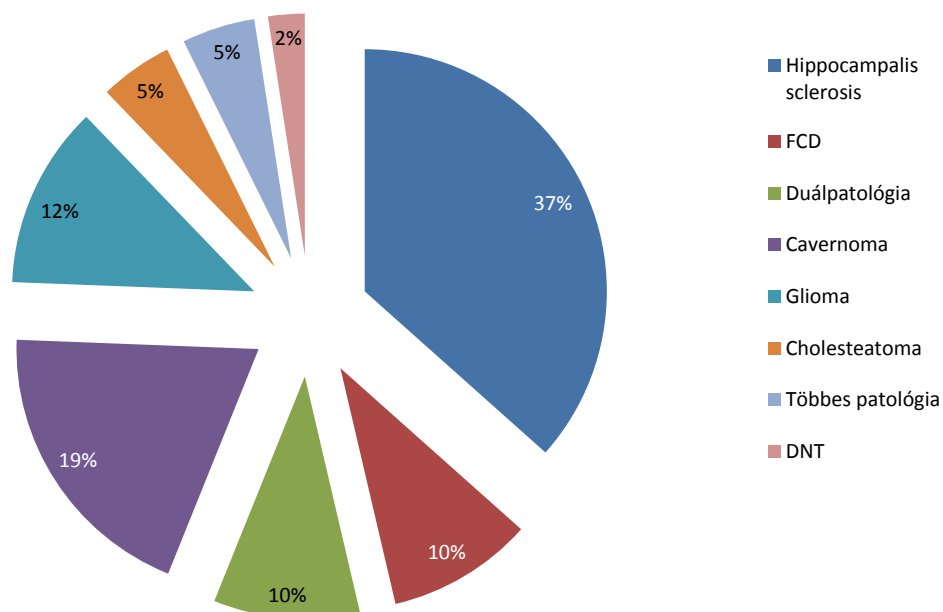
Extratemporalis epilepszia 8 betegnél fordult elő. Teljes rohammentességet (Engel I/a) 4 beteg ért el, 1 beteg esetén antiepileptikummegvonásra jelentkezett generalizált roszullét (Engel I/d), míg 3 beteg esetén nem volt jelentős rohamszámcsökkenés (Engel IV/a, b). Az extratemporalis epilepszia etiológiai tényezőiként tumorok (oligodendroglioma, cavernoma) (3 beteg), fokális corticalis dysplasia (3 beteg), illetve többes patológia (ganglioglioma és FCD, HS és occipitalis cavernoma) (2 beteg) igazolódott.

Vizsgálatunk során számba vettük az epilepsziasebészeti beavatkozások szövődményeit is: a posztoperatív követett 71 beteg közül kettő esetében látótérkiesés jelentkezett, egy betegnél fejfájás, szédülés maradt vissza.

Vizsgálatunk másik fontos kérdésköre volt, hogy epilepsziasebészeti beavatkozás után miként változnak a páciensek társadalmi szerepei, a munkavállalás során, illetve



2. ábra | Reszekatív sebészeti beavatkozások etiológiája



3. ábra | A posztoperatív Engel I/a rohamállapot etiológiája

a családban végzett tevékenységei. E kérdés alapvetően a betegek életminősége szempontjából fontos, de hasznos lehet az epilepsziabetegségből gyógyulók rehabilitációjának megszervezésére vonatkozóan is. Vizsgálatunkban az epilepsziasebészeti beavatkozás után követett 71 beteg közül 61 beteg válaszolt a foglalkoztatottsággal, családi szerepekkel kapcsolatos kérdéseinkre. 33 beteg nyilatkozott úgy, hogy foglalkoztatott (54%), míg 28 beteg nem tudott elhelyezkedni (46%).

Az epilepsziasebészeti beavatkozás utáni foglalkoztatottsági státusz jelentősen befolyásolhatja az életminőséget. Az Engel I/a csoportban a betegek 67%-a állt foglalkoztatás alatt. 9%-uk sikeres, teljes rohammentességet eredményező műtét után tudott elhelyezkedni, 37%-uk műtét előtt és után is hátrányos megkülönböztetés nélkül dolgozott, míg a betegek 21%-át megítélésük szerint munkahelyükön hátrányos megkülönböztetés érte. A teljes rohammentességet elérő betegek 33%-a nem állt foglalkoztatás alatt, társadalmi státuszukban a sikeres műtét ellenére sem történt változás. Az Engel I/b, c, d csoportban a betegeknek szintén a 67%-a állt foglalkoztatottság alatt, 41%-uk hátrányos megkülönböztetés nélkül, 25%-uk hátrányos megkülönböztetés mellett. Ebben a csoportban a betegek egyharmada (33%) nem tudott elhelyezkedni, egyikük éppen az epilepsziasebészeti műtét után veszítette el munkáját.

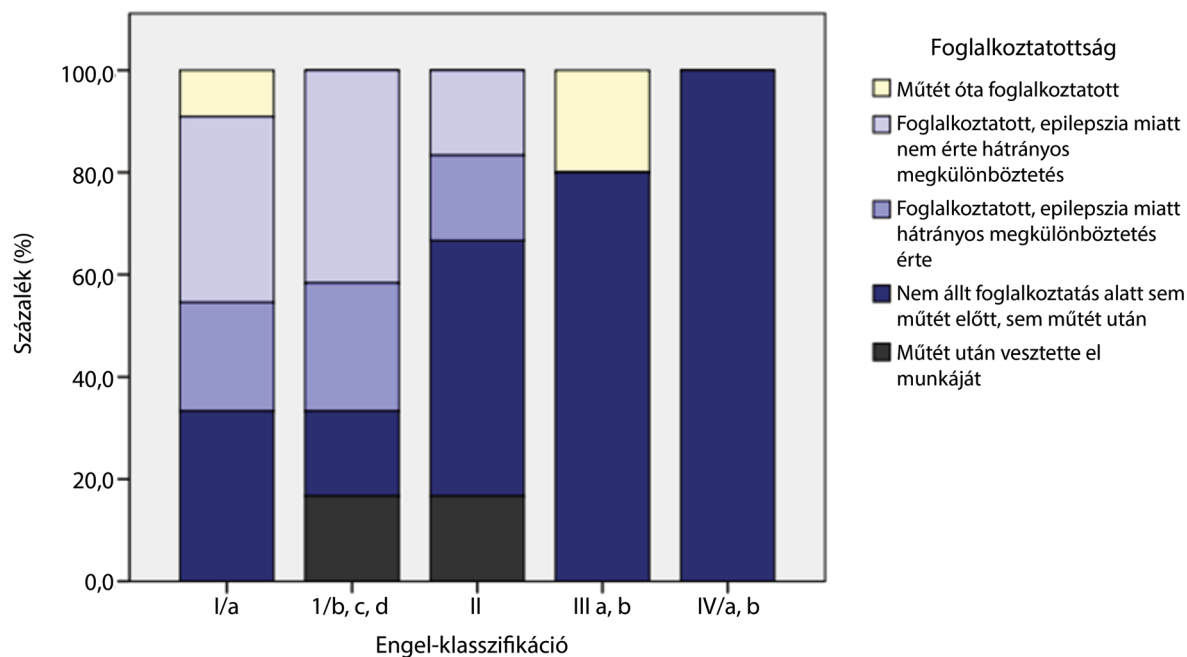
Az Engel II. csoportbeliek 34%-a tudott elhelyezkedni hátrányos megkülönböztetés nélkül vagy hátrányos megkülönböztetéssel, egyenlő arányban. A betegek 66%-a nem állt foglalkoztatottság alatt, közülük egy beteg a műtét után veszítette el munkahelyét. Az Engel III. csoportban a betegek 20%-a kapott állást a műtét után, míg 80%-uk nem tudott elhelyezkedni. Az Engel IV. csoportban egy beteg sem állt foglalkoztatottság alatt.

A foglalkoztatottsági adatokat a posztoperatív rohamstátusz függvényében a 4. ábrán foglaltuk össze.

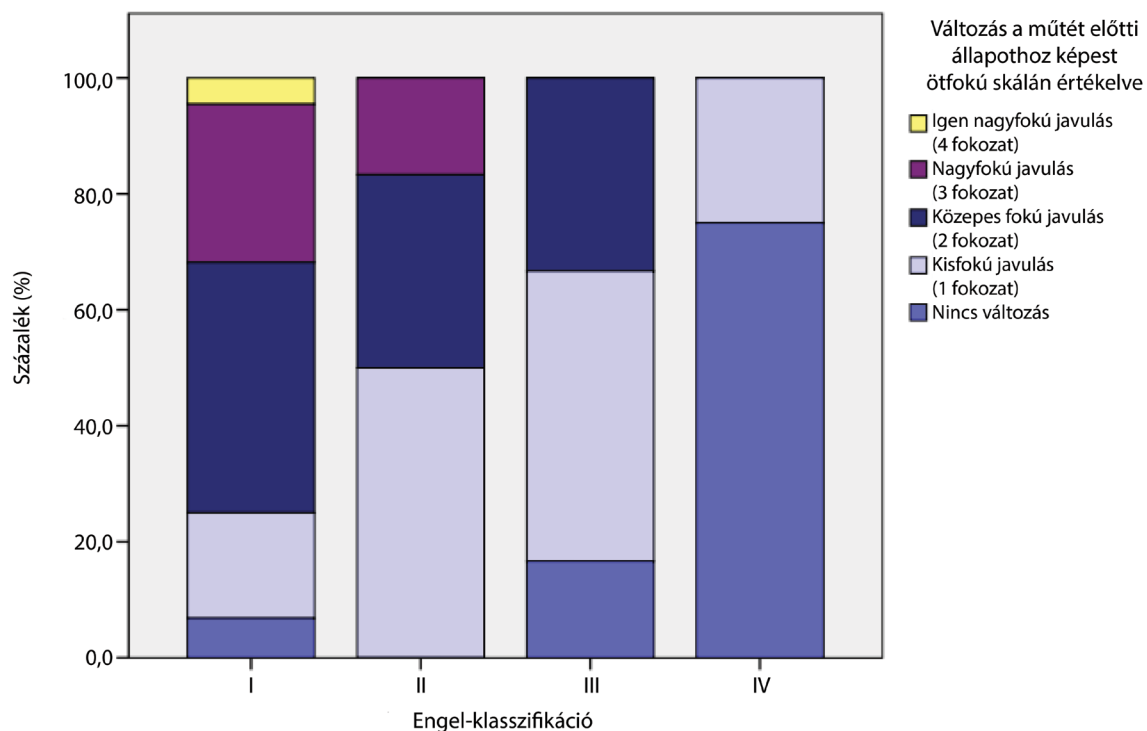
A foglalkoztatottság terén nem voltak nemi különbségek. Az értékelt 31 nő- és 30 férfi beteg adatai alapján a nők 52%-a és a férfiak 56%-a volt foglalkoztatott. A posztoperatív rohamállapot nemek szerinti értékelése során érdemi különbség nem mutatkozott.

Az Engel I. (rohammentes) és az Engel II–IV. (nem rohammentes) csoportok foglalkoztatottsági adatait vizsgálva azt találtuk, hogy a rohammentesség szignifikánsan befolyásolja ($p < 0,01$, Fisher-féle egzakt teszt) a páciensek elhelyezkedési lehetőségeit. A rohammentes (Engel I.) betegek 67%-a állt foglalkoztatottság alatt, míg a nem rohammenteseknek (Engel II–IV.) mindössze a 19%-a.

A családi élet és a mindennapi tevékenységek körében is kértük a betegeket, hogy értékeljék tevékenységüket, összehasonlítva a műtét előtti állapottal. A „Szokásos tevékenységek” ellátásának minőségét a műtét előtti és utáni állapot összehasonlításával a betegek kérdőív segítségével értékelték egy ötfokú skálán. A szokásos tevékenységek alatt a munkát, tanulást, házimunkát, családi vagy szabadidős tevékenységeket jellemezték. Az 5. ábra grafikonja a műtét előtti és utáni értékelés különbségét ábrázolja. A legnagyobb változás az Engel I. csoportban történt, ahol a betegek túlnyomó többsége javulásról számolt be (akár 4 fokozat javulás is előfordult 2 betegnél [5%]). Nagyfokú (3 fokozat) javulásról 12 beteg (27%), közepes javulásról 19 beteg (43%), kisfokú javulásról 8 beteg (18%) számolt be, míg 3 beteg esetén (7%) nem történt változás a műtét előtti állapothoz képest. Az Engel II. csoportban nagyfokú javulás (3 fokozat) következett be 1 betegnél (17%), közepes fokú javulás (2 fokozat) 2 betegnél (33%), míg kisfokú javulásról (1 fokozat) a betegek fele számolt be. Az Engel III. csoportban



4. ábra | Foglalkoztatottság reszektrív epilepsziasebészeti beavatkozás után a posztoperatív rohamállapot függvényében



5. ábra | Családi élet, mindennapi tevékenységek ellátása

közepes javulás 2 betegnél (33%), kisfokú javulás 3 betegnél (50%) történt, míg egy beteg (17%) változatlan állapotról számolt be. Az Engel IV. csoportban enyhe javulás is csak az esetek kisebb részében mutatkozott – kisfokú javulás 1 betegnél (25%) –, míg a betegek nagyobb része, 3 beteg (75%) esetében nem történt javulás a műtét előtti állapothoz képest.

Megbeszélés

Az epilepsziasebészet célja a rohammentesség elérése, ezzel a betegek életminőségének javítása, a kiteljesedett családi élet és karrier lehetőségének biztosítása, mely lehetővé teszi az epilepsziás beteg számára a képességeinek megfelelő társadalmi beilleszkedést [2, 3, 14].

Az életminőség javulását érdemben a rohammentesség elérése hozhatja meg a betegek számára, melyet a reszekatív epilepsziasebészeti beavatkozások eredményezhetnek a legnagyobb hatékonysággal (etiológia és lokalizáció függvényében 50–90%-ban) [26] az antiepileptikumrezisztens fokális epilepsziával élőknel. A Pécsi Epilepszia Centrumban az elmúlt tíz évben történt epilepsziasebészeti kivizsgálások és beavatkozások célja is ez volt. Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a reszekatív epilepsziasebészeti beavatkozás után betegeink rohamállapota a nemzetközi adatokhoz hasonlóan alakult, hiszen az összes beteg 76%-a, illetve a temporalislebeny-epilepsziás betegek 78%-a vált rohammentessé [7, 27–30]. Ez az arány hasonló a nemzetközi és hazai eredményekhez, igazolva, hogy az epilepsziasebészeti eredményessége nem ország-, illetve régiófüggő.

Az összes beteg adatait tekintve, rohamállapottól függetlenül vizsgálva, a betegek 54%-a tudott dolgozni. Egyharmaduk vélte úgy, hogy munkavállalása során hátrányos megkülönböztetés éri, ami a pályázó epilepszia miatti elutasítása, csak képzettségi szintje alatti munkakör betöltésének engedélyezése, képességeinek nem való megítélése és az epilepsziabetegség miatti előítélet tanúsításában nyilvánult meg. Ezen betegek közül többen említették, hogy több, epilepszia miatti elutasított álláspályázatuk után elhallgatták betegségüket, így tudtak álláshoz jutni, megítélésük szerint másképp nem alkalmazták volna őket. Az epilepszia napjainkban is stigmatizációval és izolációval jár [31], és az epilepsziabetegséget nem megfelelően ismerő társadalom elutasító magatartása a betegek szorongását jelentősen növeli, rontva ezzel akár a rohammentességet elért betegek életminőségét is.

A rohamstátusz az életminőség egyik fontos meghatározója, és vizsgálati eredményeink alapján befolyásolja a betegek foglalkoztatottsági státuszát is, hiszen az Engel I. csoportban a betegek 67%-a dolgozott, míg az Engel II. csoportban csak 34%-uk, az Engel III. csoportban 20%-uk és az Engel IV. csoportban egy beteg sem.

A műtét utáni rohammentesség az életminőség alakításában fontos szerepet játszik [32], hasonlóan fontos szerep jut azonban a beteg környezetének, támogató vagy elutasító magatartásának, a stigmatizációnak is [33]. Míg Magyarország a posztoperatív rohammentesség tekintetében a nemzetközi standardokat követő eredményekkel igazolja az epilepsziasebészeti beavatkozás hatékonyságát, a szociális rehabilitáció, a társadalmi edukáció terén felmerülő hiányosságok jelentős terhet róhatnak az immár rohammentessé vált, társadalomba visszailleszkedni kívánó, éveken át izolálódott, stigmatizációt tapasztalt betegekre [34]. Az OPNI területén működő komplex epilepsziarehabilitációs központ (Valentin Ház) 2007-ben történő bezárását követően hazánkban sajnos nincs specializált epilepsziarehabilitáció.

Az egyénre szabott rehabilitáció az európai országok közül több helyen, így például Németországban is magas

színvonalú, ahol epilepsziarehabilitációra specializálódott centrumokban megvalósították az akár többhetes benttartózkodású, akár utógondozói ambuláns megjelenéssel járó rehabilitációt, melynek során biztosított az interdiszciplináris szemlélet neuropszichológus, pszichológus, pszichiáter, szociális munkás, beszédterapeuta, karriertanácsadó, gyógytornász részvételével [35]. A rehabilitáció kiterjed a memóriazavarok feltérképezésére, neuropszichiátriai vizsgálatra, pszichológiai tanácsadásra, pszichiátriai komorbiditás esetén pszichiátriai gondozásra, az epilepsziabetegség helyes egyéni megítélését segítő edukációra a páciens és a hozzátartozók, az epilepsziás beteggel élők számára [36–39]. Ezen speciális komplex rehabilitáció magában foglalja a szociális rehabilitációt, a beteg elhelyezkedését segítő tanácsadást, állásinterjúra felkészítést, személyre szabott mozgásrehabilitációt, tanácsadást a sportolási lehetőségekről, a kognitív, illetve beszédzavarok diagnosztizálását, kezelését, a munkahelyi terhelhetőség fokozását, a lelki állóképesség növelését, stabilitást segítő tréningeket.

A betegek szubjektív értékelése alapján a rohamállapot változása fontos tényező a családban betöltött szerep, illetve a mindennapi tevékenységek ellátása tekintetében. Az Engel I. csoportban a betegek 93%-a, míg az Engel IV. csoportban a betegek 25%-a számolt be javulásról. Azon betegeknel, akik nem tapasztaltak változást a rohamállapotuk jelentős javulása ellenére, előrelépés várható a családot is bevonó rehabilitációtól, pszichológiai tanácsadástól, melyek a rohamállapoton kívüli életminőséget csökkentő faktorok feltérképezésével nyújthatnak segítséget a betegnek és hozzátartozóinak. Az egyénre szabott rehabilitáció sokrétű és körültekintő megszervezése szükséges tehát [40].

A műtétek epilepsziasebészeti kooperatív centrumok működését teszik szükségessé, biztosítva a betegek számára a komplex interdiszciplináris kivizsgálás, a kellő gyakorlattal bíró operatőr általi műtéti beavatkozás és a pszichoszociális aspektusokat sem nélkülöző rehabilitáció együttes lehetőségét. Manapság a műtét előtti kivizsgálás önmagában is több szakma együttes, speciális ismereteit igényli: magas szintű epileptológiai tudást, elektrofiziológiai ismereteket (skalpi mellett szükség esetén invazív elektródák alkalmazását is), speciális képalkotó eljárások alkalmazását (MR-, fMR- és PET-vizsgálatok), valamint sebészeti részvételt [9, 14, 15, 41]. Mindezek, kiegészülve az Idegsebészeti Klinikán mára rutinszerűen alkalmazott reszekatív és funkcionális sebészeti eljárásokkal, rendelkezésre állnak a 2005-ben szerveződött és fokozatosan építkező pécsi kooperatív epilepsziasebészeti centrumban. Az utógondozás neurológiai-epileptológiai szempontból rutinszerűen zajlik; viszont egy szervezett, speciális pszichoszociális rehabilitáció kiépítése még feladatunk, mely biztosíthatja az epilepsziasebészeti műtéten átesett betegek számára a kiteljesedett fizikai, szellemi és érzelmi élet lehetőségét [42].

Anyagi támogatás: A közleményt az EFOP-3.6.2-16-2017-00008-as számú, „A neuroinflammáció vizsgálata a neurodegeneratív folyamatokban: a molekulától a betegéig” című grant támogatta.

Szerzői munkamegosztás: L. K. N.: A betegadatok gyűjtése és feldolgozása, irodalmi adatok gyűjtése, a cikk írása. J. J., Gy. Cs.: Tanácsadás az adatok gyűjtésére és feldolgozására, a következtetések levonására. A szakmai profiljának megfelelően valamennyi szerző részt vett a betegek pre-, operatív és posztoperatív vizsgálatában, illetve ellátásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Horváth Rékát „Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I-PTE-139 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja” támogatta.

Irodalom

- [1] Ministry of National Resources guideline for diagnosing epileptic seizures and epilepsy, treatment and care of epileptic patients. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról.] Egészségügyi Közlöny 2017; 66: 689–720. [Hungarian]
- [2] Schachter SC. Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 24–30.
- [3] Schachter SC. Update in the treatment of epilepsy. *Compr Ther* 1995; 21: 473–479.
- [4] Kwan P, Brodie M. Issues of medical intractability for surgical candidacy. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani D. (eds.). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2006; p. 983. The treatment of epilepsy and practice.
- [5] Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340: 1565–1570.
- [6] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- [7] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
- [8] Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol* 2016; 15: 982–994.
- [9] Halász P. Successful epilepsy surgery: why is it still underutilized? [Sikeres epilepszia műtétek: miért nem használjuk ki a lehetőséget?] *Med Tribune* 2010; 12: 10. [Hungarian]
- [10] Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Design considerations for a multicenter randomized controlled trial of early surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 1978–1986.
- [11] Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 922–930.
- [12] Simasathien T, Vadera S, Najm I, et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 73: 646–654.
- [13] Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128: 395–404.
- [14] Janszky J, Gyimesi C, Horváth R, et al. Surgical treatment of epilepsy. In: Janszky J, Fogarasi A. (eds.) *Clinical epileptology*. [Az epilepszia sebészi kezelése. In: Janszky J, Fogarasi A. (szerk.) *Klinikai epileptológia*.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 281–282. [Hungarian]
- [15] Janszky J, Rásonyi G, Fogarasi A, et al. Surgically treatable epilepsy. A review. [Műtéttel gyógyítható epilepszia: Összefoglaló tanulmány.] *Orv Hetil* 2001; 142: 1597–1604. [Hungarian]
- [16] Gombi R, Velok G, Hullay J. The value of electrostimulation in epileptic focus localisation. *Acta Neurochirurgica* 1976; 23: 15–20.
- [17] Hullay J. Experiences in surgery of focal epilepsy. [Focális epilepszia-műtétek kapcsán szerzett tapasztalataink.] *Ideggyógy Szle* 1955; 8: 103–112. [Hungarian]
- [18] Fényes I, Zoltan L, Fényes G. Temporal epilepsies with deep-seated epileptogenic foci. Postoperative course. *Arch Neurol* 1961; 4: 559–571.
- [19] Rásonyi G, Halász P, Vajda J, et al. The outcome of surgery in patients of OPNI-HIETE Center in operations performed between 1992–1997. 4th Congress of the Hungarian Chapter of the ILAE [Az OPNI-HIETE Epilepszia Centrum betegeinél 1992 és 1997 között végzett epilepszia műtétek kimenetele. A Nemzetközi Epilepsziellenes Liga Magyar Tagozatának 4. Kongresszusa.] *Hévíz*, 1999. november 3. [Hungarian]
- [20] Kelemen A, Barsi P, Eröss L, et al. Long-term outcome after temporal lobe surgery – prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 2006; 15: 49–55.
- [21] Balogh A, Borbély K, Czirják S, et al. Experiences of surgically treated temporal epileptic patients – multicentre study. [Tapasztalataink a temporális epilepsziás betegek műtéti kezelésével – többközpontú vizsgálat.] *Ideggyógy Szle* 1997; 50: 221–232. [Hungarian]
- [22] Barsi P. Magnetic resonance measuring and analytic methods in epilepsy. [Mágneses rezonanciás mérési és adatfeldolgozó módszerek epilepsziában.] *Ideggyógy Szle* 2011; 64: 300–304. [Hungarian]
- [23] Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ, et al. Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure* 2011; 20: 809–812.
- [24] Fábán G. Standardized questionnaires to measure health status. Chapter 12. In: Fábán G. (ed.) *Applied Research Methodology*. [Standardizált kérdőívek az egészségi állapot mérésére. 12. fejezet. In: Fábán G. (szerk.) *Alkalmazott kutatás módszertan*.] Debreceni Egyetem Egészségügyi Kar, Debrecen, 2014. [Hungarian]
- [25] Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 50: 1256–1262.
- [26] Geschwind M, Seck M. Modern management of seizures and epilepsy. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: 14310.
- [27] Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 89: 310–318.
- [28] Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol* 2015; 171: 315–325.
- [29] Elsharkawy AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 2009; 110: 1135–1146.
- [30] McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018.
- [31] Mírnics Z, Czíkora G, Závecz T, et al. Changes in public attitudes toward epilepsy in Hungary: results of surveys conducted in 1994 and 2000. *Epilepsia* 2001; 42: 86–93.

- [32] Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, et al. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Res.* 2009; 86: 191–199.
- [33] Thorbecke R, Pfäfflin M. Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 983–999.
- [34] Janszky J. Treatment and rehabilitation of epilepsy. In: Janszky J, Fogarasi A. (eds.) *Clinical epileptology. [Az epilepszia gondozása és rehabilitációja.* In: Janszky J, Fogarasi A. (szerk.) *Klinikai epileptológia.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 302–304. [Hungarian]
- [35] Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, et al. Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2014; 55: 725–733.
- [36] Michaelis R, Tang V, Wagner JL, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: 1–16.
- [37] Pfäfflin M, Petermann F, Rau J, et al. The psychoeducational program for children with epilepsy and their parents (FAMOSEs): results of a controlled pilot study and a survey of parent satisfaction over a five-year period. *Epilepsy Behav.* 2012; 25: 11–16.
- [38] Endermann M. Evaluation of the epilepsy basic training course IBF (Information, Counselling, Teaching) for staff members of services for people with disabilities. *Rehabilitation* 2010; 49: 160–172.
- [39] Rau J, May TW, Pfäfflin M. Education of children with epilepsy and their parents by the modular education program epilepsy for families (FAMOSEs) – results of an evaluation study. *Rehabilitation* 2006; 45: 27–39.
- [40] Halász P, Sitku V. Actual questions of rehabilitation in patients living with epilepsy. [Az epilepsiával élők rehabilitációjának aktuális kérdései.] *Rehabilitáció* 1997; 7: 115–119. <http://www.vitalitas.hu/olvasosarok/online/rehabilitacio/1997/3/2.htm> [Hungarian]
- [41] Tóth Z, Lukács G, Cselik Zs, et al. Hungarian clinical application opportunities of PET/MR imaging and first experiences. [A PET/MR képalkotás magyarországi klinikai alkalmazásának lehetőségei, első tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1375–1384. [Hungarian]
- [42] Békés J, Rásonyi G, Czikora G. Psychoeducational program for people with epilepsy. [Pszichoedukációs program epilepsiás betegek számára.] *Rehabilitáció* 2000; 10: 7–9. <http://vitalitas.hu/olvasosarok/online/rehabilitacio/2000/1/4.htm> [Hungarian]

(Gyimesi Csilla dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
csilla.gyimesi@gmail.com)

MEGHÍVÓ

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága
tisztelttel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: **2019. február 21.** (csütörtök) **14 óra**

Helyszín: **Szent János Kórház Auditórium** – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: **Tudományos ülés az időskorú betegek ellátásának speciális kérdéseiről**

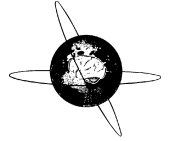
Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*

Program:

<i>Prof. Dr. Székács Béla:</i> Idős komorbid betegek integráló szemléletű ellátása – diagnosztikus, terápiás csapdák	20 perc
<i>Prof. Dr. Winkler Gábor:</i> Az idős korú cukorbeteg kezelésének fontosabb szempontjai	20 perc
<i>Prof. Dr. Kurimay Tamás:</i> Az idős betegek pszichiátriai problémái és az ellátás szempontjai	20 perc
<i>Dr. Folyovich András:</i> Stroke idős korban	20 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)



Effects of anterior thalamic nucleus DBS on interictal heart rate variability in patients with refractory epilepsy



Katalin Lőrincz^{a,h,*}, Beáta Bóné^a, Kázmér Karádi^b, Greta Kis-Jakab^{a,c}, Natália Tóth^a, László Halász^d, Loránd Eröss^d, István Balás^e, Béla Faludi^a, Zsófia Jordán^f, Zoltan Chadaide^g, Csilla Gyimesi^a, Dániel Fabó^f, József Janszky^{a,c}

^a Department of Neurology, Medical School, University of Pecs, Ret u. 2, H-7623 Pecs, Hungary

^b Department of Behavioral Sciences, Medical School, University of Pecs, Szigeti u.12, H-7624 Pecs, Hungary

^c MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Ret u. 2., H-7623 Pecs, Hungary

^d Department of Functional Neurosurgery, National Institute of Neurosciences, Amerikai ut 57, H-1345 Budapest, Hungary

^e Department of Neurosurgery, Medical School, University of Pecs, Ret u. 2, H-7623 Pecs, Hungary

^f Department of Neurology, National Institute of Neurosciences, Amerikai ut 57., H-1345 Budapest, Hungary

^g University of Szeged Albert Szentgyörgyi Medical School, Tisza Lajos krt.109, 6725 Szeged, Hungary

^h Department of Neurosurgery, University Hospital Tübingen, Eberhard Karls University, Hoppe-Seyler str. 3, 72076 Tübingen, Germany

HIGHLIGHTS

- We examined the effect of anterior thalamic nucleus (ANT)-deep brain stimulation (DBS) on heart rate variability (HRV) in patients with drug-resistant epilepsy.
- ANT-DBS increased HRV in patients irrespective of responder-status, ANT-hit ratio-seemed to influence HRV-changes.
- ANT-DBS might positively influence autonomic regulation, additional prospective studies are required to replicate this finding.

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 21 November 2022

Available online

Keywords:

Deep brain stimulation

Drug-resistant

Epilepsy

Heart rate variability

Thalamus

ABSTRACT

Objective: Heart rate variability (HRV) changes were investigated by several studies after resective epilepsy surgery/vagus nerve stimulation. We examined anterior thalamic nucleus (ANT)-deep brain stimulation (DBS) effects on HRV parameters.

Methods: We retrospectively analyzed 30 drug-resistant epilepsy patients' medical record data and collected electrocardiographic epochs recorded during video- electroencephalography monitoring sessions while awake and during N1- or N2-stage sleep pre-DBS implantation surgery, post-surgery but pre-stimulation, and after stimulation began.

Results: The mean square root of the mean squared differences between successive RR intervals and RR interval standard deviation values differed significantly ($p < 0.05$) among time-points, showing increased HRV post-surgery. High (0.15–0.4 Hz) and very low frequency (< 0.04 Hz) increased, while low frequency (0.04–0.15 Hz) and the LF/HF ratio while awake decreased, suggesting improved autonomic regulation post-surgery. Change of effect size was larger in patients where both activated contacts were located in the ANT than in those where only one or none of the contacts hit the ANT.

Conclusions: In patients with drug-resistant epilepsy, ANT-DBS might positively influence autonomic regulation, as reflected by increased HRV.

Significance: To gain a more comprehensive outcome estimation after DBS implantation, we suggest including HRV measures with seizure count in the post-surgery follow-up protocol.

© 2022 Published by Elsevier B.V. on behalf of International Federation of Clinical Neurophysiology.

Abbreviations: AI, anterior insula; ANT, anterior thalamic nuclei; dACC, dorsal anterior cingulate cortex; DBS, deep brain stimulation; GTCS, generalized tonic clonic seizure; HF AR n.u., high frequency power autoregressive method normalized units; HRV, heart rate variability; HS, hippocampal sclerosis; LF AR n.u., low frequency power autoregressive method normalized units; LF/HF, low frequency to high frequency ratio; Mean HR, average heart rate; Mean RR, average of RR intervals; RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals; SDNN, standard deviation of RR intervals; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy; VLF AR log, very low-frequency power autoregressive logarithmic values; VNS, vagus nerve stimulation.

* Corresponding author at: Department of Neurosurgery, Hoppe-Seyler-Strasse 3, Tuebingen, 72076, Germany.

E-mail addresses: lorinczkati@gmail.com, Katalin.Loerincz@med.uni-tuebingen.de (K. Lőrincz).

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.020>

1388-2457/© 2022 Published by Elsevier B.V. on behalf of International Federation of Clinical Neurophysiology.

1. Introduction

Heart rate variability (HRV) time- and frequency-domain parameters have been researched extensively under various physiological and pathological conditions. HRV parameters, which reflect the state of the autonomic nervous system, are used to evaluate the balance of the sympathetic–parasympathetic nervous system, assess general well-being, mental and physical stamina, and the life expectancy of a person (Thayer et al., 2009). Furthermore, HRV is a potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) (Harden et al., 2017). Reduced HRV is associated with maladaptive responses to mental and physical stress, shortened life expectancy, and an increased risk of SUDEP, arrhythmia, sudden cardiac death, acute myocardial infarction, and diabetic neuropathy (Thayer et al., 2009).

Studies that have investigated ictal (Toth et al., 2010) and interictal HRV have suggested that sympathetic overactivity occurs in most forms of epilepsy (Evrengül et al., 2005), while autonomic dysregulation appears to be most severe in patients with temporal lobe epilepsy and drug-resistant epilepsy (Myers et al., 2018b). With longer disease duration, pathologic epileptogenic networks become established, so that HRV does not change significantly even after successful resective surgery (Dericioglu et al., 2013; Persson et al., 2005; Persson et al., 2006). Neuromodulation therapies with constant stimulation may alter such pathological networks. Positive effects of vagal nerve stimulation (VNS) on HRV (Liu et al., 2018b) have been observed. An increased reduction in seizure number has been reported as a long-term effect of deep-brain stimulation (DBS) (Li and Cook, 2018). Anterior thalamic nucleus-DBS (ANT-DBS) therapy may also modulate HRV in the long run.

Epileptogenic network, HRV, and autonomic nervous system changes in patients with epilepsy who had undergone resective epilepsy surgery/VNS have been investigated by numerous studies (Dericioglu et al., 2013; Liu et al., 2018a; Myers et al., 2018a; Persson et al., 2005; Persson et al., 2006); however, only a few have investigated the effects of ANT-DBS. ANT-DBS was described by the SANTE study as an evidence-based alternative to further drug therapy in patients who were not candidates for resective surgery (Fisher et al., 2010). Reportedly, 54 % of the patient population investigated in the SANTE study had seizure reductions of at least 50 % by 2-years post-operatively, with DBS therapy response defined as a seizure reduction rate of 50 % post-operatively. Although the therapeutic potential of ANT-DBS is promising, its efficacy varies widely.

Although executive function (Järvenpää et al., 2018) and default mode network (Middlebrooks et al., 2018) changes have been reported in patients who underwent ANT-DBS and have been proposed as possible predictors of DBS therapy outcomes, the underlying physiological mechanisms related to effective stimulation delivery are still not well understood. A previous study described autonomic nervous system changes that occurred after DBS in the periaqueductal grey (PAG) and subthalamic nuclei (Hyam et al., 2012); however, to the best of our knowledge, no previous study has assessed interictal HRV in patients who underwent ANT-DBS implantation. A study investigating the effects of ANT-DBS on the autonomic nervous system may help unravel the underlying physiological mechanisms related to effective stimulation delivery and may facilitate optimized target engagement.

Thus, in this study, we investigated HRV changes in patients with drug-resistant epilepsy who underwent ANT-DBS implantation at two Hungarian epilepsy centers, between 2011 and 2019. We recorded HRV both while awake and during N1- or N2-stage sleep, as the diurnal variations in HRV may have considerable rel-

evance for people with seizures (Sivakumar et al.2016, Ronkainen et al.2005, Ferri et al.2002, Bourdeau et al.2013) following the Task force of ILAE (Myers et al., 2018b).

2. Methods

2.1. Subjects

Thirty patients with therapy-resistant focal epilepsy who underwent presurgical evaluation between 2006 and 2019 and DBS implantation between 2011 and 2019 were included in our study. Based on presurgical examinations, including video-electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI), all patients were excluded from resective surgery. The mean age of the patients at surgery was 35.3 ± 10.28 years (range: 17–64 years), and the mean disease duration was 22.2 ± 9.8 years (range: 5–43 years). Disease onset was on average 13.43 ± 8.18 years (range: 0.1–34 years). Of the 30 patients, 20 were female and 10 were male. The clinical data of the patients are shown in Fig. 1. All patients underwent standard clinical electrocardiographic (ECG) evaluations and had normal sinus rhythm. Approximately 19 of the 30 patients were treated at the Epilepsy Center of the National Institute of Clinical Neurosciences in Budapest, and 11 were treated in the Epilepsy Center at the University of Pecs, Hungary. There were no significant differences between these two patient populations in terms of clinical, social, or demographic characteristics or treatment strategies; therefore, we evaluated them as one cohort in the statistical analysis (see patient characteristics in Table 1). Patients were followed-up according to the clinical routine, completely independently from the present study. Therapy outcomes were collected during clinical visits based on seizure diaries. Responders were defined as a minimum of 50 % seizure reduction at 1 year after implantation, as compared to the pre-operative seizure count.

The study was approved by the local ethics committees of the University of Pecs (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Kutatásetikai Bizottság) and the National Institute of Clinical Neurosciences at Budapest (OKITI Etikai Bizottság, Intézményi Kutatás Etikai Bizottság OKITI) IKEB Iktatoszam:9/2020. Informed written consent was obtained from all participants, in accordance with the Declaration of Helsinki. (World Medical Association et al., 2013).

2.2. Procedure and materials

2.2.1. DBS implantation

Surgical planning was performed using Medtronic Framelink 5 Stealth Station software or Medtronic S7 Planning Station and Cranial Software (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) on high-resolution contrast T1, axial STIR, coronal STIR, and 3D-gradient echo sequences, with two inversion recovery times, by visualizing the mamillothalamic tract as an anatomical guide. Surgery was performed under general anesthesia using the CRW Precision™ Arc System (Integra Life, Princeton, NJ, USA) or the Leksell Stereotactic Frame (Electa Inc., Atlanta, GA, USA). DBS electrodes (Medtronic 3387 for transventricular and Medtronic 3389 for paraventricular or transventricular approaches) were implanted via an insertion cannula extending 10 mm above the planned target under intraoperative fluoroscopy control and were fixed to the skull. Extension cables and an Activa PC (Medtronic) internal pulse generator (IPG) were implanted.

Post-operative computed tomography (CT) images were acquired at least 6 weeks after surgery for electrode localization

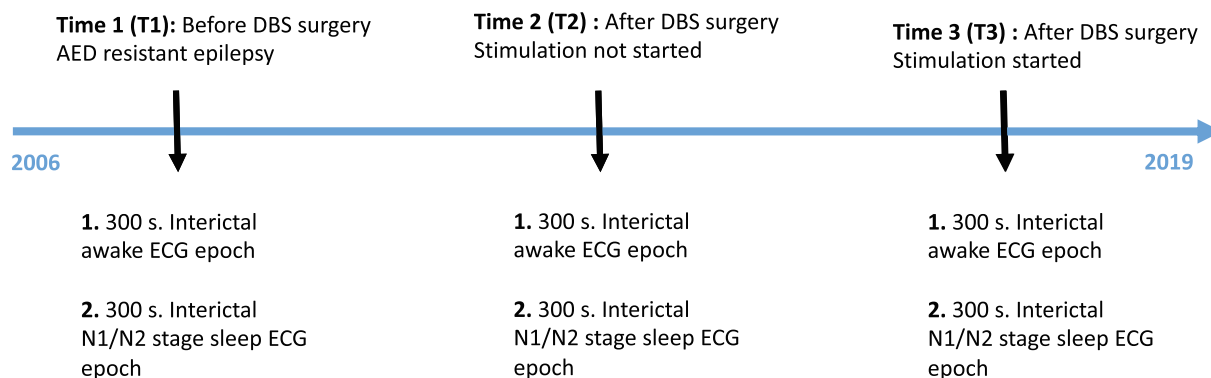


Fig. 1. Retrospective study design. Study design: Two interictal epochs (1: Awake, resting and 2: N1- or N2-stage sleep) for each time point (T1–T3) were selected for analysis. Time 1 (T1): Before the DBS-implantation surgery as part of the presurgical evaluation, Time 2 (T2): After the implantation surgery but before programming and starting the stimulation, Time 3 (T3): After the primary programming when DBS was turned on and the stimulation parameters were set. DBS, deep brain stimulation; N1- or N2-stage sleep, non-rapid eye movement (NREM) sleep.

to exclude pneumocephalus-related artifacts. Contacts were identified using three-dimensional Euclidean vector calculations after the co-registration of control CT images to T1 anatomical sequences. Active contacts were selected for the study according to proper placement within the ANT, to achieve the most feasible therapeutic effect. The initial programming was postponed for at least 4 weeks after the operation to use the potential micro-lesion effect. The standard starting stimulation-parameters were 5 V, 90 μ S, 130 (Center in Budapest)/145 Hz (Center in Pecs), 1 min ON and 5 min OFF cycling mode. Voltage was gradually increased to 7–7.5 V when the standard starting stimulation parameters did not achieve significant seizure reduction. The pre-operative (time-point T1) antiepileptic drug regimen was not changed during our study period (after DBS-implantation (time-point T2) and start of stimulation (time-point T3)).

In 17 patients, the activated contacts hit the target (ANT) bilaterally; in seven patients, the activated contact hit the ANT only on the left side; in three patients, only the contact on the right side hit the ANT; and in three other patients, no activated contact was located in the ANT. Supplemental Information 1 presents detailed information about the retrospective (prepared for research purposes) post-operative reconstruction and visualization of the localization of the activated contacts.

2.3. Data collection

We retrospectively analyzed 180 ECG epochs selected from the interictal video-EEG–ECG recordings of 30 patients (6 epochs from 3 different video-EEG sessions per patient) Sessions included one epoch while awake and one while in N1 stage sleep; three while awake; and three while sleeping.

During one video-EEG session, patients were continuously monitored using a fully digitalized video-EEG–ECG recording system (Brain-Quick System Evolution, Micromed SpA, Mogliano-Veneto, Italy), where the digitalized video, 21- or 27-channel scalp EEG, and ECG signals were synchronized in time. The monitoring period lasted for at least 2 days. Four ECG electrodes were placed in the anterior and middle axillary lines. We obtained two bipolar ECG leads; the vector of one of the two leads was parallel to the electrical heart axis, while the vector of the other lead crossed the heart axis at an angle of approximately 60–80 degrees. The sampling rate for the EEG–ECG was set to 1024 Hz, which provides the most acceptable resolution for evaluating HRV (Hejzel and Roth, 2004; Myers et al., 2018b).

The study design is illustrated in Fig. 1. The patients were scheduled to undergo video-EEG sessions for clinical reasons. Altogether, six 300-s (5-min) ECG epochs were selected for each patient. ECG epochs were collected independently at three different time-points (two interictal recordings: one while the patient was awake and alert and resting comfortably, and one during N1- or N2-stage sleep, for each time-point). The first was performed before implantation as part of the presurgical evaluation (T1), the second was after the DBS implantation surgery before programming (T2), and the third was at the time of primary programming and start of DBS therapy (T3). The third session was performed at 2 months after surgery, according to the clinical protocol.

2.4. Data analysis

The video-EEG–ECG recordings were reviewed by two investigators who were blinded to the clinical data. Sleep staging was performed by a sleep specialist. Interictal periods were determined by a neurologist who analyzed video-EEG recordings. Given that seizures are associated with acute changes to HRV, we selected epochs that were: (1) at least 8 hours after the last tonic-clonic seizure; (2) at least 1 hour after the last known clinical (excluding tonic-clonic seizures), subclinical, or electrographic seizure; and (3) at least 1 hour before the next clinical seizure (Myers et al., 2018b).

For evaluation, the ECG data were first reviewed visually to exclude artifacts and non-sinusoidal beats, as proposed by the Task Force of 1996 (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). The ECG epochs were analyzed with Kubios Premium HRV Software, using an automatic correction algorithm, as described by Lipponen and Tarvainen, 2019, which provides a robust approach to separate ectopic and misplaced beats from the normal sinus rhythm.

The guidelines for HRV measurement from cardiology associations (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) are not easily generalizable to people with epilepsy. A 24-h Holter monitor does not allow for the accurate evaluation of sleep versus awake HRV, and diurnal variations in HRV may have considerable relevance for people with seizures. Furthermore, HRV over a 24-h period could be increased or decreased considerably by a patient's seizure frequency during that period (Darbin et al., 2003). Therefore, we followed the standardized minimum protocol for HRV of

Table 1
Patient characteristics.

Sex	Responder/ Non-responder	Age at DBS implantation (yrs)	Epilepsy onset (age in yrs)	Epilepsy duration (yrs) at DBS implantation	Etiology	Epilepsy syndrome	Side dominance	Previous epilepsy surgery	Seizure types	Comorbid conditions
F	0	25	19	6	postencephalitis/ MR-negative	multifocal fronto- temporal	right	NA	SGTCS, CPS, SPS	NA
M	1	46	13	33	unknown	bitemporal	left	NA	SGTCS, CPS	anxiety
F	1	42	24	18	unknown	bitemporal	right	NA	SGTCS, CPS	osteoporosis, depression, insomnia
F	0	33	20	13	bilateral subependymal heterotopy	bitemporal	right	NA	SGTCS, CPS	bipolar affective disease
F	0	64	34	30	postencephalitis/ MR-negative	bitemporal	bilateral	NA	CPS	depression
M	1	17	12	5	unknown	bitemporal	right	NA	SGTCS, CPS, SPS	behavioral disorder
F	1	46	12	34	HS	bitemporal	left	RTLR	SGTCS, CPS	1DM, maniac depression
F	1	40	2	38	unknown	multifocal fronto- temporal	right	NA	SGTCS, CPS	NA
F	1	36	18	18	bilateral parietal polymicrogyria, bilateral HS	bitemporal	right	VNS	SGTCS, CPS	NA
F	0	38	15	23	left HS	bitemporal	left	NA	SGTCS, CPS	NA
F	0	41	23	18	left HS	bitemporal	left	NA	CPS, SPS	hypertonia
F	0	39	20	19	bilateral subependymal heterotopy	bitemporal	right	NA	CPS	depression
M	0	39	27	12	left HS, posencephalitis	multifocal fronto- temporal	left	NA	SGTCS, CPS	NA
F	0	26	12	14	bilateral HS	bitemporal	bilateral	VNS	CPS	NA
M	0	35	12	23	bilateral centroparietal polymicrogyria	bilateral	right	NA	CPS, SPS	anxiety
M	0	43	11	32	bilateral HS	bitemporal	left	NA	CPS	anxiety
F	1	24	1	23	right cingular FCD	bifrontal	left	NA	CPS	NA
M	0	23	0.01	23	FCD, right occipito-medial dysgenesis, ischemia	right temporo- occipital	right	NA	SGTCS, CPS, atypical absance	autism spectrum disease
F	0	43	0.75	43	nonlesional	fronto- temporo- insular	bilateral	NA	CPS in sleep in clusters	sacroileitis-HLA B27 poz., depression, dysthymia
F	1	51	18	33	bilateral polymicrogyria	bitemporal	right	NA	SGTCS, CPS	radiologically isolated syndrome
F	1	24	14	10	right temporal ganglioglioma	fronto- temporal	right	RATLR	SGTCS, CPS	NA
F	1	48	11	37	bilateral temporal heterotopy	temporal	left	NA	SGTCS, CPS	hyperthyroidism, breast cancer, depression
M	1	33	4	29	right frontal gyrus related FCD	frontal	right	NA	SGTCS, SPS	NA
M	1	32	18	14	bilateral peritrigonal nodular heterotopy	temporal	bilateral	NA	SGTCS, CPS	autoimmune liver disease
F	1	28	4	24	bilateral FCD	frontal	right	NA	SGTCS, CPS	corrected ASD, situational depression
F	1	31	10	21	bilateral peritrigonal heterotopy, polymicrogyria	temporo- occipital	left	NA	SGTCS, CPS	NA
M	1	25	4	21	left frontal FCD, polymicrogyria	frontal	left	NA	SGTCS, CPS	NA
F	1	32	12	20	MR-negative	frontal	right	NA	SGTCS, CPS	endometriosis

Table 1 (continued)

Sex	Responder/ Non- responder	Age at DBS implantation (yrs)	Epilepsy onset (age in yrs)	Epilepsy duration (yrs) at DBS implantation	Etiology	Epilepsy syndrome	Side dominance	Previous epilepsy surgery	Seizure types	Comorbid conditions
M	0	21	14	7	right temporal lesion	multifocal epilepsy	right	RATLR	SGTCS, CPS	non-diff. autoimmune syndrome
F	1	34	18	16	bilateral temporal heterotopy	bitemporal	bilateral	NA	CPS	obsessive compulsive disorder

The clinical characteristics and co-morbid conditions of patients with drug-resistant epilepsy who underwent DBS implantation were included in our study. HS, hippocampal sclerosis; FCD, focal cortical dysplasia; NA, non-applicable; RTL, right temporal lobectomy; RATL, right anterior temporal lobectomy; VNS, vagus nerve stimulation; SGTCS, secondary generalized tonic-clonic seizure; CPS, complex partial seizure; SPS, simple partial seizure; 1DM, type 1 diabetes mellitus; ASD, atrial septal defect; non-diff. autoimmune syndrome = non-differentiated autoimmune syndrome.

the International League Against Epilepsy (ILAE) (Myers et al., 2018b), which is more appropriate for patients with epilepsy.

The root mean square of the successive differences (RMSSD) was calculated as the primary outcome measure, following the criteria set by the ILAE for studies evaluating interictal HRV in epilepsy patients (Myers et al., 2018b):

1. 5-Minute Awake RMSSD: RMSSD was measured over a 5-min period during which the patient was awake, alert, and resting comfortably.
2. 5-Minute Sleep RMSSD: RMSSD was measured over a 5-min period during which the patient was in stage N1 or N2 sleep.
3. Sleep/Awake RMSSD ratio: Sleep RMSSD divided by awake RMSSD.

The standard deviation of RR intervals (SDNN), average heart rate (mean HR; 1/min), and average of RR intervals (mean RR; ms) were also included in the time-domain analysis.

The HRV power spectrum was divided into three domains: the high-frequency range (HF: 0.15–0.40 Hz), low-frequency range (LF: 0.04–0.15 Hz), and very low-frequency range (VLF: 0.0033–0.04 Hz). Frequency-domain analysis of HRV was carried out by parametric autoregressive (AR) modelling based methods (Marple, 1987). We chose these methods, as the AR spectrum yields improved resolution for short samples, and it can be factorized into separate spectral components (Kubios HRV Premium Software; Kubios, Kuopio, Finland). Additionally, with increasing age, the total power and absolute values of LF and HF power may decrease, which may not be significant for normalized values of LF and HF (Antelmi et al., 2004; Li et al., 2019; Ramaekers et al., 1998; Voss et al., 2015; Zhang, 2007). Therefore, powers of LF and HF bands in normalized units (n.u.) were used to avoid the effect of age on LF and HF power: LF AR normalized units (LF AR n.u. = LF [ms²] / (total power [ms²] – VLF [ms²]) × 100 %); HF AR normalized units (HF AR n.u.) = HF [ms²] / (total power [ms²] – VLF [ms²]) × 100, the LF/HF ratio (Billmann et al., 2013, 2015; Schaffer and Ginsberg et al., 2017; Heather, 2014; Quintana and Heathers, 2014), and the VLF band logarithmic values (VLF log) (see Table 2 for the analyzed parameters).

2.5. Statistical analysis

For statistical analysis, factorial one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Bonferroni correction was used (SPSS v 26, IBM Inc, Armonk, NY, USA). One-way repeated measures ANOVA was conducted on the influence of time, as an independent variable, on HRV parameters. We included three time-points (T1: before surgery, T2: after surgery without stimulation, and T3: after surgery after stimulation started). We examined the interaction effects of time and between-subject factors on HRV

parameters: responders/non-responders; 2) generalized tonic-clonic (GTC) seizures after surgery; 3) sex; 4) epilepsy duration at the time of surgery (variable set to 1: less than 20 years of epilepsy history, 2: more than 20 years of epilepsy history); 5) side dominance (epileptic foci on the right/left/bilateral); and 6) comorbid conditions (mostly psychiatric or chronic pain, as presented in Table 1). We also retrospectively examined the effect of the localization of electrodes/activated contacts on HRV changes and the effects of age of patients on HRV (Supplemental material 3).

We investigated HRV changes in two subgroups: those with bilateral ANT hit of the activated electrodes (17 patients) and those with unilateral or no ANT hit of the activated electrodes (13 patients: 7 left ANT hit, 3 right ANT hit, and 3 no ANT hit).

For statistical analysis, we used log₁₀-transformed values of all HRV parameters.

3. Results

3.1. Time-domain parameters

Significant results were obtained for the time-domain RMSSD and SDNN parameters. Time-domain parameters were examined at T1, T2, and T3 for all six ECG epochs. We also reported the ratio of sleep RMSSD/awake RMSSD (Myers et al., 2018b).

3.1.1. Sleep and awake RMSSD

A repeated-measures ANOVA with Greenhouse–Geisser correction determined that the mean RMSSD for both sleep and awake values at T1 to T3 differed significantly among time points (sleep: $F = 21.117$, awake $F = 27.119$, $p < 0.001$ for both; Figs. 2 and 3 respectively). Post-hoc tests using Bonferroni correction revealed that DBS implantation elicited an increase from presurgical (T1) to post-surgical (T2 and T3) RMSSD values (sleep: T1 mean = 1.294 ± 0.043 vs T2 mean = 1.562 ± 0.078 vs T3 mean = 1.789 ± 0.061 , respectively) (awake: T1 mean = 1.130 ± 0.047 vs T2 mean = 1.493 ± 0.088 vs T3 mean = 1.764 ± 0.041 , respectively), which was statistically significant (sleep: $p = 0.038$ for T1 vs T2 difference and $p < 0.001$ for both T1 vs T3 and T2 vs T3 differences; awake: $p = 0.012$ for T1 vs T2, $p = 0.005$ for T2 vs T3 and $p < 0.001$ for T1 vs T3 differences).

3.1.2. RMSSD sleep/RMSSD awake ratio

The effects of time and other factors on the RMSSD sleep/RMSSD awake ratio were not significant ($F = 1.423$, $p = 0.257$ for time), although a trend toward a decreasing ratio from T1 to T2 to T3 was observed.

Table 2
Table of HRV parameters.

HRV parameters studied	
Time domain (units)	Frequency domain (units)
RMSSD: Square root of the mean squared differences between successive RR intervals (ms) Comment: Reflects short term variations in heart rate and parasympathetic influence	HF: power of high frequency range (0.15–0.4 Hz) Comment: Associated with parasympathetic activity, highly correlated with RMSSD, total vagal blockage virtually eliminates HF oscillations (normalized units (n.u.))
SDNN (STD RR): Standard deviation of RR intervals (ms) Comment: Estimate of overall HRV	LF: power of low frequency range (0.04–0.15 Hz) Comment: Associated with sympathetic activity, corresponds to baroreceptor reflexes in resting conditions, total vagal blockage reduces power in the LF range (n.u.)
Mean RR: The average of RR intervals (ms)	VLF: power of very low frequency range (<0.04 Hz) Comment: Physiological correlate unclear, may reflect vasomotor function, RSA and / or parasympathetic influence, parasympathetic blockade almost completely abolishes it, sympathetic blockade does not affect VLF power (log)
Mean HR: The average heart rate (1/min)	LF/HF ratio: Ratio of high to low frequency power Comment: controversial, intended to reflect sympathovagal balance, interpretation depends on specific measurement conditions (n.a.)

HRV time and frequency domain parameters and their clinical significance examined in our study are listed. HRV-heart rate variability.

3.1.3. SDNN

SDNN values followed the same trend as changes in RMSSD. Both mean sleep and awake SDNN values differed significantly ($F = 25.1$ for sleep, $F = 29$ for awake, $p < 0.01$ for both) among time-points. Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed an increase in sleep and awake SDNN values after DBS surgery (T1 mean = 1.36 ± 0.03 vs T2 mean = 1.67 ± 0.07 vs T3 mean = 1.84 ± 0.04 for sleep and T1 mean = 1.354 ± 0.04 vs T2 mean = 1.636 ± 0.76 vs T3 mean = 1.74 ± 0.47 for awake, respectively), which was statistically significant ($p = 0.009$ for T1 vs T2 sleep and $p < 0.001$ for T1 vs T3 sleep, while $p = 0.026$ for T1 vs T2 awake and $p < 0.001$ for T1 vs T3 awake).

3.1.4. Mean HR and mean RR values

The mean HR and mean RR values did not differ significantly among the T1 to T3 time-points.

3.1.5. Between subject factors

We observed a significant increase in parasympathetic activity and a decrease in sympathetic HRV components. The between-subject factors did not significantly influence the main effects of time (T1-T3) in either the sleep or awake RMSSD or SDNN evaluations.

However, we found that the effect size was larger in the group of patients with a two-sided ANT hit than in those with a one-sided or no ANT hit (Fig. 4). When analyzing subgroups (patients with a two-sided ANT hit compared to those with a one-sided or no ANT hit), patients with a two-sided ANT-hit showed a significant increase in sleep RMSSD values after DBS-implantation (T2) but prior to stimulation (Bonferroni correction: T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs T2 mean = 1.727 ± 0.076 , $p = 0.002$ for increase of RMSSD

from T1 sleep to T2 sleep, T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs T3 mean = 1.854 ± 0.073 , $p < 0.001$ for T1 sleep vs T3 sleep, T2 sleep vs T3 sleep $p = 0.029$), while the group of patients with one or no ANT hit showed a significant increase in sleep RMSSD only after stimulation was started (Bonferroni correction: T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs T2 mean = 1.434 ± 0.114 , $p = 0.525$ – no significant increase from T1 sleep to T2 sleep, T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs T3 mean = 1.712 ± 0.082 , $p < 0.001$ for T1 sleep vs T3 sleep) (Fig. 4 and Table 3).

The RMSSD sleep and awake results were reproducible when examining 60-minute-long epochs.

3.2. Frequency-domain analysis

Significant results were found for the frequency-domain parameters of the LF, HF, VLF, and LF/HF awake parameters. Frequency-domain parameters were examined at T1, T2, and T3, with six epochs for each patient.

3.2.1. Sleep and awake LF

A repeated-measures ANOVA revealed significant effects of time on LF values (sphericity assumed $F = 4.797$, $p = 0.016$ for LF AR n.u. sleep and $F = 4.737$, $p = 0.016$ for LF AR n.u. awake; Fig. 5). Post-hoc tests with Bonferroni correction showed significant decreases between T1 sleep and T3 sleep (T1 mean = 1.767 ± 0.013 vs T3 mean = 1.641 ± 0.017 , $p = 0.003$), between T1 awake and T2 awake (T1 mean = 1.839 ± 0.027 vs T2 mean = 1.653 ± 0.053 , $p = 0.044$), and between T1 awake and T3 awake values (T1 mean = 1.839 ± 0.027 , vs T3 mean = 1.696 ± 0.033 , $p = 0.008$).

In subgroup analysis of sleep LF we found that only patients with a two-sided ANT-hit showed significant HRV-changes (Fig. 7, Table 3).

When we analyzed 60-minute epochs, we found a statistically non-significant decrease in sleep and awake LF values after DBS implantation and stimulation.

3.2.2. Sleep and awake HF

When we examined the effects of time on sleep and awake HF AR n.u. values, significant increases were observed in both sleep (sphericity assumed $F = 3.385$, $p = 0.041$) and awake (Greenhouse-Geisser correction $F = 5.890$, $p = 0.016$) HF AR n.u. values (Fig. 6). Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed a significant increase between the T1 sleep and T3 sleep values (T1 mean = 1.549 ± 0.038 vs T3 mean = 1.686 ± 0.026 , $p = 0.004$), and between the T1 awake and T3 awake values (T1 mean = 1.437 ± 0.54 vs T3 mean = 1.666 ± 0.35 , $p = 0.001$).

In subgroup-analysis, only patients with a two-sided ANT-hit showed a significant increase in sleep HF values after ANT stimulation was started (T3). In the group of patients with one-sided or no ANT hit, no statistically significant change was seen (Fig. 7, Table 3).

Awake HF AR n.u. results were reproducible in the group of patients with a two-sided ANT hit ($n = 17$), when we examined 60-minute video-EEG–ECG epochs. A significant increase of HF was observed ($F = 5.567$, $p = 0.008$) after stimulation (T3). Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed a significant increase between the T1 awake and T3 awake values (T1 mean = 1.518 ± 0.053 vs T3 mean = 1.662 ± 0.027 , $p = 0.02$).

3.2.3. LF/HF ratio

The effects of time on the sleep LF/HF ratio were not significant ($F = 2.445$, $p = 0.104$). Sex, secondary generalized tonic-clonic seizures (SGTCS), and epilepsy duration at the time of surgery appeared to influence the effects of time on the sleep LF/HF ratio: Time \times Sex, Time \times SGTCS, and Time \times Epilepsy duration factors

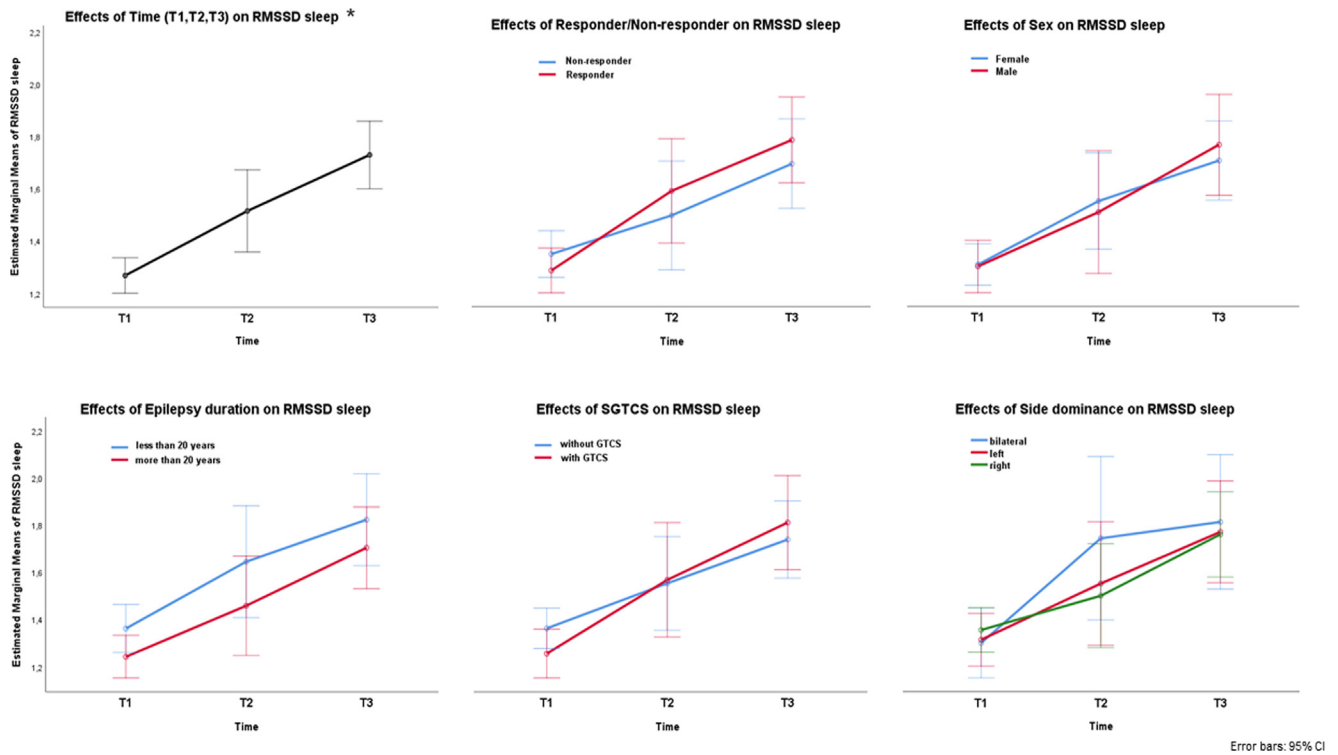


Fig. 2. Summary of RMSSD sleep value changes. DBS implantation resulted in a significant ($p < 0.05$ indicated by an asterisk) increase in RMSSD sleep values. Responder/non-responder: SGTCs after surgery, sex, epilepsy duration at the time of surgery, side dominance, and comorbid conditions as between-subject factors did not significantly influence the main effects of time (T1-T3).DBS, deep brain stimulation; RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals; SGTCs, secondary generalized tonic-clonic seizures.

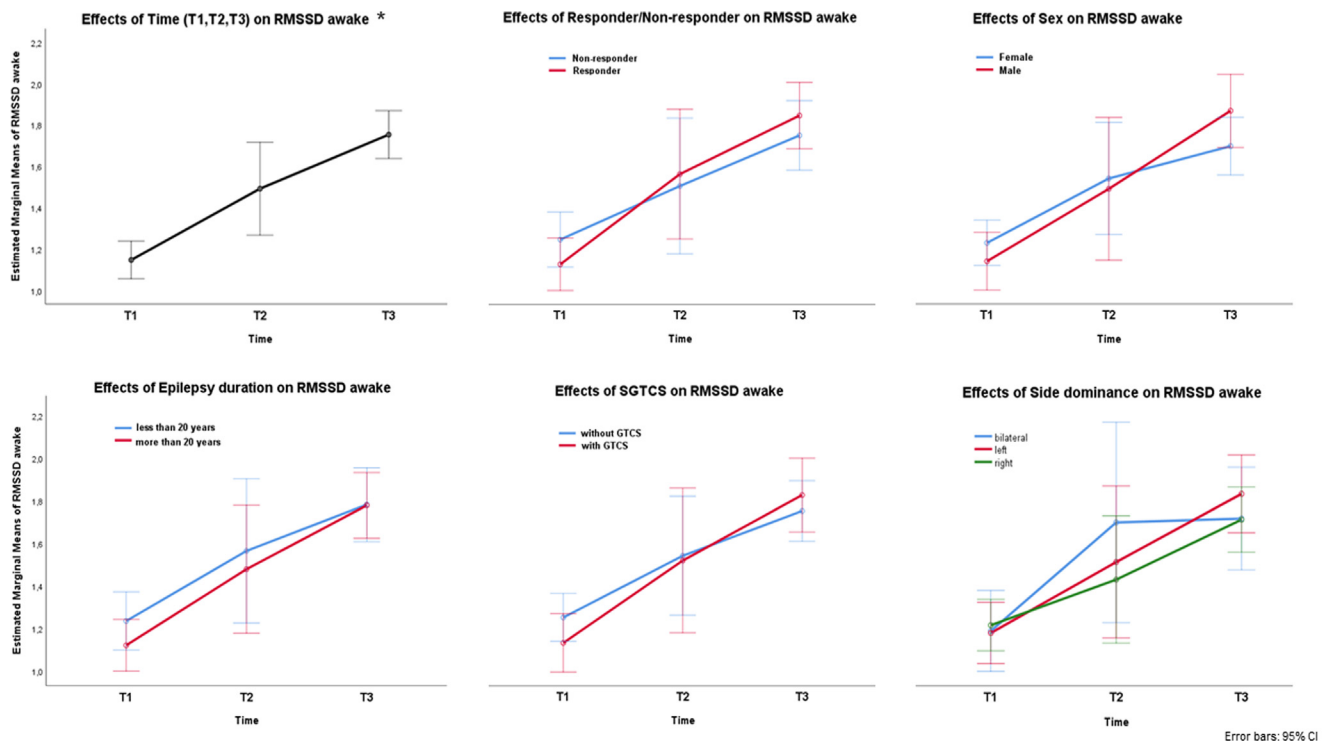


Fig. 3. Summary of RMSSD awake value changes. DBS implantation elicited a significant ($p < 0.05$ indicated with an asterisk) increase in the RMSSD awake values. Responder/non-responder: SGTCs after surgery, sex, epilepsy duration at the time of surgery, side dominance, and comorbid conditions as between-subject factors did not significantly influence the main effects of time (T1-T3). RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals; SGTCs, secondarily generalized tonic-clonic seizures; DBS, deep brain stimulation.

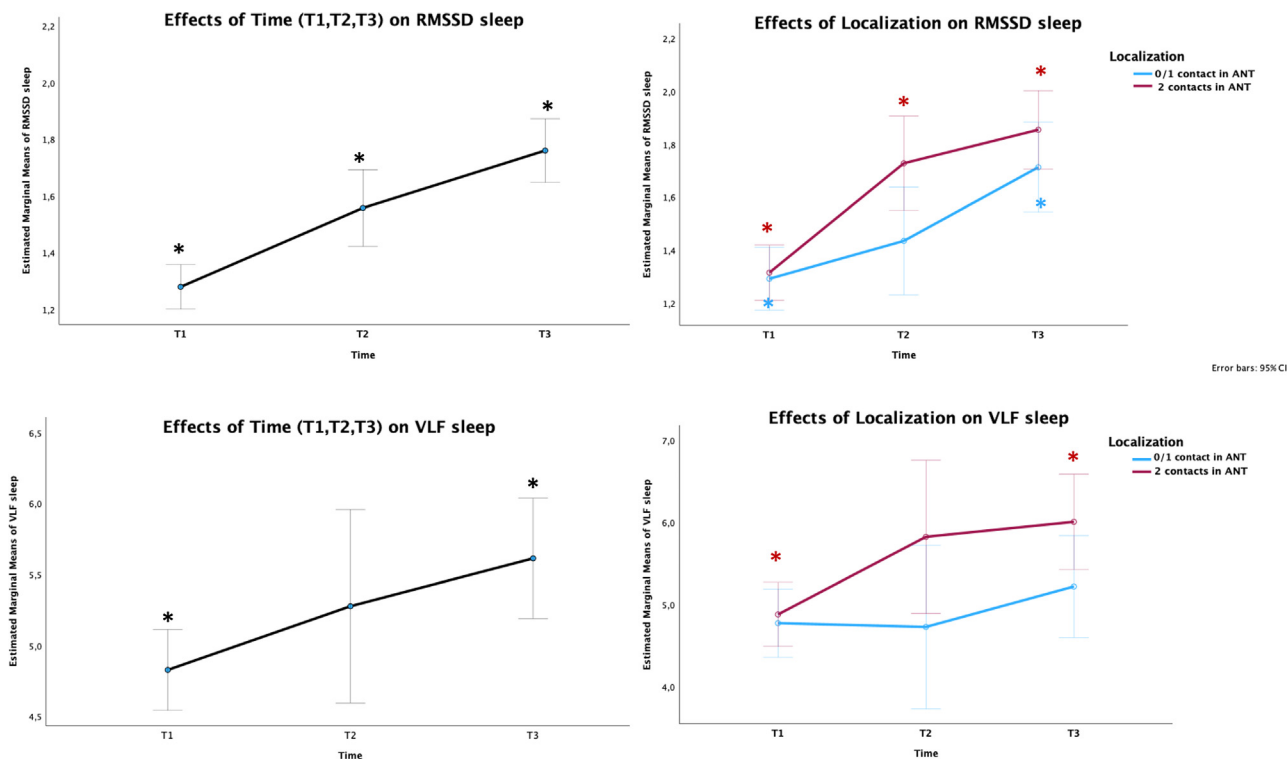


Fig. 4. Subgroup analysis of effects of ANT hit on sleep RMSSD and sleep VLF values. Patients with a two-sided ANT hit showed a significant increase in sleep RMSSD after DBS implantation (T2) for the start of high-frequency stimulation. Significant changes are indicated with an asterisk. (Bonferroni correction: T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs T2 mean = 1.727 ± 0.076, p = 0.002 for increase of RMSSD from T1 sleep to T2 sleep, T1 mean = 1.314 ± 0.047 vs T3 mean = 1.854 ± 0.073, p < 0.001 for T1 sleep vs T3 sleep, T2 sleep vs T3 sleep p = 0.029). Patients with a one-sided ANT hit or with no ANT hit showed a significant increase in sleep RMSSD values only after ANT stimulation was started (T3). (Bonferroni correction: T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs T2 mean = 1.434 ± 0.114, p = 0.525, T1 mean = 1.291 ± 0.063 vs T3 mean = 1.712 ± 0.082, p < 0.001 for T1 sleep vs T3 sleep, and T2 mean = 1.434 ± 0.114 vs T3 mean = 1.712 ± 0.082, p = 0.007 for T2 sleep vs T3 sleep). Patients with a two-sided ANT hit showed a significant increase in VLF values after stimulation was started (T3). (Greenhouse–Geisser: F = 4.122 p = 0.042, Bonferroni correction: T1 mean = 4.867 ± 0.136 vs T3 mean = 5.930 ± 0.245, p = 0.001, F = 9.726) Examining the subgroup of patients with one-sided or no ANT-hit showed no statistically significant change after DBS implantation (T2) or start of stimulation (T3). RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals VLF, very low frequency power; DBS, deep brain stimulation.

Table 3
Summary of statistically significant changes of HRV parameters.

HRV time and frequency domain parameters	N1-N2 Sleep/ Awake	Localization 2 contacts in ANT (n = 17)			Localization 0/1 contact in ANT (n = 13)		
		T1 <	T2 <	T3	T1 <	T2 <	T3
RMSSD (ms)	Sleep	T1 <	T2 <	T3	T1 <	-	T3
	Awake	T1 <	T2 <	T3	T1 <	T2 <	T3
LF pow.AR.nu (0.04–0.15 Hz)	Sleep	T1 >	-	T3	-	-	-
	Awake	T1 >	T2	T1 > T3	T1 >	T2	T1 > T3
HF pow.AR.nu (0.15–0.4 Hz)	Sleep	T1 <	-	T3	-	-	-
	Awake	T1 <	-	T3	T1 <	-	T3
LF/HF ratio	Awake	T1 >	T2	T1 > T3	T1 >	-	T3
VLF AR log. (<0.04 Hz)	Sleep	T1 <	-	T3	-	-	-
	Awake	T1 <	-	T3	T1 <	-	T3

Statistically significant changes (p ≤ 0.05) of HRV-parameters were examined in patients with two-sided ANT-hit and patients with one-sided or no ANT-hit. Patients with two-sided ANT-hit showed significant HRV-changes in LF sleep, HF sleep and VLF sleep after stimulation was started (T1 vs T3). In RMSSD sleep in the 2-hit group statistically significant increase of RMSSD sleep and awake was found after DBS implantation (T2) and after stimulation (T3) and statistically significant decrease of LF/HF ratio awake after DBS implantation (T2) and after ANT-stimulation (T3) was started. Patients with 1 or no ANT-hit showed statistically significant change in RMSSD sleep and LF/HF-ratio only after ANT-stimulation was started (T3), no statistically significant change was detectable after DBS implantation (T2). In LF, HF and VLF-sleep no statistically significant change was found in patients with one-or no ANT-hit.

showed significant interactions (F = 7.739, p = 0.002; F = 14.742, p < 0.001; F = 7.025, p = 0.003; respectively).

A repeated-measures ANOVA with Greenhouse-Geisser correction (Mauchly’s test of sphericity, p = 0.012) determined that the mean awake LF/HF ratio values at T1-T3 differed significantly (F = 8.253, p = 0.005). Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed that DBS implantation elicited a decrease from presurgical T1 awake to both post-surgical T2 awake and T3 awake values (T1 mean = 0.418 ± 0.072 vs T2 mean = 0.014 ± 0.095, p = 0.039; T1 mean = 0.418 ± 0.072 vs T3 mean = -0.015 ± 0.062, p < 0.001).

In the subgroup-analysis only patients with two-sided ANT hit showed a statistically significant change in awake LF/HF values after DBS implantation (T1 vs T2). Patients with a one-sided or no ANT hit showed statistically significant changes only after high-frequency stimulation was started (T1 vs T3) (sphericity accepted: F = 9.341, p ≤ 0.001, Bonferroni correction: T1 mean = 0.505 ± 0.082 vs T3 mean = 0.064 ± 0.092, p = 0.001, T1 mean = 0.505 ± 0.082 vs T2 mean = 60.174 ± 0.094, p = 0.059; Table 3).

The results of the awake LF/HF ratio were not reproducible when analyzing 60-minute-long epochs.

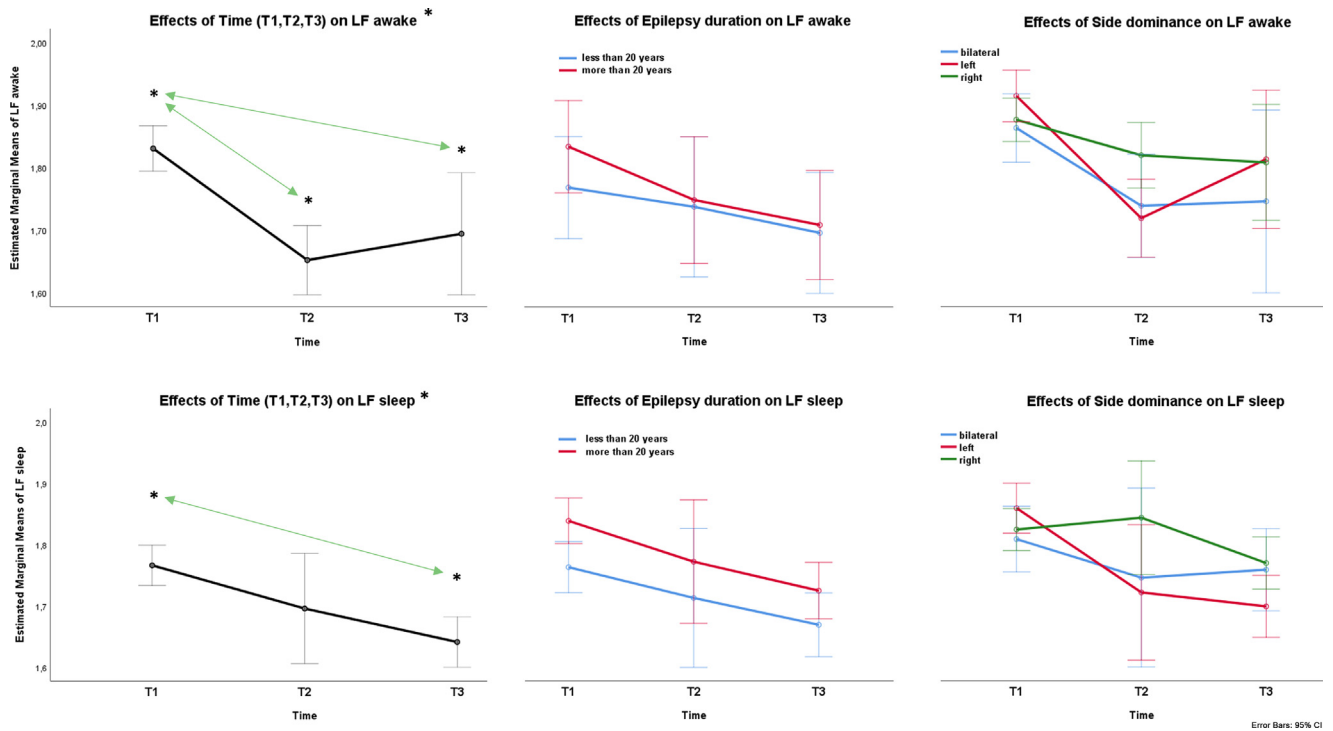


Fig. 5. Summary of LF value changes. The between-subject factors did not significantly interfere with the effects of DBS, resulting in decreased LF values after stimulation was started (T3). Significant ($p < 0.05$) change between T1 and T3 time points, both under awake and sleep conditions, are indicated with an asterisk. Patients with less than 20 years of epilepsy duration and left-side dominance of epilepsy showed lower sympathetic tone (lower LF values) than those with more than 20 years of epilepsy duration and right-sided dominance ($p > 0.05$). LF, low frequency power; DBS, deep brain stimulation.

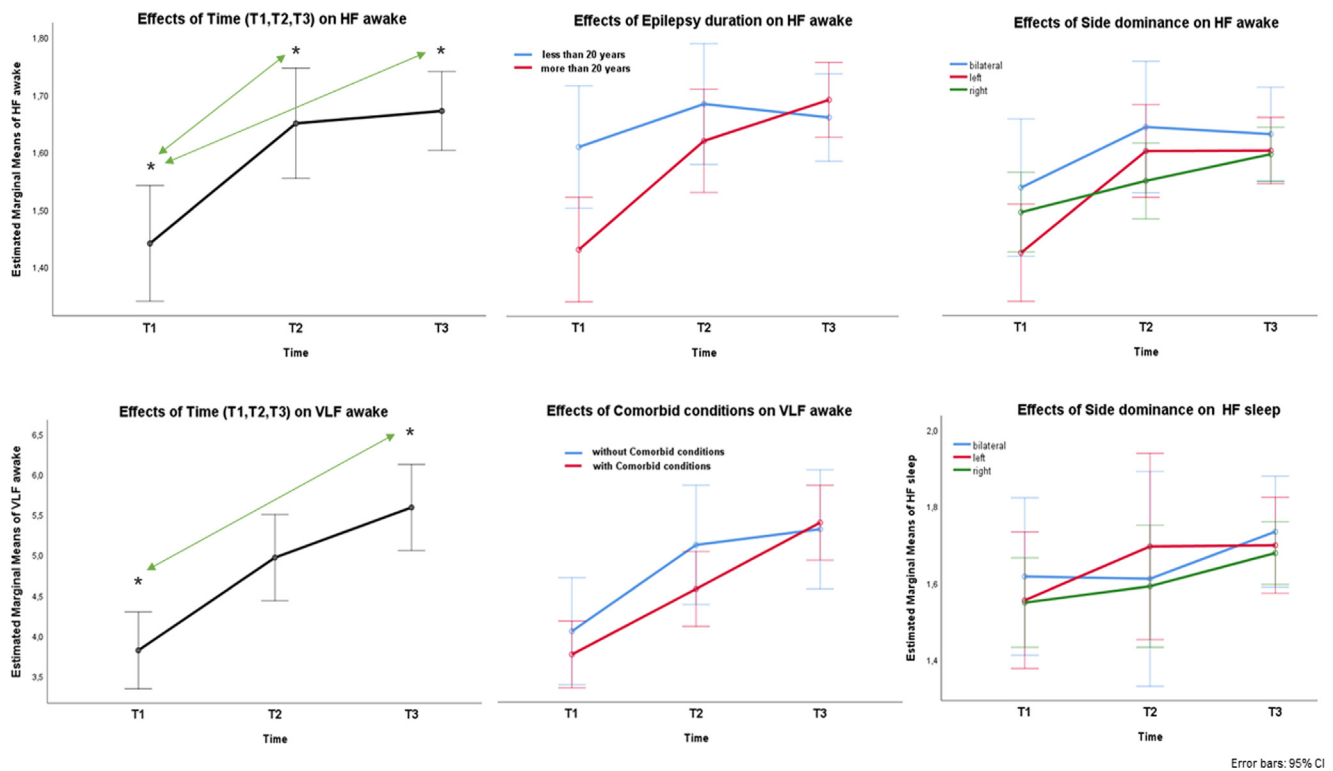


Fig. 6. Summary of HF and VLF value changes. The between-subject factors did not significantly interfere with the effects of DBS, resulting in increased HF and VLF values after stimulation was started (T3). A significant ($p < 0.05$) change between T1 and T3 in both awake HF and awake VLF values is indicated with an asterisk. Patients with epilepsy duration of less than 20 years and left-sided dominance of epilepsy had higher HF values than those with an epilepsy duration of more than 20 years and right-sided dominance of epilepsy ($p > 0.05$). Patients without co-morbid conditions showed higher VLF values than did patients with co-morbid conditions ($p > 0.05$). HF, high frequency power; VLF, very low frequency power; DBS, deep brain stimulation.

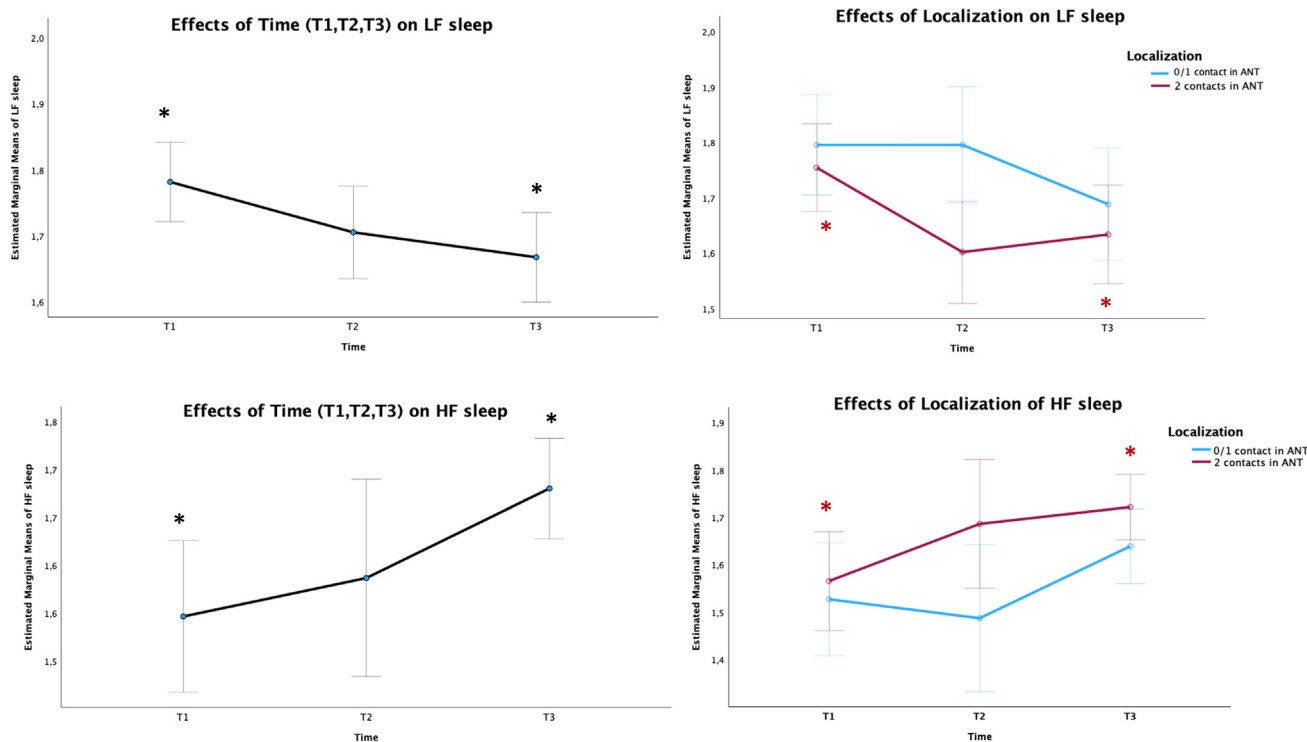


Fig. 7. Influence of ANT hit ratio (number of activated contacts located in the ANT) on sleep LF and HF values. In subgroup analyses of sleep HF and sleep LF, only the two-hit ANT group (two activated contacts located in the ANT) showed significant changes postoperatively. Significant changes after Bonferroni correction are indicated with an asterisk. (Significant changes: HF sleep values: T1 mean = 1.566 ± 0.55, T3 mean = 1.721 ± 0.029, T1 vs T3 p = 0.022, F = 5.004, LF sleep values: T1 mean = 1.768 ± 0.036 vs T3 mean = 1.623 ± 0.052, T1 vs T3 p = 0.034, F = 4.275) ANT, anterior nucleus of the thalamus; HF, high frequency power; LF, low frequency power.

3.2.4. Sleep and awake VLF AR log

A repeated-measures ANOVA conducted on the effects of time on the sleep and awake VLF AR log values showed significant changes in VLF values (sphericity assumed F = 10.513 for sleep, F = 11.847 for awake, and p < 0.001 for both sleep and awake VLF; Figs. 4 and 7). Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed that there was a significant increase in VLF between T1 sleep and T3 sleep (T1 mean = 4.205 ± 0.134 vs T3 mean = 5.723 ± 0.294, p < 0.001) and between T1 awake and T3 awake (T1 mean = 3.74 ± 0.218 vs T3 mean = 5.583 ± 0.258, p < 0.001) values, respectively. The results were reproducible when examining 1-hour-long video-EEG-ECG recordings. Sleep and awake VLF AR log showed significant changes (Greenhouse-Geisser correction F = 3.698, p = 0.43 for sleep VLF, sphericity assumed F = 15.083, p < 0.001 for awake VLF values;). Post-hoc tests with Bonferroni correction revealed that there was a significant increase in VLF between T1 sleep and T3 sleep (T1 mean = 4.826 ± 0.139 vs T3 mean = 5.612 ± 0.207, p = 0.002) and between T1 awake and T3 awake (T1 mean = 4.474 ± 0.132 vs T3 mean = 5.726 ± 0.238, p < 0.001) values, respectively. The localization of the electrodes (ANT-hit ratio) seemed to influence the effect size in awake VLF and the significance of sleep VLF values (Fig. 4, Supplemental Material 4).

3.2.5. Between-Subject factors

The between-subject factors did not show a significant interaction with the main effects of time on the LF, HF, LF/HF awake, and VLF values. However, the hit ratio (two-ANT hit vs one- or no ANT hit) had a significant effect on the size of post-operative HRV changes (Fig. 7 and Table 3).

The location of the electrodes (ANT-hit) seemed to modulate the effect size in awake LF, HF, and VLF recordings. In subgroup analysis of sleep LF, HF, and VLF, we found that only patients with a two-sided ANT-hit showed significant HRV-changes (Figs. 4 and 7).

A summary of HRV changes is presented in Table 3. The location of ANT-hit (left-sided, right-sided) did not seem to influence HRV significantly. As a tendency, however, patients with a right-sided ANT hit tended to show higher RMSSD and HF and lower LF values than patients with a left-sided ANT hit. The location of ANT hits is shown in Fig. 8.

4. Discussion

4.1. Main results

HRV time-domain parameters RMSSD and SDNN, and frequency-domain parameters LF, HF, awake LF/HF, and VLF values changed significantly after DBS surgery and stimulation in both responders and non-responders, reflecting increased parasympathetic tone and suggesting enhanced autonomic stability in patients with drug-resistant epilepsy. This effect was more pronounced in patients with a two-sided ANT hit than in patients with a one-sided or no ANT-hit. Patients with a right-sided ANT-hit tended to show increased RMSSD and HF values and decreased LF values as compared to patients with a left-sided ANT-hit (p > 0.05).

4.2. Between-Subject factors

The other factors examined—SGTCS after surgery, sex, epilepsy duration at DBS implantation, side dominance, and comorbid conditions—did not significantly interfere with the effects of DBS implantation or start of stimulation (T2, T3) on most of the HRV parameters, although those with a shorter epilepsy duration, male sex, and response to the therapy tended to have a higher parasympathetic tone. Patients who had epilepsy for less than 20 years had higher RMSSD and HF (parameters reflecting a higher parasympathetic tone) and lower LF values both pre- and post-operatively than those who had a disease duration greater than 20 years

($p > 0.05$). Similarly, higher sleep and awake RMSSD values were recorded in males and responders after the stimulation was started (T3) than in females and non-responders ($p > 0.05$).

The presence of SGTCS before implantation was associated with lower RMSSD values than was the absence of SGTCS; however, interestingly, after the stimulation was started (T3), patients with SGTCS seemed to have greater RMSSD value changes ($p > 0.05$) than did patients without SGTCS. Left- or right-sided epilepsy dominance did not affect HRV values significantly ($p > 0.05$), although we found higher LF and lower HF values in patients with right-sided epileptic foci than in patients with left-sided foci (lower LF and higher HF values), suggesting higher parasympathetic tone in patients with left-sided epileptic foci. Co-morbid conditions (Table 1, mostly psychiatric or chronic pain conditions) did not significantly interfere ($p > 0.05$) with the effects of time (T1, T2, T3). There was a tendency for a decrease in parasympathetic tone in patients with co-morbid conditions as compared to that in patients without co-morbid conditions. In all of the investigated groups, however, an increase in the HRV time-domain parameters RMSSD and SDNN and frequency-domain parameters HF and VLF and a decrease in the frequency-domain parameter LF after surgery were significant ($p < 0.05$) as compared to the presurgical values.

4.3. Frequency-domain parameters

The LF/HF ratio, traditionally interpreted in epilepsy research as the parameter reflecting sympatho-vagal balance (Heathers, 2014; Quintana and Heathers, 2014), was also examined. Several studies (Billmann, 2013; Shaffer and Ginsberg 2017) challenged the assumption that the LF/HF ratio estimates the ratio between sympathetic and parasympathetic nervous system activity. In our study we found significant LF and HF value changes after stimulat-

ing the ANT, suggesting a modulation of the sympathetic and parasympathetic tone after DBS implantation and commencing stimulation.

We found a significant decrease in awake LF and awake LF/HF ratio values after DBS implantation (T2) and start of stimulation (T3), and a significant decrease in sleep LF after the start of stimulation (T3). We recorded increased HF and VLF values after the start of stimulation under both sleep and awake conditions (T3) (Table 3). These results suggest an increase in parasympathetic tone after the start of stimulation (T3). To elucidate the magnitude of the modulation of the sympathetic nervous system after DBS implantation, further prospective studies will be needed.

4.4. Location of the Electrodes: The ANT hit ratio

The main influencing factor of effect size and of significant changes in the time- and frequency-domain parameters appeared to be the location of the activated contacts (the ANT hit ratio).

We found that patients with bilateral ANT hits had greater increases in parasympathetic HRV parameters than did those with only one or no contacts located in the ANT (see awake RMSSD and awake VLF in Supplemental Material 2). The activated contact location or hit ratio seemed to modulate the effect size of the time-domain parameter awake RMSSD and the frequency-domain parameters awake LF, awake HF, and awake VLF. Moreover, in the time-domain parameter sleep RMSSD and frequency-domain parameters sleep HF, sleep LF, and sleep VLF, subgroup analyses showed that only the two-hit group (two activated contacts located in the ANT) showed significant changes post-operatively (Figs. 4 and 7).

Effects of bilateral vs unilateral stimulation of ANT on seizure generalization (time to status epilepticus) were examined in previ-

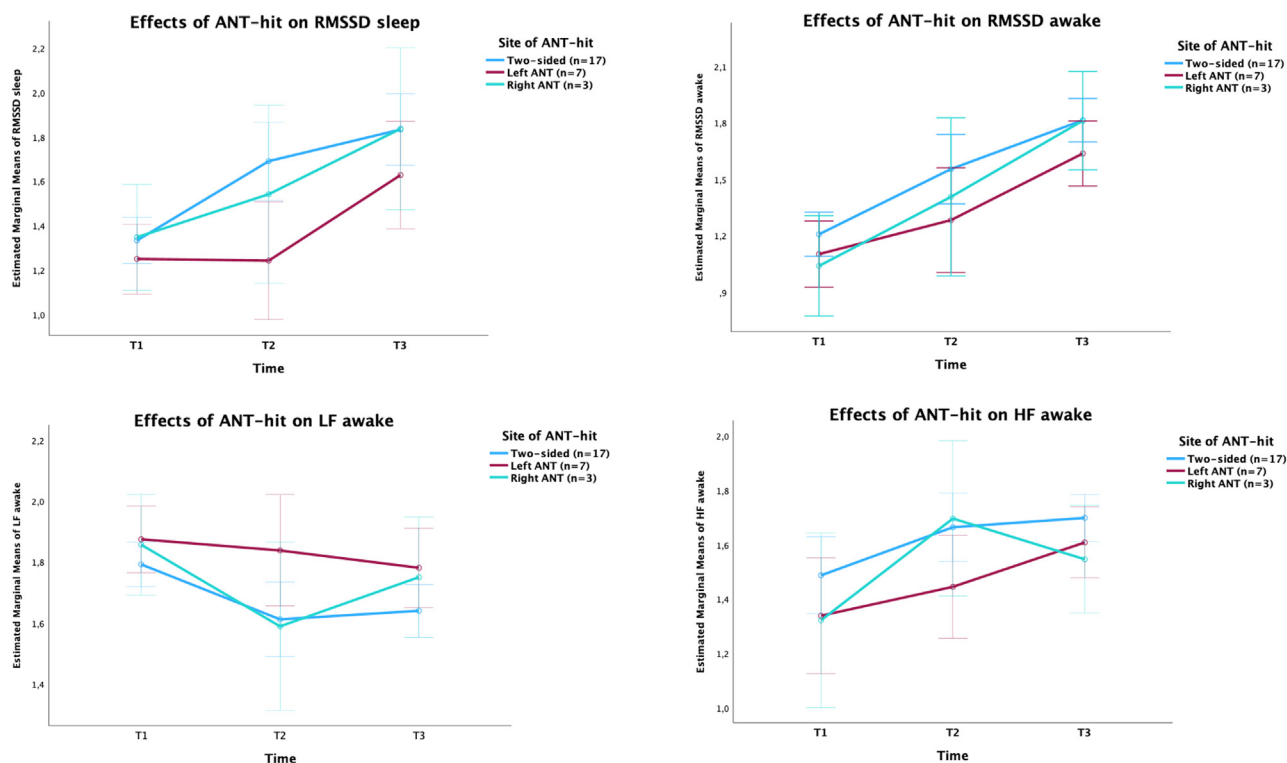


Fig. 8. Effects of localization of electrodes (left ANT-hit, right ANT-hit, two-sided ANT hit) on RMSSD, LF, and HF values. No statistically significant effect was found. Patients with two-sided ANT hit tended to have higher RMSSD and HF and lower LF values than did patients with a one-sided ANT hit. Patients with a right-sided ANT hit tended to show higher RMSSD and HF and lower LF values than patients with a left-sided ANT-hit. n, number of patients; ANT, anterior nucleus of the thalamus; RMSSD, square root of the mean squared differences between successive RR intervals; HF, high frequency power; LF, low frequency power.

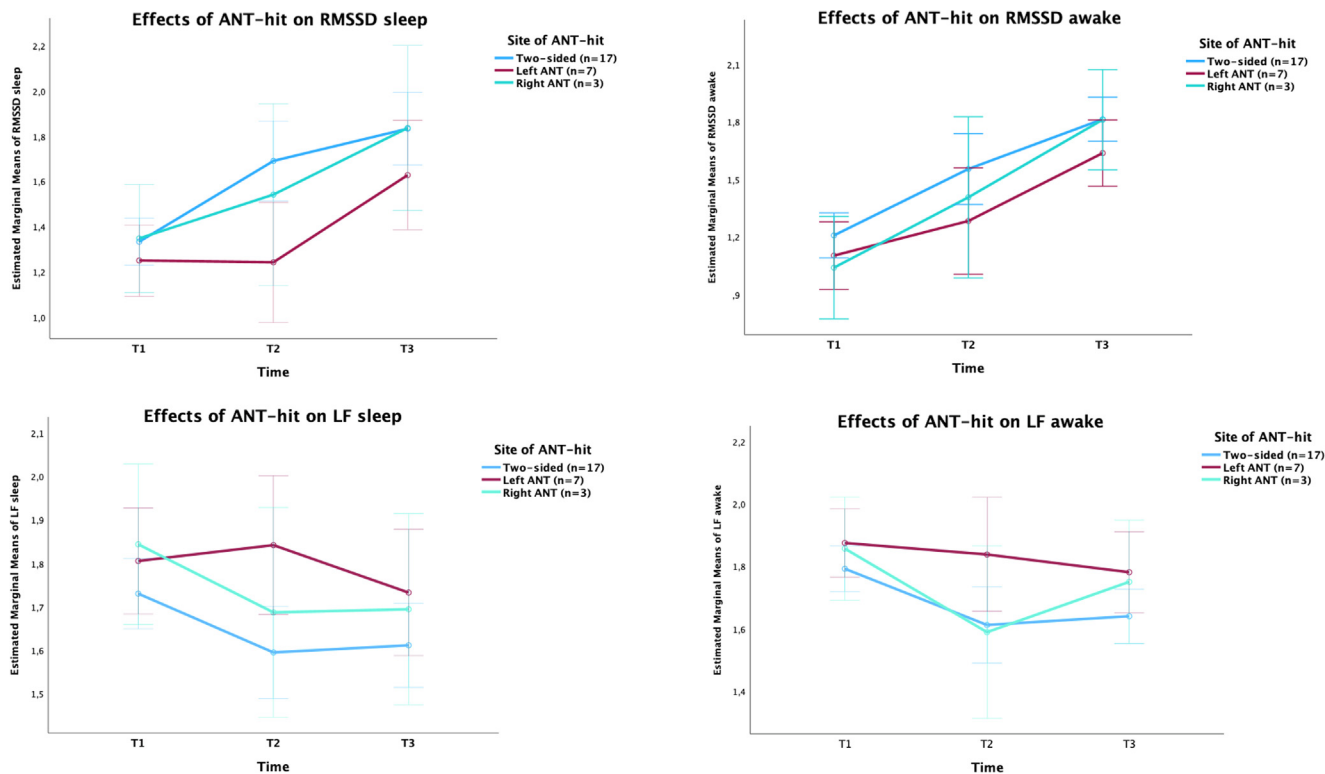


Fig. 8 (continued)

ous experimental studies. Hamani et al. reported that bilateral ANT stimulation significantly delayed the time to status epilepticus, whereas unilateral stimulation did not (Hamani et al., 2004). Examining the autonomic changes of bilateral vs unilateral ANT-DBS stimulation, bilateral stimulation seemed to be more effective in influencing HRV than unilateral stimulation (Figs. 4 and 7; Table 3).

One-sided stimulation of ANT was also examined (Fig. 8). We observed that, among the six responders with a unilateral ANT-hit, five had an activated contact in the ANT on the side that was affected by epilepsy (epilepsy lateralization side). This effect was also observed in an experimental model of focal cortical epilepsy, where ipsilateral lesions in the ANT led to a significant decrease in frequency and duration of seizure generalization (Kusske et al., 1972). As a tendency, patients with a right-sided ANT hit tended to show higher RMSSD and HF and lower LF values than did patients with a left-sided ANT-hit. These changes were, however, not statistically significant.

4.5. Effects of microlesions on HRV parameters

Several studies have described (Fischer et al., 2010; Thuberg et al., 2021) that, following electrode implantation, a subgroup of patients exhibit a reduction of seizure frequency before stimulation is initiated. This effect is known as the microlesion effect. We examined the effect of DBS insertion (i.e., microlesion) on HRV parameters and observed significant changes (T1 vs T2) in awake RMSSD and awake LF HRV parameters, suggesting a significant increase in parasympathetic tone after DBS implantation and before the start of stimulation (T2) (Table 3).

This effect seemed to be more pronounced in the two-sided ANT hit group. Furthermore, patients with a two-sided ANT hit showed a significant increase in sleep RMSSD and a decrease in the awake LF/HF ratio values after DBS implantation and before start of stimulation (T2). On the other hand, the group of patients with a one-

sided ANT hit showed significant changes only after the start of stimulation (T3) (Table 3).

4.6. HRV changes in responders and Non-Responders

We found no statistically significant differences when we performed subgroup analysis in responders and non-responders.

As autonomic nervous system structures and control centers are frequently affected by the epileptogenic networks (Yu et al., 2018), one possible mechanism for the improvement in HRV parameters (modulation of parasympathetic tone) in responders to DBS implantation could be an indirect favorable effect of DBS on autonomic nervous system control and stability. This indirect effect might be due to a decreased seizure number, increased seizure threshold (Middlebrooks et al., 2018), or desynchronized epileptogenic networks (Yu et al., 2018) in responders.

Another possible mechanism explaining the increase in parasympathetic tone after DBS implantation in both responders and non-responders might be the direct effect of ANT-DBS on autonomic nervous system control centers. The thalamus has widespread cortical and subcortical connections, including those to the anterior insula (AI), which may underlie the processing of information related to gustatory, visceral, and autonomic functions, as well as salient information and emotional processes (Ghaziri et al., 2018). The ANT-insula connection was also supported by a topographic connectivity study (Lambert et al., 2017). As part of the Papez circuit, the ANT receives hypothalamic input via the fornix and mammillothalamic tract, which acts as part of the emotional system of the brain and is involved in memory formation. The relay nucleus projects to the cingulate gyrus, particularly to the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and to the limbic association cortex (Wiegell et al., 2003; Majtanik et al., 2022). The ANT is connected to both the main salience network structures (also examined in frontotemporal dementia; Guo et al., 2016;

Sturm et al., 2018), i.e., the anterior insula and cingulate, and may have a modulating effect on them. Through these connections, ANT stimulation may directly influence autonomic structures. This direct influence might be reflected in improved autonomic stability and increased HRV.

4.7. Clinical significance

We used seizure number as an outcome measure to determine responder/non-responder status, according to the widely accepted clinical follow-up protocol, without considering the severity or diurnal changes of seizures and autonomic nervous system changes after surgery, which are also important factors related to the mental and physical well-being of patients. Drug-resistant epilepsy, increased seizure number, longer disease duration, presence of SGTCS, or bilateral seizure spread (Page et al., 2018) suggest unfavorable disease progression and increased mortality. These factors have all been linked to autonomic nervous system changes, including decreased HRV (Lotufo et al., 2012) and as potential biomarkers for SUDEP (Myers et al., 2018a).

To gain a more comprehensive outcome estimation after DBS implantation, we suggest including HRV measures in addition to seizure count in the follow-up protocol for evaluating autonomic changes, along with the following factors: seizure severity, presence of bilateral seizure spread or SGTCS, and diurnal changes in seizures. Measuring autonomic stability could effectively facilitate SUDEP risk stratification in patients with epilepsy undergoing DBS surgery and in their post-operative management (Myers et al., 2018a).

4.8. Limitations

Due to the retrospective study-design, caffeine/tea/cafeinated soft drinks intake and other individual habits, that might have influenced HRV, could not be monitored. Considering the small number of cases, our study represents preliminary results. Additional prospective studies are required to provide further evidence.

5. Conclusions

Given the autonomic effects of ANT-DBS, our results suggest that ANT-DBS is a safe treatment option in drug-resistant epilepsy patients who are not candidates for resective epilepsy-surgery (Vetkas et al., 2022). Based on the observation that HRV improved after the surgery, irrespective of the response to DBS status, but seemed to be influenced by the localization of the activated contacts (with better results with a bilateral ANT hit), we suggest that ANT stimulation might have direct neuromodulating effects (Rossi et al., 2016) on autonomic nervous system centers, such as the PAG and salience network, including the dACC and AI. To understand the mechanisms underlying HRV improvement after ANT-DBS implantation, prospective imaging studies are needed to reveal the changes in functional connectivity of the ANT to the autonomic nervous system centers and control structures.

Funding

This work was supported by the Hungarian Brain Research Program (2017–1.2.1-NKP-2017–00002) and NKFIH EFOP-3.6.2–16-2 017–00008 government-based funds (J.J.), and by the National Brain Research Program (2017–1.2.1-NKP-2017–00002: National Research Development and Innovation Office) (D.F.).

Conflicts of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.020>.

References

- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.09.065>.
- Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013;4:26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>.
- Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol* 2015;6:55. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00055>.
- Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Biovin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep*. 2013;36:1919–28.
- Darbin O, Casebeer D, Naritoku DK. Effects of seizure severity and seizure repetition on postictal cardiac arrhythmia following maximal electroshock. *Exp Neurol* 2003;181:327–31. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00112-2).
- Dericioglu N, Demirci M, Cataltepe O, Akalan N, Saygi S. Heart rate variability remains reduced and sympathetic tone elevated after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2013;22:713–8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.007>.
- Evrengül H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kuru O, Unlu U, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;63:131–9. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2005.02.001>.
- Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, Bourgeois M, Beaud C, Nunes ML, et al. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res*. 2002;11(2):153–60.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):899–908.
- Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, Boucher O, Houde JC, Descoteaux M, et al. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci Rep* 2018;8:8596. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>.
- Guo CC, Sturm VE, Zhou J, Gennatas ED, Trujillo AJ, Hua AY, et al. Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E2430–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509184113>.
- Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 2004;54:191–5; discussion 195–7. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000097552.31763.ae>.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88:1674–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003685>.
- Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol* 2014;5:177. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00177>.
- Hejfel L, Roth E. What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol Meas* 2004;25:1405–11. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/6/006>.
- Hyam JA, Kringelbach ML, Silburn PA, Aziz TZ, Green AL. The autonomic effects of deep brain stimulation—A therapeutic opportunity. *Nat Rev Neurol* 2012;8:391–400. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.100>.
- Järvenpää S, Rosti-Otajärvi E, Rainesalo S, Laakkonen L, Lehtimäki K, Peltola J. Executive functions may predict outcome in deep brain stimulation of anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Front Neurol* 2018;9:324. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00324>.
- Kusske JA, Ojemann GA, Ward Jr AA. Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. *Exp Neurol* 1972;34:279–90. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90174-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90174-4).
- Lambert C, Simon H, Colman J, Barrick TR. Defining thalamic nuclei and topographic connectivity gradients in vivo. *Neuroimage* 2017;158:466–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.028>.
- Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:273–90. <https://doi.org/10.1111/epi.13964>.
- Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral analysis of heart rate variability: time window matters. *Front. Neurol* 2019;10:545. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00545>.
- Lipponen JA, Tarvainen MP. A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *J Med Eng Technol* 2019;43:173–81. <https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1640306>.

- Liu H-Y, Yang Z, Meng F-G, Guan Y-G, Ma Y-S, Liang S-L, et al. Preoperative heart rate variability as predictors of vagus nerve stimulation outcome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018a;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21669-3>.
- Liu H, Yang Z, Meng F, Huang L, Qu W, Hao H, et al. Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: an assessment with multiscale entropy analysis. *Epilepsy Behav* 2018b;83:168–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.035>.
- Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x>.
- Majtanik M, Gielen F, Coenen VA, Lehtimäki K, Mai JK. Structural connectivity of the ANT region based on human ex-vivo and HCP data. Relevance for DBS in ANT for epilepsy. *Neuroimage*. 2022;262:119551. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage>.
- Marple SL. Digital spectral analysis with applications. New Jersey: Prentice-Hall, 1987:(a) 174, (b) 199.
- Middlebrooks EH, Grewal SS, Stead M, Lundstrom BN, Worrell GA, Van Gompel JJ. Differences in functional connectivity profiles as a predictor of response to anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy: a hypothesis for the mechanism of action and a potential biomarker for outcomes. *Neurosurg Focus* 2018;45:E7. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18151>.
- Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018a;59:1372–80. <https://doi.org/10.1111/epi.14438>.
- Myers KA, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia* 2018b;59:2169–78. <https://doi.org/10.1111/epi.14587>.
- Page T, Rugg-Gunn FJ. Bitemporal seizure spread and its effect on autonomic dysfunction. *Epilepsy Behav* 2018;84:166–72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.016>.
- Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005;65:1021–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000181368.50750.1c>.
- Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. *Epilepsy Res* 2006;70:127–32. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.03.011>.
- Quintana DS, Heathers JAJ. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol* 2014;5:805. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00805>.
- Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998;19:1334–41. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1084>.
- Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä V, Isojarvi J, Korpelainen J. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1382–6.
- Rossi S, Santarnecchi E, Valenza G, Ulivelli M. The heart side of brain neuromodulation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016;374:2067. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0187>.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health* 2017;5:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
- Sivakumar SS, Namath AG, Tuxhorn IE, Lewis SJ, Galán RF. Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy. *J Neurophysiol*. 2016;115(4):1988–99.
- Sturm VE, Brown JA, Hua AY, Lwi SJ, Zhou J, Kurth F, et al. Network architecture underlying basal autonomic outflow: evidence from frontotemporal dementia. *J Neurosci* 2018;38:8943–55. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0347-18.2018>.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.
- Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:81–8. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- Toth V, Hejmel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, et al. Pericardial heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurol* 2010;17:780–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02939.x>.
- Thuberg D, Buentjen L, Holtkamp M, Voges J, Heinze HJ, Lee H, et al. Deep brain stimulation for refractory focal epilepsy: Unraveling the insertional effect up to five months without stimulation. *Neuromodulation* 2021;24:373–9. <https://doi.org/10.1111/ner.13349>.
- Vetkas A, Fomenko A, Germann J, Sarica C, Iorio-Morin C, Samuel N, et al. Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia* 2022;63:513–24. <https://doi.org/10.1111/epi.17157>.
- Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S, Hernandez AV. Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118308.
- Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HB, Wedeen VJ. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003;19 (2 Pt 1):391–401. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00044-2](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00044-2).
- Yu T, Wang X, Li Y, Zhang G, Worrell G, Chauvel P, et al. High-frequency stimulation of anterior nucleus of thalamus desynchronizes epileptic network in humans. *Brain* 2018;141:2631–43. <https://doi.org/10.1093/brain/aww187>.
- Zhang J. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipul Physiol Ther* 2007;30:374–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2007.04.001>.