

*Az epilepszia sebészi kezelése és az epilepsziasebészeti beavatkozások hatása a szívfrekvenciavariabilitásra*

Doktori (PhD) - értekezés

Lőrincz Katalin Nóra

Pécsi Tudományegyetem, Pécs

2023



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

Témavezetők:  
Dr. Gyimesi Csilla és Prof. Dr. Janszky József

## **I. Bevezetés**

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.

Az epilepsziás betegek körülbelül 60% -a fokális epilepszia-szindrómában szenved. Ezen betegek közel 1/3-ánál az epilepsziás rohamok antiepileptikus terápiája nem vezet rohammentességhez vagy jelentős mértékű rohamszámredukcióhoz. Esetükben az epilepsziasebészeti beavatkozás megfontolandó.

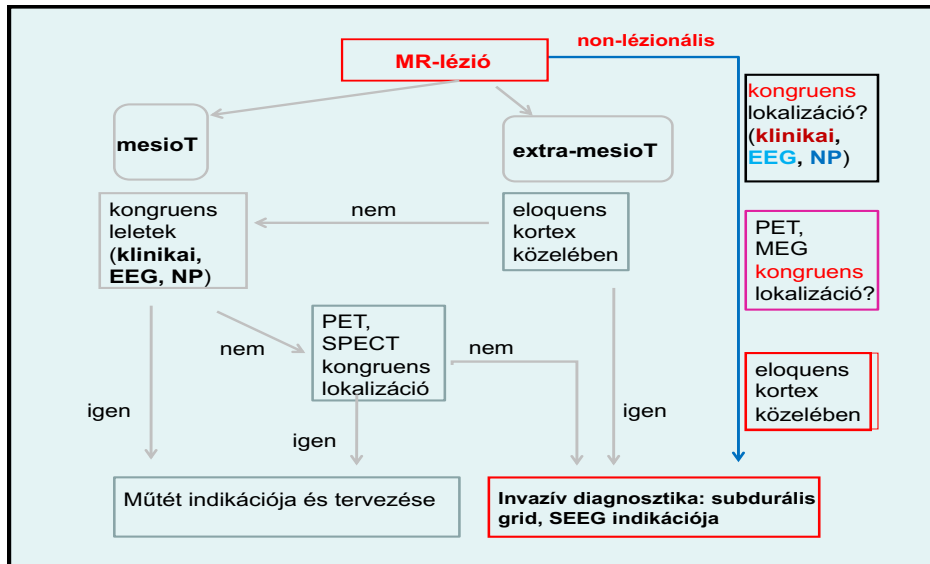
Az összes epilepsziás betegre vonatkoztatva 4,5% (0,003%-a a populációnak) -ot tesz ki azon betegek aránya, akik a sebészeti beavatkozásból profitálhatnak. A sebészeti beavatkozáson átesett betegek 30-85%-a lesz rohammentes, az epilepszia szindrómától és az epileptogén zóna pontos behatárolhatóságától függően. Az epilepszia-sebészeti 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.

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

Az epilepsziasebészeti beavatkozás célja az epileptogén zóna teljes eltávolítása, vagy diszkonnekciója, az elokvens cortex megkímélésével.

Az epilepsziasebészeti beavatkozások kritériumai a pontos szindróma diagnózis, farmakorezisztencia megállapítása, az epileptogén zóna lokalizációjának ismerete, a sebészi beavatkozás hatására várható rohammentesség, alacsony műtéti rizikó és a beteg motivációja. Epilepsziasebészeti beavatkozás indikálható tehát ezen kritériumok teljesülése esetén.

Ennek megállapítása a multimodális preoperatív epilepsziakivizsgálás során történik. A preoperatív kivizsgálás lépéseit ismerteti az 1. ábra.



1. Ábra: A preoperatív kivizsgálás lépései

(S.Naochtar, I. Borggraefe/Epilepsy and Behavior 15 (2009)66-72) ábrája alapján)

## II. Célkitűzés

1., A dolgozat 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., Egy másik 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, műtét után stimuláció nélkül, és a stimuláció bekapcsolása után. Megvizsgáltuk, hogy a szívfrekvenciavariabilitás alkalmazható-e a mélyagyi stimuláció követési paramétereként.

### **III. A Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között elvégzett rezektív epilepsziasebészeti 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 [1-2], míg az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OITI) Fényes [3] 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 [4] 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 [5] 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 munkatársai összegezték [6].

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.

## 3. Módszer

Az adatgyűjtés részben retrospektív módon, kórlapok adatainak áttekintésével (pre- és perioperatív adatok), részben prospektív módon, aktuális adatok gyűjtésével, célzott kérdésfeltevással 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 [7], 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 történt [8].

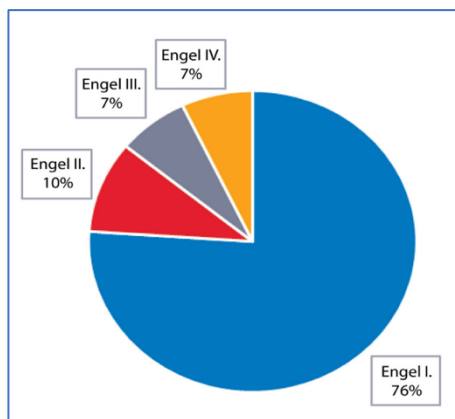
Követő MR és neurokognitív vizsgálatok a műtét után fél és két évvel zajlottak. Az eredmények értékelése a rendszeres kontrollvizsgálatok keretében, illetve az aktuális adatok gyűjtése kérdőív segítségével, telefonon történt. A kérdőív az aktuális rohamállapot mellett az antiepileptikumszedést és a társadalmi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

Az antiepileptikum dózisának 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 a 2. ábrán foglaltuk össze.

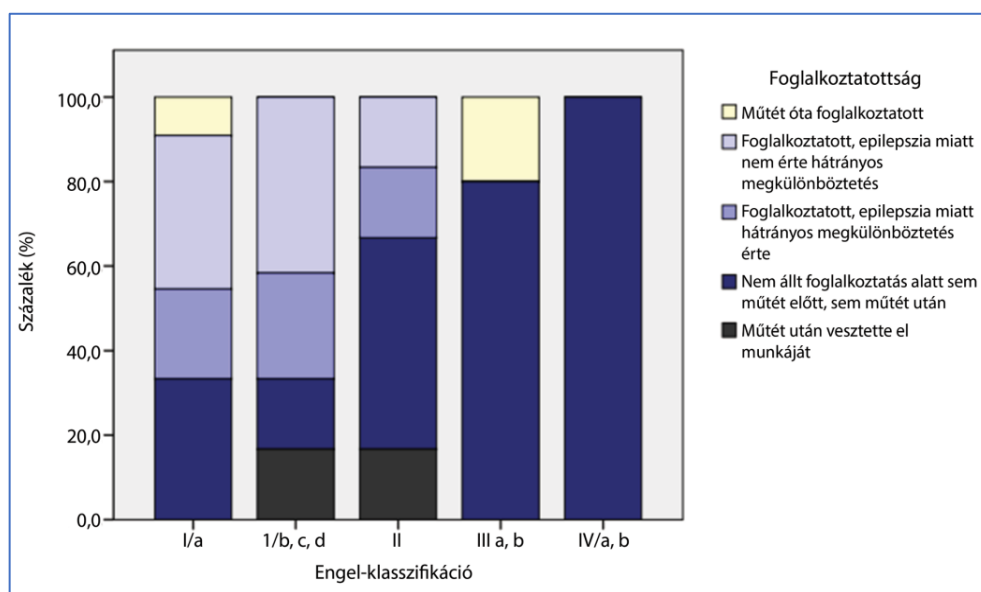
2. Ábra: Rezektív sebészeti beavatkozások, posztoperatív rohamállapot

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 [9]

Vizsgálatunk során számba vettük az epilepsziasebészeti beavatkozások szövödményeit 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. E kérdés alapvetően a betegek életminősége szempontjából fontos, de hasznos lehet az epilepsziabetegségből gyógyulók rehabilitációjának megszervezésére vonatkozóan is. Vizsgálatunkban a követett 71 beteg közül 61 beteg válaszolt a foglalkoztatottsággal kapcsolatos kérdéseinkre. 33 beteg volt foglalkoztatott (54%), míg 28 beteg nem tudott elhelyezkedni (46%).



**3. Ábra: Foglalkoztatottság reszekatív epilepsziasebészeti beavatkozás után a posztoperatív rohamállapot függvényében**

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.

Az Engel II. csoportbeliek 34%-a tudott elhelyezkedni hátrányos megkülönböztetés nélkül vagy hátrányos megkülönböztetéssel, egyenlő arányban. A betegek 66%-a nem állt foglalkoztatottság alatt. 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 3. 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.

## 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 [10-12].

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) [13] 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 temporalislebény-epilepsziás betegek 78%-a vált rohammentessé [14-18]. 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. 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 [19], hasonlóan fontos szerep jut azonban a beteg környezetének, támogató vagy elutasító magatartásának, a stigmatizációnak is [20]. 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 [21]. 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, epilepsziarehabilitációra specializálódott centrumokban akár többhetes benntartózkodású, akár utógondozói ambuláns megjelenéssel valósul meg, melynek során biztosított az interdiszciplináris szemlélet neuropszichológus, pszichológus, pszichiáter, szociális munkás, beszédterapeuta, karriertanácsadó, gyógytornász részvételével [22]. 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 [23-26]. 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.

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 [27].

## ***IV. A szívfrekvenciavariabilitás változása az elülső thalamusmag stimulációja során terápiareszisztens epilepsziás betegeknél***

### **1. Bevezetés**

A szívfrekvenciavariabilitás (HRV) idő-és frekvencia-doménjeinek különböző patológiás és fiziológias 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 [28].

A HRV továbbá a hirtelen epilepsziás szívhalál (SUDEP-sudden unexpected death in epilepsy) biomarkereként is szolgál [29]. A HRV-csökkenést a mentális és fizikális stresszre adott maladaptív válasszal, a várható élettartam rövidülésével, megnövekedett váratlan epilepsziás halál kockázattal (SUDEP), arrythmiával, hirtelen szívhalállal, akut myokardiális infarktussal és diabeteszes neuropátiával is összefüggésbe hozták [28].

Az iktális [30] és interiktális HRV-t vizsgáló tanulmányok megállapítása szerint a szimpatikus tónus fokozódása minden epilepsziafajta jellemző [31], de az autonóm idegrendszer szabályozásának egyensúlyvesztése, szimpatikus tónusfokozódása a temporális lebeny epilepsziásoknál és a gyógyszerrezisztens epilepsziásoknál a legsúlyosabb [32]. 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 [33-35].

A neuromodulációs terápiaik során viszont folytonos stimulációt alkalmazva, a folyamatos stimuláció hatására megtörténhet a patológiás agyi hálózatok rendeződése, és feltételezésünk szerint a HRV változása is. DBS egyik ismert hosszútávú hatása, a folyamatos rohamszámcsökkenés a beültetés utáni későbbi évek során is megfigyelhető [36]. 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 beavatkozásokon átesett epilepsziás betegeknél több tanulmány is ismertette [32-36], 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 [37] 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 [38] és a default mode network változásait [39] ANT-DBS hatására 2 tanulmány is leírta, és ezen tanulmányokban a posztoperatív kimenetel prediktoraiként javasolták e két faktor változását, az ANT-DBS hatásosságát meghatározó fiziológiai mechanizmusok, a hatásos stimuláció leadásához szükséges pontos hatásmechanizmus azonban nem ismert, mai napig kutatott területe a tudománynak.

Egy 2012-es tanulmány [40] 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 háttérben álló fiziológiai 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 [41-44], az interiktális HRV-t éber és alvó (N1/N2 alvási stádiumban) állapotban is rögzítettük az ILAE-ajánlását követve [32].

## **3. Módszer**

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+/- 10.28 év (legfiatalabb 17, a legidősebb 64 éves), a betegség fennállása átlagosan 22,2 +/- 9.8 év (legkevesebb 5, legtöbb 43 év) és az életkor a betegség kezdetekor átlagosan 13,43+/- 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.

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. 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.

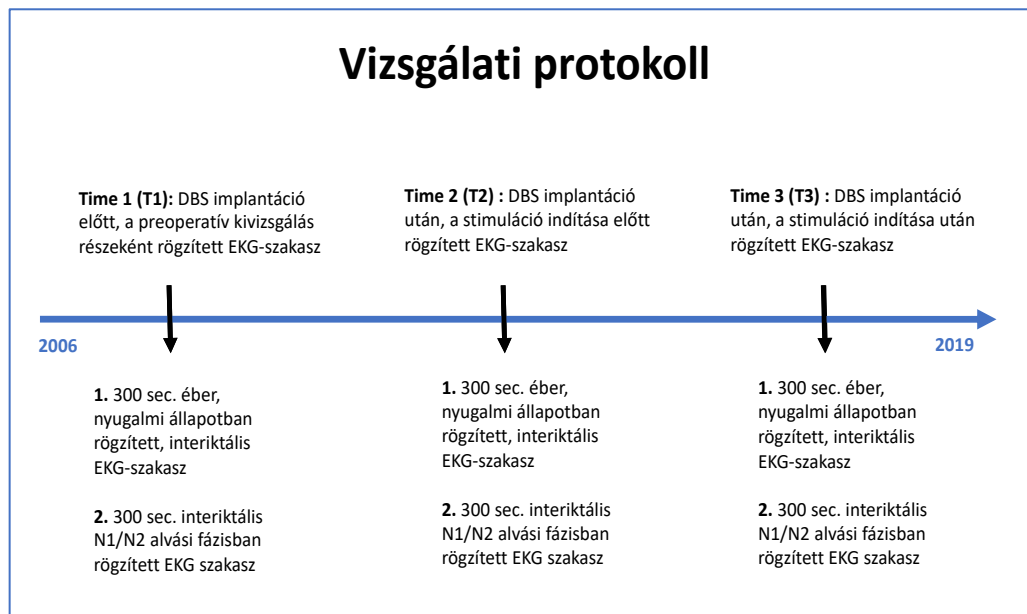
A tanulmány a Pécsi és Budapesti Etikai bizottság jóváhagyásával és a Helsinkii Deklaráció elveivel [45] összhangban készült.

## **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 honaljvonalban 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 [32, 46]. A kutatási tervet a 4. ábra szemlélteti.



#### 4. Ábra: A vizsgálati protokoll összefoglaló ábrtája

Kutatási terv: Páciensenként és időpontonként (T1, T2, T3) kettő 5-perces interiktális EKG-szakaszt (1: éber, nyugalmi állapotban és 2: N1-N2-alvás során rögzített) került elemzésre.

#### Adatok elemzése

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 [32].

Az EKG-szakaszok feldolgozása során először az 1996-os Kardiológiai Társaság ajánlását követve [47] 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, a Lipponen és Tarvainen által 2019-ben leírt automatikus algoritmust alkalmazva [48].

Az Európai Kardiológiai Társaság HRV-mérésekre és elemzésre vonatkozó ajánlása [47] 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 [49].

Ezeket figyelembe véve, az ILAE által ajánlott [32], 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

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 autoregerszív modell alapján történt [50].

Vizsgálatunk során a normalizált LF és HF értékeket alkalmaztuk [51-55].

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 [56-60].

VLF értékek közül a logaritmusos VLF-értéket közöljük (VLF log).

### **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.

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 fókusz oldalisága (jobb/bal/bilaterális), 6, komorbiditások

Elemztük továbbá az elektródák lokalizációjának és az életkornak a hatását a HRV-re. 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.

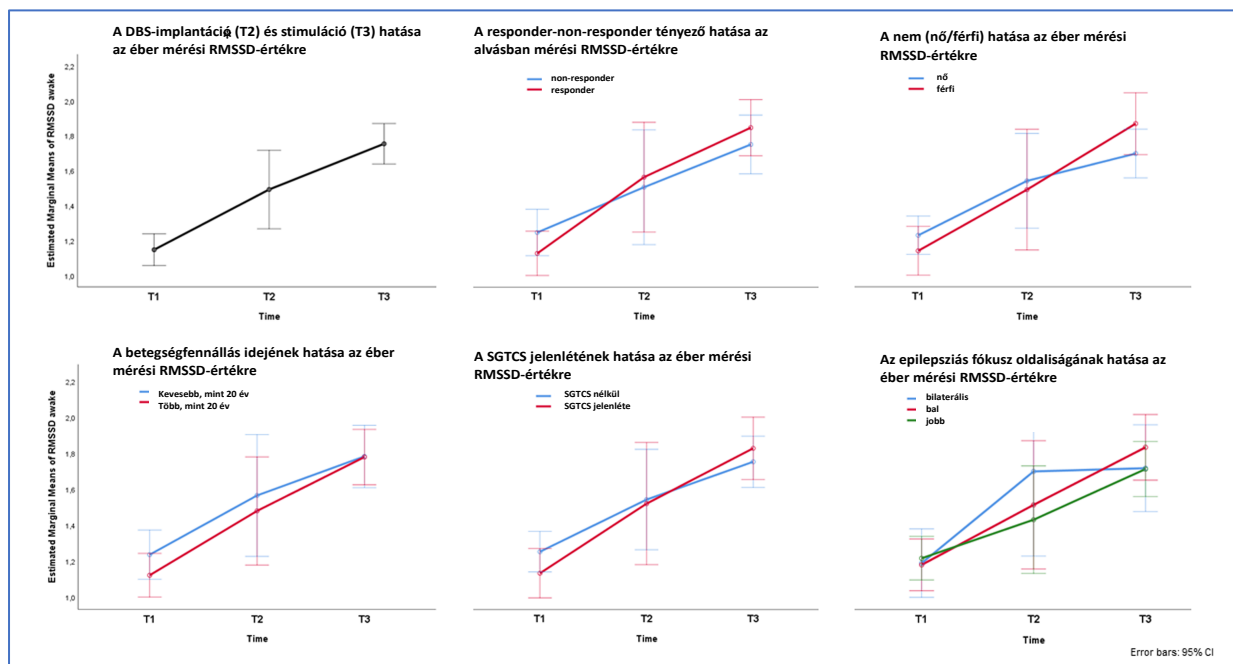
## **4. Eredmények**

### **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. 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.

### **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, egy csökkenési trend a T1 - T2 - T3 időpontok között viszont megfigyelhető volt.



## 5. Ábra: Éber állapotban mért RMSSD értékek változása

A DBS implantáció hatására szignifikáns éber RMSSD-érték-növekedés ( $p < 0.05 = *$ ) igazolódott. Az alanyok közötti módosító tényezők nem befolyásolták szignifikáns mértékben ezt a hatást (T1–T3).

## 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. A Bonferroni-féle post-hoc teszt szignifikáns LF-csökkenést igazolt a T1 és T3 alvási mérések, a T1 és T2 éber mérések és a T1 és T3 éber mérések 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.

## 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.

A Bonferroni post-hoc teszt a T1 és T3 időpontok közötti HF-érték növekedést igazolt alvó 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.

### **LF/HF arány**

Az alvás során rögzített LF/HF-értékek vizsgálata során nem igazolódott szignifikáns változás a T1, T2 és T3 időpontok között.

Az éber állapotban rögzített mérések során az LF/HF-értékek szignifikáns csökkenését találtuk a T1, T2 és T1, T3 időpontok között is.

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.

### **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. A Bonferroni post-hoc-teszt szignifikáns VLF-növekedést igazolt a T1 és T3 alvási mérések esetén is.

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

Az elektródák lokalizációja (bilaterális/unilaterális ANT-találat) a hatás mértékét (effect size) befolyásolta.

### **Főbb eredményeink**

A befolyásoló tényezők és a DBS-implantáció HRV-t moduláló hatása között nem alakult ki szignifikáns interakció HRV idő-domén paraméterei és a frekvenciadomén paraméterei: 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 idő-domén paraméterek és az éber állapotú mérések LF, HF és VLF értékei esetén.

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.

Az unilaterális ANT-találati csoportban az ANT-találat oldaliséga (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.

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

**1. Táblázat: 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.

A HRV idődomén paramétereinek 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. (1. Táblázat)

## 5. Megbeszélés

### 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).

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.

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 [61]. 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 (1.Táblzat)

Az unilaterális stimuláció oldaliságának hatásait is vizsgáltuk. 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 fókuszt oldaliságával. Egy fokális kortikális epilepsziát vizsgáló kísérletes modell is hasonló eredményt igazolt, az epilepsziás fókussszal azonos oldali ANT stimulációja során szignifikáns rohamszámcsökkenést, és a generalizált rohamok időtartamának csökkenését figyelték meg [62]. Az epilepsziás fókussszal 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.

## **A mikrolézió HRV-paraméterekre gyakorolt hatása**

Több vizsgálat során [37, 63] 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 (1. Táblázat).

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.

## **HRV változások a responderek és non-responderek között**

Az al csoport 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 [64]. 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) [39] és az epilepsziás hálózatok DBS általi deszinkronizálása [64] 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 gusztatikus, viscerális és autonóm funkciók, valamint a 'salient' információk és emocionális folyamatok feldolgozásában vesz részt [65]. Az ANT-insula kapcsolatot egy topografikus konnektivitási tanulmány is igazolta [66]. Az ANT a Papez gyűrű részeként hypothalamikus inputot a fornixon és a mamillothalamikus pályán keresztül

kap, ami az agyi érzelmfeldolgozásért 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 [67-68]. Az ANT tehát mindkét fő salience network struktúrával (AI, dACC) kapcsolatban áll, (ezt a frontotemporális demencia vizsgálata során végzett kutatások is alátámasztják [69-70]) feltételezésünk szerint ezen struktúrákra direkt neuromodulációs hatást fejthet ki. Ez a direkt neuromodulációs hatás vezethet a megfigyelt kedvező autonóm idegrendszeri változásokhoz.

### **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 [71] kedvezőtlen betegségfolyáshoz vezet és megnövekedett mortalitással jár. Ezen befolyásoló tényezők megléte esetén kedvezőtlen autonóm idegrendszeri változásokat-többek között csökkent HRV-t [72]-igazoltak, mely a SUDEP potenciális biomarkere [73].

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 [73].

### **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 [74].

Arra a megfigyelésre alapozva, hogy 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 [75] fejt ki az autonóm idegrendszeri központokra, mint a PAG-ra és a salience-network-re (a főbb központjaira: dACC és AI).

## **V. Összegzés- új eredmények**

Kutatásom célja a pécsi epilepsziasebészeti beavatkozások vizsgálata-a preoperatív kivizsgálástól a műtét utáni gondozás, életminőség felmérésevel, illetve a magyarországi (Pesti és Pécsi Epilepsziacentrumokban végzett) mélyagyi stimuláció kimenetelének vizsgálata, a mélyagyi stimuláció szívfrekvenciavariabilitásra gyakorolt hatásának elemzése volt. Az alábbiakban a főbb eredmények összefoglalása következik.

### **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.

## **Szívfrekvenciavariabilitás változása ANT-DBS hatására**

- Az elülső thalamusmag -ANT- 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. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények**

### **1. Az értekezés alapját képező idézhető absztraktok**

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-Paraczkó 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

## **VII. Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt nagy köszönettel és hálával tartozom témavezetőimnek - Dr. Gyimesi Csillának, Prof. Dr. Janszky Józsefnek- és tiszteletbeli témavezetőmnek, Dr. Fabó Dánielnek, akik folyamatos támogatással, biztatással és szakmai vezetésükkel segítettek a munkámat.

Szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Dóczy Tamásnak, Dr. Balás Istvánnak, Dr. Horváth Zsoltnak, Dr. Bóné Beátának, Dr. Faludi Bélának, Dr. Tóth Natáliának és Kis-Jakab Grétának, Dr. Karádi Kázmérnak, 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 Nelinek 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.

A cikk publikálása az OMIII és Pécsi Epilepsziacentrumok vezetőinek és dolgozóinak együttműködésével jöhetett csak létre, sikere a két Centrum együttes sikere.

## VIII. Irodalomjegyzék / References

- [1] Gombi R, Velok G, Hullay J. The value of electrostimulation in epileptic focus localisation. *Acta Neurochirurgica* 1976; 23: 15–20.
- [2] Hullay J. Experiences in surgery of focal epilepsy. [Focális epilepsia-műtétek kapcsán szerzett tapasztalataink.] *Ideggyógy Szle.* 1955; 8: 103–112. [Hungarian]
- [3] Fényes I, Zoltan L, Fenyés G. Temporal epilepsies with deepseated epileptogenic foci. Postoperative course. *Arch Neurol.* 1961; 4: 559–571.
- [4] 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]
- [5] 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.
- [6] 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]
- [7] Barsi P. Magnetic resonance measuring and analitic methods in epilepsy. [Mágneses rezonanciás mérési és adatfeldolgozó módszerek epilepsziában.] *Ideggyógy Szle.* 2011; 64: 300–304. [Hungarian]
- [8] Schachter SC. Advances in the assessment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 24–30.
- [9] 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.
- [10] Fábrián G. Standardized questionnaires to measure health status. Chapter 12. In: Fábrián G. (ed.) *Applied Research Methodology.* [Standardizált kérdőívek az egészségi állapot mérésére. 12. fejezet. In: Fábrián G. (szerk.) *Alkalmazott kutatás módszertan.*]
- [11] 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]
- [12] 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.
- [13] Geschwind M, Seeck M. Modern management of seizures and epilepsy. *Swiss Med Wkly.* 2016; 146: 14310.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.

- [19] 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.
- [20] Thorbecke R, Pfäfflin M. Social aspects of epilepsy and rehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2012; 108: 983–999.
- [21] 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]*
- [22] 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.
- [23] Michaelis R, Tang V, Wagner JL, et al. Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: 1–16.
- [24] 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.
- [25] 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
- [26] 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]
- [27] Békés J, Rásonyi G, Czikora G. Psychoeducational program for people with epilepsy. [Pszichoedukációs program epilepsziás betegek számára.]

#### **IV. A szívfrekvenciavariabilitás változása az elülső thalamusmag stimulációja során terápiarezisztens epilepsziás betegeknél**

- [28] 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>.
- [29] 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>.
- [30] 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>.
- [31] 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>.
- [32] 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>.
- [33] 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>.

- [34] 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>.
- [35] 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>.
- [36] Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2018;59:273–90. <https://doi.org/10.1111/epi.13964>.
- [37] 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.
- [38] 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>.
- [39] 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>.
- [40] 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>.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Biovin DB, Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep.* 2013;36:1919–28.
- [45] Declaration of Helsinki, World Medical Association et.al 2013
- [46] 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>.
- [47] 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>.
- [48] 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>.
- [49] 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).
- [50] Marple SL. Digital spectral analysis with applications. New Jersey: Prentice-Hall, 1987:(a) 174, (b) 199.

- [51] 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>.
- [52] 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>.
- [53] 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>.
- [54] 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>.
- [55] 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>.
- [56] 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>.
- [57] 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>.
- [58] 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>.
- [59] 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>.
- [60] 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>.
- [61] 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>.
- [62] 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).
- [63] 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>.
- [64] 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>.
- [65] 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>.
- [66] 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>.
- [67] 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).

- [68] 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>.
- [69] 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>.
- [70] 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>.
- [71] 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>.
- [72] 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>.
- [73] 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>.
- [74] 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>.
- [75] 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>.