

**Lineáris és nem-lineáris EEG elemző módszerek  
használhatósága humán agyi működések  
tanulmányozására**

**PhD értekezés tézisei**

**Dr. Járdánházy Anett**

**Szegedi Tudományegyetem  
Neurológiai Klinika  
Szeged**

**2008**



## Bevezetés

Az élő szervezetek egyik legfontosabb funkciója az alkalmazkodás az állandóan változó környezethez. Ehhez össze kell gyűjteni a külső és belső információkat, fel kell dolgozni és ezt követően megfelelő válasszal reagálni rájuk. Az állatvilágban és az emberben is ezt egy „központi irányító” végzi, melyet összefoglalóan idegrendszernek hívunk.

Az idegrendszer funkciójának tanulmányozása történhet a spontán viselkedés és hozzá kapcsolódó feldolgozási folyamat megfigyelésével, vagy speciális hatások által kiváltott provokált viselkedés elemzésével. Számos tudományterület foglalkozik azzal, hogy megismerje az idegrendszeri működéseket. A morfológiai vizsgálatok segítségével a feldolgozó szerkezetről, annak feladatokhoz kapcsolódó változásairól nyerhetünk információt. Néhány közelmúltban kifejlesztett eljárással egyidejűleg - kombináltan - tanulmányozhatjuk a funkcionális, strukturális és ezekhez kapcsolható neuro-biokémiai változásokat, mint például SPECT, PET, funkcionális MR és MR spektroszkópia segítségével. Az alternatív klinikai neurofiziológiai módszerek (EMG, ENG, ERP, EEG, MEG) a perifériás és központi idegrendszer kísérletes és klinikai funkcionális vizsgálataiban kiválóan használhatók.

Az elektroencefalográfiás (EEG) vizsgálattal a kortikális felszínközeli neuronok dendritjeinek szummálódott posztszinaptikus potenciáljait tudjuk regisztrálni a skalpon megfelelő erősítés és szűrés után. Először Caton (1875) vezetett el agyi tevékenységet állatról; az első humán EEG felvételt Hans Berger (1924) készítette.

Kezdetben azonban csak a tevékenység vizuális elemzésére volt lehetőség. Ezzel kapcsolatosan is számos megfigyelés született, például, hogy a 3 c/s „generalizált tüske hullám komplexek” az epilepsziás kiroham absence változatára jellegzetesek. Fontos azonban kiemelni, hogy bár a klasszikus – általában vizuálisan elemzett - EEG érzékenysége nagy, a specificitása kicsi.

A számítógépes technológia fejlődésével lehetőség nyílt EEG elemző rendszerek kifejlesztésére, melyek az EEG tevékenység finomabb minőségi, de elsősorban mennyiségi analízisét tették lehetővé. Ezen vizsgálatok kezdettől arra kívántak választ adni, hogy a jellegzetes potenciálformák és együttesek mellett milyen amplitúdójú, valamint milyen alap- és járulékos-frekvenciájú tevékenység jellemzi az egyes elvezetésekben észlelhető tevékenységet, melynek továbbá a szerveződéséről is kívántak információt nyerni.

Ismert, hogy a természetben a jelenségek egy része lineáris, míg mások nonlineáris összefüggésekkel írhatók le. Lineáris esetben a kiváltó hatás és a rá kapott válasz egyenesen arányos (kis hatás-kis választ; nagy hatás-nagy választ vált ki), nonlineáris esetben ez nincs feltétlenül így. Az EEG elemző módszereket ez alapján két fő csoportra oszthatjuk: lineáris (pl. auto- és keresztkorreláció, power spectrum) és nonlineáris elemző módszerekre (pl. pontonkénti korrelációs dimenzió (PD2i), szinkronizációs valószínűség (SL)).

A lineáris elemző eljárások közé tartozó spektrál analízis az adott EEG szakasz frekvencia és amplitúdó összetevőiről nyújt felvilágosítást, melyek az eddigi tapasztalatok szerint szorosan

kapcsolódnak a tevékenységet generáló központi idegrendszeri szerkezet keringési és metabolikus viszonyaihoz. Az egyes elvezetések közötti aktivitás lineáris összefüggése a spektrál analízisből származtatott koherencia vizsgálattal tanulmányozható. A másik fontos jellemzőt, az EEG tevékenység szerveződését a lineáris eljárások csak közvetetten és pontatlanul tudják jellemezni. Az EEG jelek természetéhez jobban illeszkedő nonlineáris eljárásoktól várható inkább, hogy a helyi – lokális – és globális – inter-localis – szerveződésről megfelelő felvilágosítást nyújtsanak.

Nonlineáris EEG analízist először Rapp használta 1985-ben majom spontán idegi aktivitásának elemzésére, illetve Babloyantz a humán EEG analízisére. Később a módszereket továbbfejlesztették, ezen változatok közül említenek példaként néhányat, melyeket jelenleg leggyakrabban használnak: 1. nonlineáris „cross predictio”, 2. fázis szinkronizáció 3. „mutual dimenzió” meghatározása, 4. korrelációs dimenzió, 5. szinkronizációs valószínűség.

Az intenzív tapasztalatszerzés ellenére sincs elegendő adat arról, hogy mely kvantitatív eljárások adnak pontosabb, használhatóbb felvilágosítást különféle folyamatokat követő agyi elektromos változásokról. Nem ismert, hogy a nonlineáris eljárások segítenek-e kognitív folyamatok jobb megismerésében, illetve adnak-e többlet információt metabolikus hatások lineáris elemzésének eredményeihez, mert ezek az adatok segíthetnek neurodegeneratív betegségek felismerésében és követésében.

## **Célkitűzések**

A fentiekben vázolt problémák megközelítésére két vizsgálatot terveztünk.

Az első munkám során arra kerestem a választ, hogy

A) inkább a helyi szerveződésre utaló PD2i, vagy a globális kapcsolatokról tájékoztatást nyújtó SL ad több információt a kellemes szag- és ízstimulációra bekövetkező kognitív feldolgozási folyamatokról egészséges személyeken.

B) Melyek a legjellemzőbb vizsgálati eredmények, amikből összeállított adatbázis a későbbiekben jól használható lenne szaglász/ízérzés-zavarral járó neurodegeneratív betegségben szenvedők vizsgálatához.

A második munkámban arra kívántam válaszolni, hogy

C) a metabolikusan aktív laktát infúzió hatásáról ad-e felvilágosítást a power spektrum változása Alzheimer kóros betegekben.

Azt is tanulmányozni kívántuk, hogy

D) a globális szerveződésről felvilágosítást adó SL vizsgálat nyújt-e többletinformációt a különböző mértékben károsodott területek összehasonlításához.

## **Módszerek**

9 kivizsgált és egészségesnek talált személy (2 férfi és 7 nő, átlagéletkoruk 49 év) vett részt munkánk első részét képező szag-és

íz-stimulációs vizsgálatunkban. A tényleges stimulációt megelőzően egy szag és íz mintával történt orientációs vizsgálat, amely azt mutatta, hogy valamennyi vizsgálni kívánt személy szag- és ízérzékelése a normál populációnak megfelelő volt.

Készítettünk 30 másodperc alapfelvételt (amely alatt a vizsgált személyek nem kaptak ingerlést, ezt használtuk kontroll szakaszként), ezt követően 30 másodpercig folyamatosan ingereltük a személyeket parfüm illattal, melyeket az elemzés során két 15 s szakaszra bontottunk. Néhány percet vártunk a két vizsgálat között, hogy a személyek ismét nyugalmi állapotba kerüljenek, ezt követően ismét 30 másodperc alapfelvétel, majd 30 másodperc folyamatos íz-stimuláció (kis tejszokoládé darab helyezése a nyelv első harmadára) következett. A felvétel után a személyeknek értékelni kellett az ingerlések kellemességét/kellemetlenségét egy 10 fokozatú skálán.

Második vizsgálatunkban 12 (5 férfi és 7 nő, átlagéletkoruk 73 év) ICD-10 és NINCDS-ADRDA kritériumrendszerének megfelelő Alzheimer kóros beteg vett részt. Valamennyien középsúlyos és súlyos dementiában szenvedtek (MMSE  $13.4 \pm 5.72$ ). Közülük 5 személy részt vett szerzőtársam korábbi  $^{99m}\text{TC}$ -HMPAO SPECT-tel végzett vizsgálatában.

Laktát terheléses vizsgálat során 20 perc alapfelvétel készült, majd intravénásan 5 mL/testsúlykg nátrium laktátot adtunk folyamatos állapot ellenőrzés mellett 20 percen keresztül.

Az EEG felvételek mindkét vizsgálatban éber állapotban, ülő helyzetben, csukott szem mellett történtek. Az elektródákat a nemzetközi 10-20 rendszernek megfelelően helyeztük fel. Az

adatokat digitálisan rögzítettük (256 Hz mintavétel, 12 bit). A felvételeket elkészültük után átnéztük, válogattuk és a mozgási, pislogási és egyéb műtermékeket a lehetőség szerint eltávolítottuk. Mindkét vizsgálatban 16 csatornás felvételt elemeztünk: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1 és O2.

A szag – és ízstimuláció hatásának vizsgálatára a nonlinearis pontonkénti korrelációs dimenzió (PD2i) és szinkronizációs valószínűség (SL) analíziseket használtam; az intravénás laktát adását követő lehetséges keringésváltozásokat a lineáris power spektrum és SL módszerével próbáltam nyomon követni. Módszereim választásának az a magyarázata, hogy mint ismeretes, a spektrális elemzéssel az EEG tevékenység frekvencia-amplitúdó viszonyait meghatározva a generátorok alapvető keringési és anyagcsere ingerekre adott válaszait vizsgálhatjuk; a PD2i módszerrel a csatornákra bontott EEG tevékenység lokális szerveződését határozhatjuk meg; SL analízissel az egyes területek közötti (inter-lokális, globális) kapcsolatokat elemezhetjük.

Az ingerlésekre kapott változások statisztikai elemzését általában a non-parametrikus Wilcoxon-féle ún. egymintás rangkorreláció meghatározásával végeztük az eljárás igen megbízható volta miatt. A SL átlag értékei gaussi (normál) eloszlást mutattak, ezért esetükben egyszempontos ANOVA próbát és páronkénti összehasonlításokat végeztünk. A többszörös összehasonlításokból eredő hibák kiküszöbölésére „False Discovery Rate” (FDR) korrekciót végeztünk. A szignifikancia szintjét  $p < 0.05$ -re állítottuk be.



## Eredmények és megbeszélés

Vizsgált személyeink a 10 fokozatú skálán a szagstimuláció kellemességét 8-ra, az ízstimulációét 7.5-re értékelték, azaz mindkét esetben lényegében kellemesnek találták.

A szag és ízstimuláció PD2i-vel végzett analízisének egyik megállapítása az volt, hogy a szaginger hatása azonnali, kétoldali, rövid ideig tartó; az ízstimuláció hatása később megjelenő, és főként a jobb oldali. Szagstimulációt követően a PD2i átlagértéke az első 15 másodperc ingerlés hatására szignifikánsan csökkent a kontroll állapothoz képest. Ez a megfigyelés azt mutathatja, hogy az agyi tevékenység egyszerűsödött, jelezve, hogy az agy felkészült az adatfeldolgozásra. Irodalmi adatok ezt a korrelációs dimenzió csökkenést ezen túlmenően a személy relaxált állapotával is összefüggésbe hozzák. Az ingerlés második 15 másodperce alatt a PD2i szignifikánsan emelkedett, mely a tevékenység bonyolultabbá/komplexebbé válását jelzi, ez tekinthető a stimulusra adott tényleges kognitív – feldolgozó - reakciónak. A fent említett változásokat főként a bal fronto-occipitális és a jobb temporo-parieto-centrális elvezetésekben találtuk. A frontális aktiváció-fokozódás az illat stimuláció kellemességére utalhat. Az ízstimulációt követő szignifikáns csökkenéseket csak az ingerlés második 15 másodpercében találtunk a kontroll szakaszhoz képest. Ezen vizsgáló módszerrel a két modalitás között időbeli eltéréstét találtunk a helyi feldolgozás szerveződésében, melyet főként a két

kémiai útvonal különbözőségével, és/vagy a mi kísérleti protokollunkkal magyarázhatunk.

A SL összátlag-értéke mindkét ingerlés első 15 másodpercében szignifikánsan csökkent a kontroll szakaszhoz képest a lassú alfaban, mely az elvezetések közötti kapcsolatok kezdeti egyszerűsödését mutathatta ebben a tartományban, és melynek legvalószínűbb magyarázata szintén az idegrendszer adatfeldolgozásra való felkészülése lehet, azonban összefüggésben állhat a stimulus kellemességével, illetve a memóriával is. A második 15 másodperc alatt nagyon jelentős SL átlagemelkedést találtunk minden frekvencia tartományban, főként a gyorsabbakban, mely a tényleges adatfeldolgozásnak megfelelő inter-lokális (globális) kapcsolat-fokozódást mutatja. Ezt a megállapítást támasztja alá a két modalitás közötti másik hasonlóság: a 7-14 Hz frekvencia tartományban az alapállapotban meglévő mind inter-, mind intrahemispherialis kapcsolatok eltűntek az ingerlés utáni első 15 másodpercben, majd ismét megjelentek a feldolgozás későbbi szakaszában. A két modalitás között azt a különbséget találtuk, hogy az alapállapothoz képest a szag-stimuláció második 15 másodpercében az inter-lokális kapcsolatok erősödtek, szemben az íz-stimulációval, ahol csökkentek maradtak, mely arra utalhat, hogy az utóbbi esetben az adatfeldolgozásra való felkészülés késik, és még csak részben történt meg.

Alzheimer kóros betegeink EEG-jének laktát infúzióra bekövetkezett változásai alapján három különböző reaktivitású agyterületet különíthetünk el: a súlyosan és a mérsékelten

károsodott, valamint a megközelítően egészséges területeket. A súlyosan károsodott P3 és P4 területeken nátrium laktát hatására sem a power spektrum, sem a szinkronizációs valószínűség nem változott szignifikánsan, gyakorlatilag ezek a területek non-reaktívak voltak. Ennek oka részben a bilaterális temporo-parietális cortex csökkent kolinerg innervációja, részben a lokális hypoperfúzió, mely a csökkent direkt kolinerg vazoreaktivitással áll összefüggésben. A mérsékelten károsodott területeken (C3, C4, T3 és T6 elvezetéseknek megfelelően) a delta tartomány teljesítménysűrűség spektrumának növekedését, ezzel szemben a többi frekvenciatartományban (theta, alpha, beta1 és beta2) annak csökkenését találtuk, a korábban theta-delta domináns tevékenység a delta irányába tolódott el, azaz lassult. Ezt a jelenséget a környező ép területek részleges metabolikus (nem vaszkuláris) elszívó „steal” hatásával magyaráztuk. A körülöttük levő épnek tűnő területeken a gyorsabb (alpha, béta, gamma) tartományokban csökkenési tendenciákat találtunk, mely e területek laktát terhelés előtti kompenzációs túlműködésének mérséklődésére utalhatnak.

AD betegek szinkronizációs valószínűségének összátlaga a delta frekvenciasávban megközelítőleg 10-szer nagyobb volt, mint a többi tartományban, mely jelezheti azt, hogy mivel ez volt a betegek leggyakrabban megfigyelhető alap-ritmusa, a kapcsolatok többsége is leginkább a lassult generátorok között alakult ki és erősödött meg. Fontos azonban megjegyezni, hogy nátrium laktát adására egyik tartományban sem változott szignifikánsan a SL összátlag értéke. A spektrál analízisben súlyosan károsodottnak mutakozó (P3 és P4)

elvezetésekhez hasonlóan reakciót alig mutató Fp2 elvezetésben - mely az épnék tartható területek közé tartozik - laktát hatására szignifikáns frekvencia eltolódás jött létre a gyorsabb frekvenciák irányába, mely a helyi aktivációt jelezheti.

### **Összefoglalás**

1. A szag és íz megjelenését követően a PD2i átlagértéke szignifikánsan csökkent a kontroll szakaszhoz képest, mely az adatfeldolgozásra való felkészülés jele lehet. A tényleges adatfeldolgozást véleményünk szerint a PD2i szignifikáns átlag-emelkedése jelzi.

2. A SL átlagértéke mindkét ingerlés első 15 másodpercében szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll állapothoz képest a lassú alpha tartományban. A 7-14 Hz frekvenciasávban az alapállapotban meglévő kapcsolatok egy része eltűnt az ingerlés első 15 másodpercében, majd visszatért a második 15 másodpercben. A neuronok közti kapcsolatok számának csökkenése a tevékenység egyszerűsödését mutatja, és összefüggésben állhat az adatfeldolgozásra való felkészüléssel. A tényleges adatfeldolgozás a neuronális kapcsolatok számának növekedésével jár, ezt támasztja alá azon eredményünk, hogy az ingerlés későbbi szakaszában igen jelentős SL átlag növekedést találtunk.

3. Alzheimer kóros betegek EEG-jének laktát infúzió adását követő változásai alapján három különböző reaktivitású agyterületet különíthetünk el: a súlyosan és a mérsékelten károsodott, valamint a

megközelítően egészséges területeket. A súlyosan károsodott P3 és P4 területeken laktát hatására sem a power spektrum, sem a szinkronizációs valószínűség nem változott szignifikánsan, melyet a megváltozott szinaptikus funkciókkal magyarázhatunk. A mérsékelten károsodott területek teljesítménysűrűség spektruma eltolódott a lassúbb tartományok irányába, mely a környező ép területek részleges metabolikus „elszívó” hatásával magyarázható.

4. Munkám alapján a célkitűzésekben feltett kérdésekre az alábbi választ tudom adni:

A) a szag- és ízérzékelés során mind a lokális szerveződést jellemző PD2i, mind az interlokális (globális) kapcsolatokat leíró SL vizsgálat nyújt egymást kiegészítő felvilágosítást a feldolgozási folyamatról. Így

B) mindkét eljárás eredményeinek szerepelnie kell egy későbbi neurodegeneratív kórképekkel való összehasonlításra alkalmas adatbázisban.

C) A metabolikusan aktív laktát terhelés lineáris spektrális elemzése lehetővé tette a különböző mértékben károsodott területek alapvető megkülönböztetését,

D) de egyes spektrálisan hasonlóan viselkedő területek megkülönböztetéséhez a nonlinearis SL módszer is ad kiegészítő információt.

5. Thesisem legfontosabb megállapítása, hogy a lineáris „power spektrum” analízis inkább a metabolikusan és hemodinamikailag megalapozott változások nyomkövetésére

alkalmas; míg a nonlineáris jellegű SL és a PD2i eljárások kognitív folyamatok vizsgálatára használhatóak.

### **Köszönetnyilvánítás**

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Vécsei László Tanszékvezető Egyetemi Tanár Úrnak (SZTE ÁOK Neurológiai Klinika), hogy lehetővé tette számomra, hogy PhD munkámat az általa vezetett intézményben készítsem.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Tajti János Egyetemi Docens Úrnak a tudományos munkámban nyújtott hasznos tanácsaiért és útmutatásaiért.

Szeretném megköszönni Professzor James E. Skinnernek és Prof. Dr. Molnár Márknak, hogy lehetővé tették számomra az általuk kifejlesztett PD2i program használatát. Hálás köszönet illeti Prof. Cornelis J. Stamet a DIGEEGXP program készítőjét hasznos tanácsaiért, a SL eredmények magyarázatához nyújtott segítségéért, továbbá kézirataink hasznos átnézéséért.

Szeretnék köszönetet mondani együttműködő munkatársainknak, különösen Dr. Kálmán János Egyetemi Docens Úrnak a laktát terheléses vizsgálatokban végzett kiemelkedő munkájáért, és Boda Krisztinának (PhD) a hasznos statisztikai tanácsaiért. Végezetül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom a vizsgálatainkban résztvevő személyeknek és hozzátartozóinknak.

**Az értekezés alapját képező közlemények**

**I.** Járdánházy A, Járdánházy T. (2008) Non-linear quantitative electroencephalographic (qEEG) changes during processing of chemo-sensory stimulations: A preliminary study. *Behavioural Brain Research* **194**, 162-168. **IF : 2,626**

**II.** Járdánházy A, Járdánházy T, Kálmán J. (2008) Sodium lactate differently alters relative EEG power and functional connectivity in Alzheimer's disease patients' brain regions. *European Journal of Neurology* **15**, 150-155. **IF: 2,580**