

EEG változások az öregedés és a motoros stroke rehabilitációja során

Tézisfüzet

Dr. Gyulai Ádám

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Czobor Pál, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Fazekas Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Czobor Pál, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Pánczél Gyula, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2024

Bevezetés

Az öregedő motoros rendszer

A világszerte növekvő várható élettartam következtében a 60 év feletti aránya jelentősen növekszik társadalmainkban. Az idősödés folyamán megfigyelhető kognitív- és memóriaromlás mellett az utóbbi évtizedekben a motoros hanyatlás vizsgálata is előtérbe került (Seidler et al., 2010). Az időskori motoros hanyatlás több formában is megnyilvánul: lassul a mozgás (Krampe, 2002), romlik a koordináció (Seidler et al., 2002), növekszik a kivitelezés variabilitása (Cooke et al., 1989). Agyi régióként változó mértékben csökken a nagy idegsejtek mérete és száma, a szinapszisok mennyisége, ezzel szemben nő a neuroglia aránya (Haug & Eggers, 1991; Terry et al., 1987). Funkcionális PET és MRI tanulmányokban az idősebb alanyoknál motoros feladatok végzése közben fokozott aktivitást figyeltek meg többek között a prefrontális és parietális területeken. Ezek az addicionálisan aktivált agyterületek kompenzálhatják a motoros teljesítményt az időskori strukturális károsodások ellenére (Calautti et al., 2001; Heuninckx et al., 2005, 2008; Seidler et al., 2010; Ward & Frackowiak, 2003). Egy 2022-es metaanalízis szerint az életkorfüggő motoros kontroll nemcsak a motoros agyi területeket foglalja magába, hanem olyan posterior területeket is, mint az temporo-occipitalis kéreg (bal fissura calcarina, bal gyrus occipitalis superior, a jobb temporo-occipitalis kéreg) (Zapparoli et al., 2022). Egy nyugalmi PET és fMRI tanulmányokat áttekintő elemzés tizenegy fajta hálózati mérőszámot vizsgált és azt találta, az idősebb agy kevésbé moduláris, sokkal integráltabb és kevésbé hatékony (Deery et al., 2023).

Agyi hálózatok stroke-ban

A stroke nagyjából fokális agyi károsodást okoz, de ezek hatása az egész agyra kiterjed, így a stroke-ot hálózati betegségként is definiálhatjuk (Guggisberg et al., 2019). Monakow már 1914-ben megfogalmazta diaschisis elméletében, hogy egy lokális sérülés következtében gyengült vagy kiesett excitáció miatt távoli agyterületek csökkent működése várható (Von Monakow: Die Localization Im Grosshirn Und Der... - Google Tudós, n.d.). A funkcionális agyi képződés fejlődésével betegek agyi vascularis károsodását követően is vizsgálhatóvá vált a megváltozott hálózati működés.

A BOLD alapú funkcionális MRI mellett az idegsejtek postszinaptikus elektromágneses potenciáljainak (Kirschstein & Köhling, 2009) EEG-vel vagy MEG-gel történő detektálása megadja a konnektivitás mérésének lehetőségét működés közben is. Különböző agyi régiók közötti kommunikációra utal a hemodinamikai vagy elektromágneses oszcillációk szinkronizációjának statisztikai korrelációja; ha kettő vagy több terület hasonló oszcillációs aktivitást mutat, feltehető a köztük lévő interakció (Fries, 2005). Hálózati hatásként a stroke mind inter- mind intrahemispherialis konnektivitás csökkenést okozhat. Nyugalmi fMRI-vel stroke után a motoros hálózatban a féltekék közötti funkcionális konnektivitás károsodása korrelált a felső végtagi motoros gyengeséggel (Carter et al., 2010), a féltekéken belül nem találtak hasonló kapcsolatot. Subcorticalis károsodásoknál akaratlagos kézmozgások alatt az ipsilesionalis SMA és azonos oldali primer motoros kéreg között, a két féltekei SMA között, az ipsilesionalis SMA és a contralesionalis primer motoros terület között csökkent a hemodinamikai konnektivitás, a motoros károsodás fokával arányosan az ép oldali primer motoros kéreg gátolta a károsodott oldali primer motoros kéregt (Grefkes et al., 2008). Egy dinamikus kauzális modellezést használó fMRI tanulmány kézmozgás közben az első 3 napon csökkent pozitív kapcsoltságot talált az ipsilesionalis SMA és a premotoros területek, ill. a primer motoros kéreg között, a javulással a kapcsoltság fokozatosan növekedett. Az akut szakban az ipsilesionalis területek negatív hatása a contralesionalis primer motoros kéregre gyengült. 2 hét után a contralesionalis primer motoros kéreg pozitívan befolyásolta az ipsilesionalis primer motoros területet, míg az ipsilesionalis területek negatív befolyása a contralesionalis primer motoros kéregre fokozatosan normalizálódott. Ezzel szemben nem javuló betegeknél a chronicus szakban a contralesionalis primer motoros terület negatívan befolyásolta az ipsilesionalis primer motoros területet (Rehme et al., 2011). Egy hat hónapos nyugalmi fMRI vizsgálat sorozatban a motoros gyógyulás során az egészséges kontrollcsoportéhoz viszonyítva az ipsilesionalis primer motoros kéreg konnektivitását magasabbnak találták az ipsilesionalis frontális és parietalis területekkel, mindkét thalamussal és a cerebellummal, ugyanakkor a konnektivitás csökkent az ellenoldali primer motoros és az occipitalis kéreggel. A két primer motoros kéreg közötti aszimmetria egy hónap után volt a legnagyobb (Park et al., 2011). A fenti megfigyeléseket is összegezve a contralesionalis félteke klinikai javulásban betöltött szerepe csak részben értett

folyamat, jelentősen függ az ischaemias lézió helyétől és korától, emellett részt vehet a maladaptív plaszticitás kialakulásában is (Guggisberg et al., 2019). A gráfelméletben használatos csomópont fokszám érték stroke-ban ipsilesionalisan az akuttól a krónikus állapotig konzisztensen csökkent értékű és lineárisan korrelál a klinikai súlyossággal mind az fMRI, mind az EEG vizsgálatok során. (Guggisberg et al., 2019).

Az EEG-ben rejlő lehetőségek az agyi motoros rendszer vizsgálatában

Mivel az fMRI nem közvetlenül méri a neuronális aktivitást, hanem a neurovascularis kapcsoltságon alapszik, ezért ennek károsodása vagy öregedése folytán torzulhatnak a megfigyelések (Cai et al., 2017; de Haan et al., 2013; Tarantini et al., 2017). Kiváló térbeli felbontása ellenére a fMRI időbeli felbontása elmarad az EEG időbeli felbontásától. A 10-20-as klasszikus rendszernél nagyobb számú elektróda (128 csatorna) használatával az EEG térbeli felbontása is javítható. Az eseményfüggő potenciálok klasszikus EEG jelenségek, melyeket az egyformán ismétlődő eseményekhez időben kötött amplitúdóingadozások átlagolásával kapunk meg (Deecke et al., 1969; Kornhuber & Deecke, 1965). Ujjmozgások során az eseményfüggő alfa deszinkronizáció (ERD) maximumát a centrális-vertex területek felett már a 70-es években megfigyelték (Pfurtscheller & Aranibar, 1979). A mozgáselőkészítés és kivitelezés alatti frekvenciasáv függő, változó lokalizációjú szinkronizáció és deszinkronizáció az agykérgi funkciók alapvető mechanizmusait tükrözik (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Nagy valószínűséggel feltételezhető, hogy az elektródáknál észlelt oszcillációk amplitúdó és/vagy fázis szinkronicitása az alattuk lévő kortikális neuronok eseményfüggő aktivitásától függ (Buzsáki & Draguhn, 2004). Az eseményfüggő potenciálok amplitúdó alapú teljesítményelemzése mellett egyre nagyobb figyelmet kapnak a fázis alapú feldolgozások (Popovych et al., 2016). Az Inter Trial Coherence (ITC) egy ismétlődő esemény meghatározott időpontjához tartozó oszcillációk fázis konzisztenciáját megadó mérőszám, melynek mértéke 0 és 1 között változhat: a 0 a teljes különbözőséget, az 1 a teljes hasonlóságot jelzi (Makeig et al., 2004). Az ITC delta-théta sávban egy általánosan előforduló jellegzetessége a mozgásindításnak (Popovych et al., 2016). Öregedés során csak kevés tanulmány vizsgálta a mozgásfüggő potenciálok delta-théta fáziskötöttségét, felvetve ezek életkortól való függetlenségét (Liu et al., 2017; Rosjat et al., 2018, 2021). A különböző

agyterületekről származó szignálok szinkronizációját mérő funkcionális konnektivitási számítások további lehetőséget is adnak a motoros rendszer működésének elemzésére. Az agyi hálózatok jellemezhetők olyan gráfelméleti mérőszámokkal, mint csomópont fokszám, globális és fokális hatékonyság (Bullmore and Sporns, 2009).

Célkitűzések

A sokcsatornás EEG regisztrálás, megfelelő számítástechnikai háttér alkalmazásával lehetővé teszi az agyi *bioelektromos képzalkotást, melynek két területen igyekeztünk a lehetőségeit kihasználni: ujjbillentéshez kapcsolódóan a normális öregedés mellett változó kortikális motoros aktivitás vizsgálatakor, és enyhe felső végtagi motoros károsodással járó ischaemiás stroke klinikai javulása során.*

A kutatás során megfogalmazott célkitűzések:

1. Folyamatos, periodikusan változó vizuális jellel vezérelt mutatóujj billentésnél az eseményfüggő agykérgi potenciálok vizsgálata, ezen belül a motoros executiohoz köthető intervallum elemzése.
2. A mozgás végrehajtása során a bioelektromos mintázat életkorfüggő változásainak jellemzése.
3. Az eseményfüggő potenciálok spektrális teljesítmény, valamint fázis jellemzőinek kiszámítása és ábrázolása a szenzortérben.
4. Az idősödő agy motoros hálózatának funkcionális konnektivitási elemzése és fiatalokkal történő összehasonlítása.
5. Stroke-on átesett, enyhe felsővégtagi paresisből gyógyult betegek mozgásteljesítményének és a bioelektromos aktivitás topográfiai változásainak vizsgálata, a jellemző frekvencia tartományok azonosítása.
6. A felső végtagi motoros teljesítmény és a fázis-kötöttség korrelációjának vizsgálata a stroke klinikai javulása során.
7. Esetleges bioszignál meghatározása, amely a javulás prediktora lehet.

A PhD programban megvalósult kutatás újszerűségét jelenti a magas csatornaszámú EEG regisztrálást, többlépcsős műtermékmentesítést és a teljes szenzortérben történt jelfeldolgozást követően a hagyományosnál nagyobb felbontású ERSP és ITC térképezés, korfüggő funkcionális konnektivitás elemzéssel kiegészítve.

Módszerek

Vizsgálati alanyok és stroke betegek

A fiatal-idős összehasonlításban 22 fiatal (10 nő, átlagéletkor: 23,6 év, SD: 3,1) és 22 idősebb (9 nő, átlagéletkor: 67,7 év, SD:10,9) klinikailag egészséges, a hétköznapi mozgásokat jól kivitelező, jobbkezes alany vett részt.

Stroke tanulmányunkban 15 beteg vállalta a részvételt, közöttük 3 nő és 2 balkezes volt. Átlagéletkoruk 65,33 év volt (SD: 8,34). Mindegyikük első ischaemias stroke-ján esett át. 15 jobbkezes önkéntes (3 nő, 64 év, SD: 10,99) vállalta a kontroll szerepét.

Az ujjbillentéses paradigma

A résztvevők kb. 70 cm szemtávolságra ültek egy képernyőtől. Az ujjbillentéseket indikáló jel a középszürke háttérű képernyő közepén kb. 0.8 fokban látható kis négyzet volt, amely lassan, folyamatosan változtatta színét a háttérrel egyező szürke-fekete-háttér szürke ciklusokban. A ciklusok időtartama véletlenszerűen 7-13 másodperc között váltakozott. Alanyainkat arra kértük, hogy jobb vagy bal mutatóujjukkal akkor nyomják meg az erre a célra készített panelen lévő gombot, amikor a kontraszt a kis négyzet és a háttér között minimálissá válik. A stroke-os és idős alanyokkal mind jobb, mind bal mutatóujjal 100-100 billentést végeztünk, váltva 50 billentéses blokkokban. A fiatal alanyok jobb és bal mutatóujjal is 3 darab 50 billentéses blokkot végeztek. Stroke betegeink első mérését a 10., második mérését a 100. nap környékén végeztük el.

EEG felvétel és adatfeldolgozás

A felvétel egy 128 csatornás Biosemi Active Two EEG rendszerrel készült 2048 Hz-es mintavételi gyakorisággal és standard lokalizációjú (CMS, DRL) referencia elektródákkal. Az elektródák impedanciája 5 kiloohm alatt maradt. Az EEG készülék standard trigger portján keresztül vettük fel a billentések és vizuális stimulusok időpontjait. Az adatfeldolgozást EEG elemzésre fejlesztett MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) eszköztárakkal végeztük. Fél és 70 Hz-nél használtunk alul- és felülvágó negyedrendű Butterworth szűrőt. 50 Hz-nél sávleállító szűrést végeztünk az

elektromos hálózati zajok kizárására. Zéró fázis szűrést a *filtfilt()* MATLAB funkcióval végeztünk. Többlépéses műtermékmentesítéses folyamatunk a Független Komponens Analízisen (Delorme et al., 2007; Onton et al., 2006) alapult, melyet Weiss és munkatársai alapján 6 lépcsőben végeztünk el (Weiss et al., 2016). A műtermékmentesítés után az elemzésre alkalmatlan csatornákat az EEGLAB eszköztárral 2 dimenzióban spline interpoláltuk. A folyamatos adatsort, a billentyű lenyomásának kezdetét 0 időpontnak véve, -4500 ms-tól 2500 ms-ig terjedő szakaszokra bontottuk, majd a mintavételi frekvenciát 256 Hz-re csökkentettük. A térfogatvezetési hatást csökkentendő Scalp Current Density (SCD) transzformációt végeztünk a szférikus spline Laplace módszert használva (Perrin et al., 1989). Az SCD adatok idő-frekvencia felbontását wavelet transzformációval végeztük (Kronland-Martinet et al., 2012). Komplex Morlet wavelet (MATLAB *cwt* funkció 'cmor1-1' beállítás) transzformáció történt a 0,32-73 Hz frekvencia tartományban ($f(n)/f(n-1)=1,1$) logaritmikus lépés aránnyal.

Eseményfüggő Spektrális Perturbáció (ERSP) és Inter Trial Coherence számítások

Az eseményfüggő spektrális (teljesítmény) változásokat az alapszakasz teljesítményével korrigált és logaritmikusan transzformált egyedi billentésteljesítmény értékek átlagolásával számítottuk. Az egyedi billentés alapteljesítmény korrekciót minden csatornára és frekvenciára külön végeztük a gain modell (Grandchamp & Delorme, 2011) felhasználásával. Az Inter Trial Coherence (ITC) ismétlődő események azonos időpontjához tartozó oszcillációk fázis konzisztenciáját megadó mérőszám, 0 értéke random fázis disztribúciót reprezentál (Makeig et al., 2004). Az ITC-t a pillanatnyi oszcillációs fázisok vektoriális átlagából számítjuk, az ITC az eredő vektor hossza. A CircStat MATLAB eszköztár *circ_r()* funkciójával számítottuk az ITC-t. Számításainkban a Berens által publikált módszert követtük (Berens, 2009).

Funkcionális konnektivitás számítások fiatalok és öregek között

A szenzortérben funkcionális konnektivitást számoltunk a weighted debiased Phase Lag Index (dwPLI) módszer szerint (Vinck et al., 2011) a FieldTrip toolbox egyedi szkriptjeinek felhasználásával (Oostenveld et al., 2010). A dwPLI kevésbé szenzitív a zéró fázis konnektivitásra. A konnektivitást frekvenciasávonként a billentés környéki

300 ms-os tartományban számoltuk ki. Az elektródapárok közötti kapcsolati erősségből nyert súlyozott konnektivitás asszociációs mátrixokból a Brain Connectivity Toolbox (Rubinov & Sporns, 2010) felhasználásával olyan gráf jellemzőket számoltunk, mint globális és lokális hatékonyság, csomópont erősség (Bullmore & Sporns, 2009; Chennu et al., 2014; Edmunds et al., 2019).

Statisztikai elemzés

15 betegünkben 10 betegnek jobb féltekei, bal felső végtagi gyengeséggel járó stroke-ja volt, ezért statisztikai számítások céljából az 5 bal féltekei stroke-os beteg EEG adatait a sagittalis síkban az ellenoldalra tükröztük. A számított teljesítmény és ITC értékeket a billentyű nyomás kezdete előtti -3500 ms-tól -3000 ms-ig terjedő alapszakasszal hasonlítottuk össze. Ezt az összehasonlítást az idő-frekvencia-csatorna tér azon tartományaiban végeztük el, ahol a teljesítmény és ITC értékek az alapvonaltól különböztek a kontroll alanyoknál vagy a stroke betegek első vagy második mérése során. A többszörös összehasonlítás problémája miatt a klaszter alapú permutációs módszert használtuk (Maris & Oostenveld, 2007) FieldTrip MATLAB eszköztárral (Oostenveld et al., 2010). A páros t-teszteket a `ft_statfun_depsamplesT()` FieldTrip funkcióval számítottunk. A klaszter alfa szintet 0,001-re állítottuk. A térbeli szomszédosságot a `ft_prepare_neighbours()` FieldTrip funkció (Oostenveld et al., 2010) kombinált triangulációs és távolság módszereivel állapítottuk meg. A távolsági küszöböt 0,4-re állítottuk. A klaszterek statisztikai szignifikanciáját 10000 Monte Carlo randomizációval becsültük meg. A 0,05 p értéknél nagyobb klasztereket elvetettük. Klaszter alapú statisztikát használtunk különbségek detektálására a kontroll alanyok és a stroke betegek első és második mérése között. Összehasonlítást végeztünk külön a betegek első és második mérés között is. Az `ft_statfun_indepsamplesT()` FieldTrip funkcióval számoltuk a páros t-teszt próbákat. Egy másik típusú klaszter alapú statisztikát használtunk az idő-frekvencia-csatorna térben olyan tartományok keresésére, ahol a Pearson korreláció szignifikáns az ITC és a Kilencllyukú Pálcika Teszttel (NHPT) jellemzett motoros teljesítmény között, ezekhez a számításokhoz a `ft_statfun_correlationT()` FieldTrip funkcióval használtuk. (Oostenveld et al., 2010). Fiatal-idős összehasonlításnál csak a billentés környéki 300 ms-ban és a 0,5-70 Hz frekvenciatartományban végeztünk statisztikai elemzéseket az alanyok alapvonalhoz

hasonlított ERSP és ITC változásairól és a két korcsoport közötti ERSP és ITC különbségekről. A statisztikai összehasonlítások paraméterei megegyeztek a stroke tanulmányban használt értékekkel. A fiatal-idős funkcionális konnektivitás statisztikai összehasonlításához az EEGLAB `statcond()` funkcióját használtuk. Minden egyes elektródára csomópont erősség és lokális hatékonyság értékeket számítottunk. Minden alanyra egy globális hatékonyság értéket is kaptunk. Végül teszteltük ezeket az értékeket csoportszintű átlagos különbségekre a `statcond()` nem-parametrikus permutációs teszt funkcióval.

Eredmények

ERSP fiatal felnőttekben

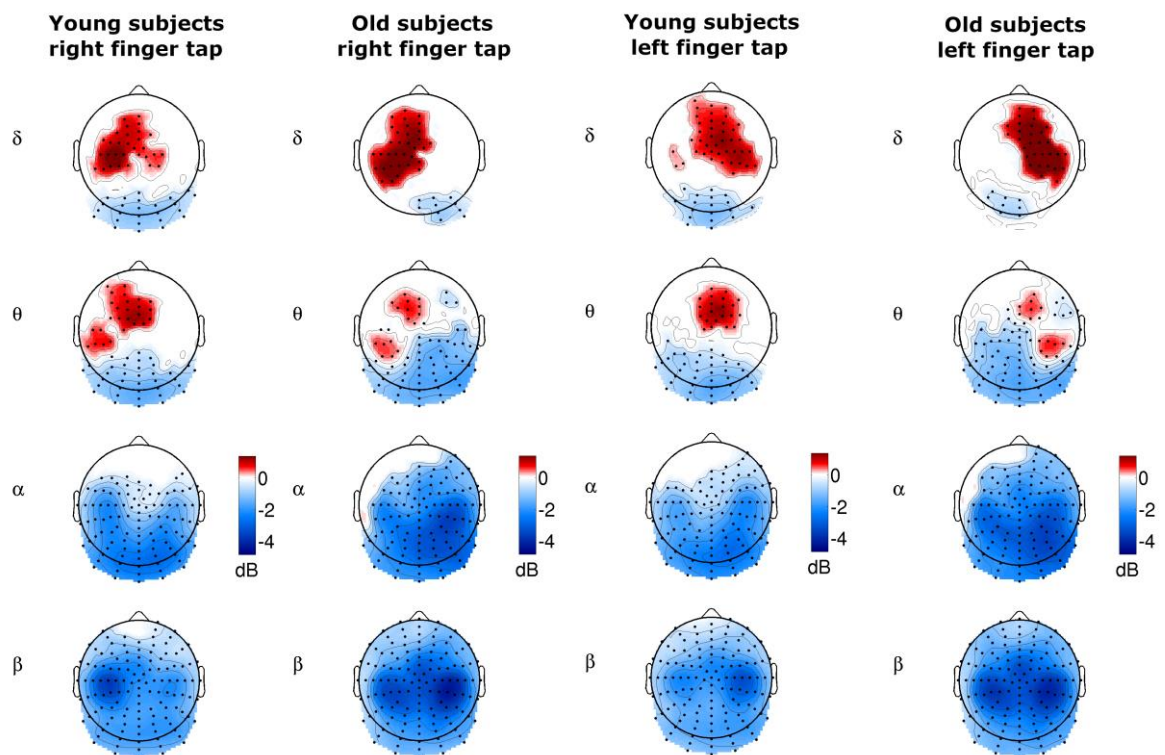
Fiataloknál az alapszakaszhoz hasonlítva a domináns *jobb* mutatóujj billentésnél a bal féltekei delta amplitúdó maximum a sensorimotoros terület felett volt (D14, D17-19, D28). Az aktív bal félteke felett a megnövekedett théta amplitúdónak jellegzetes dupla csúcú mintázata volt nagyobb elülső maximummal, melynek centruma a frontális középvonalban helyezkedett el, magába foglalva a C23 elektródát (FCz a 10-10-es rendszerben). A béta ERD maximum a bal centrális területek (D17-20, D27-28) felett volt, hasonlóan a delta maximumhoz. A Biosemi elektródák kortikális projekcióit a hivatalos elektróda koordináták és Koessler alapján becsültük meg (Koessler et al., 2009). (*1. ábra 1. oszlop*, pozitív klaszterek p:0,007, SD:0,0002; p:0,018, SD:0,0013, negatív klaszter p:0,0001, SD:0,0001)

Bal mutatóujj billentésnél a jobb féltekei delta amplitúdó maximum kiterjedt a frontális középvonali területek fölé is. Csak egy, elülső középvonali théta amplitúdó maximumot észleltünk. A béta ERD maximum (B17-18, B21-23) a jobb centralis, sensomotoros terület felett volt. A B22 elektróda a postcentralis gyrus felett van. (*1. ábra 3. oszlop*, pozitív klaszterek: p:0,0003, SD:0,00019; p:0,03, SD:0,0017, negatív klaszter p:0,0001, SD:0,0001)

ERSP egészséges idős felnőtteknél

A domináns *jobb* mutatóujj billentésnél a bal oldali delta amplitúdó maximum kiterjedése növekedett a bal centro-parietalis és középvonali frontális csatornák felett. A

théta amplitúdó emelkedés a kettős maximum mintát mutatta az aktív bal félteke felett, noha az elülső maximum csökkent a fiatal alanyokhoz képest. A hátsó théta amplitúdó maximum a D26-28, A6-7 elektródáknál volt. A legelőrébb lévő D28 (körülbelül CP3 a 10-10-es rendszerben) az inferior parietalis lobulus felett (Brodmann 40) van. A béta ERD jól látható maximumát az *ipsilateralis* jobb centro-parietalis régió felett detektáltuk, a B3, B17-19, B21-23 elektródáknál. (1. ábra, 2. oszlop; pozitív klaszter $p:0,0009$, $SD:0,0003$, negatív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$)

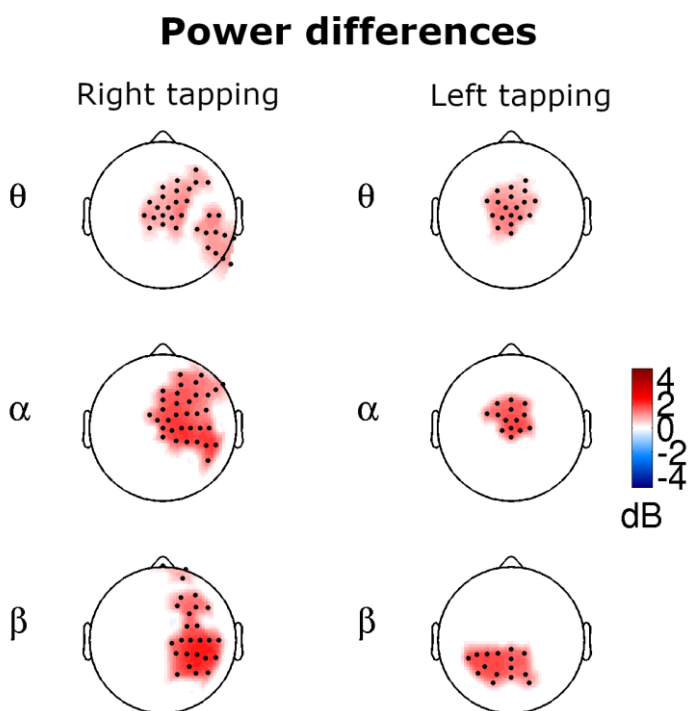


1. ábra Szignifikáns teljesítmény változások a billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz (-3500 ms-tól 3000 ms-ig) hasonlítva. A vörös színek amplitúdó emelkedést jeleznek a delta-théta frekvencia tartományban, a kék színek ERD-t mutatnak.

Bal mutatóujj billentésnél a jobb oldali delta amplitúdó maximum kiterjedt a prefrontalis és frontalis középvonali területek fölé. A szignifikáns dupla mintázatú théta amplitúdó emelkedés az aktív jobb félteke felett volt. A béta ERD maximum a jobb centro-parietalis terület felett helyezkedett el (B3-4, B17, 19, B21, 23 elektródák). (1. ábra 4. oszlop; pozitív klaszter $p:0,001$, $SD:0,0003$; negatív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$)

Fiatal és öreg ERSP különbségek

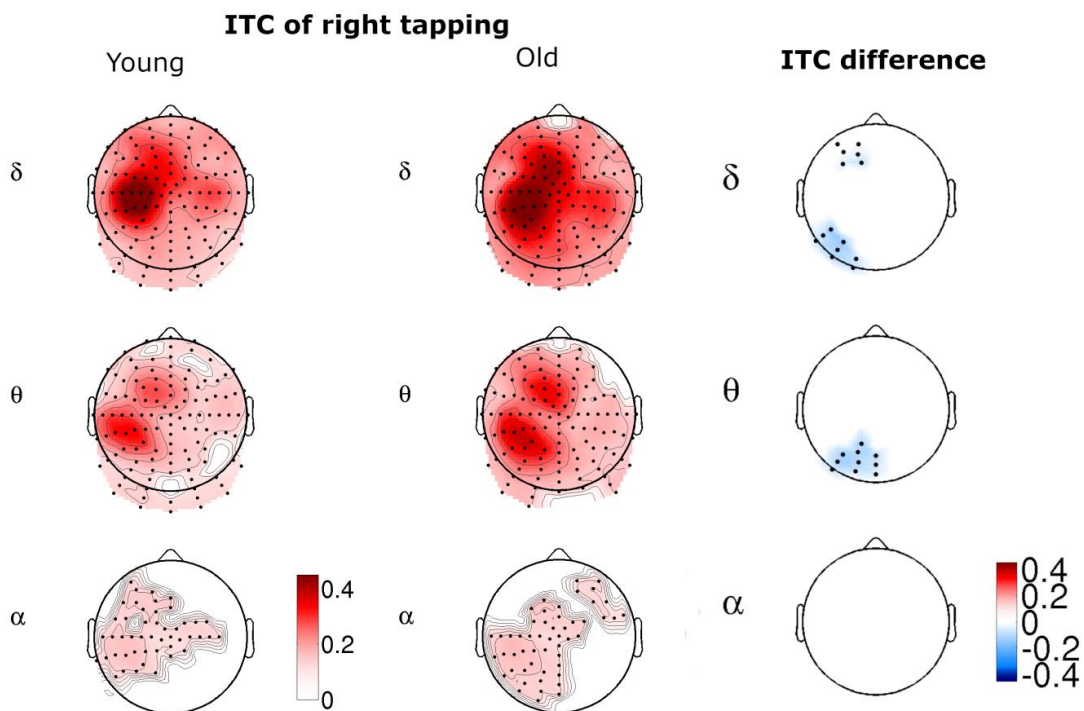
Jobb mutatóujjas billentéseknél a delta frekvenciasávban az amplitúdóemelkedés nem volt szignifikánsan magasabb az öregebb alanyokban. A théta frekvenciasávban az idősebb alanyoknál a fiatalokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb teljesítményértékeket mértünk. Kisebb théta emelkedést a frontális középvonalban, a centralis motoros és premotoros területek, SMA-k felett találtunk. Az idősebb alanyoknak nagyobb théta amplitúdó csökkenése volt a jobb prefrontalis és centro-lateralis területek felett. Alfa sávban a középvonali frontális, az ipsilateralis jobb sensorimotoros, premotoros és prefrontalis területek felett, béta sávban a jobb sensorimotoros, parietalis és prefrontalis területeknél szignifikánsan nagyobb ERD-t számoltunk az idős alanyokban. (2. ábra 1. oszlop, p: 0,0001, SD: 0,0001) *Bal* mutatóujjas billentéseknél az öregebb alanyoknál szignifikánsan alacsonyabb théta teljesítményértékek voltak a frontális középvonali, centralis motoros és az SMA-kat is magába foglaló premotoros területek felett. Ugyanebben a lokalizációban, de kisebb kiterjedéssel az öregeknél szignifikánsan nagyobb alfa deszinkronizációt észleltünk. (p:0,0007, SD:0,00026) Idősebb alanyoknál nagyobb béta ERD-t találtunk az ipsilateralis bal parietalis és középvonali parietalis területeknél (p:0,0021, SD:0,00045 és p:0,0415, SD: 0,002). (2. ábra 2. oszlop)



2. ábra Szignifikáns teljesítménykülönbségek fiatal és öreg alanyok között a jobb és bal mutatóujj billentés kezdete körüli 300 ms-os intervallumban. A vörös színek alacsonyabb amplitúdókat jeleznek az idősebb alanyoknál, vagyis magasabb ERD-t az alfa és béta sávban.

ITC fiatal felnőttekben

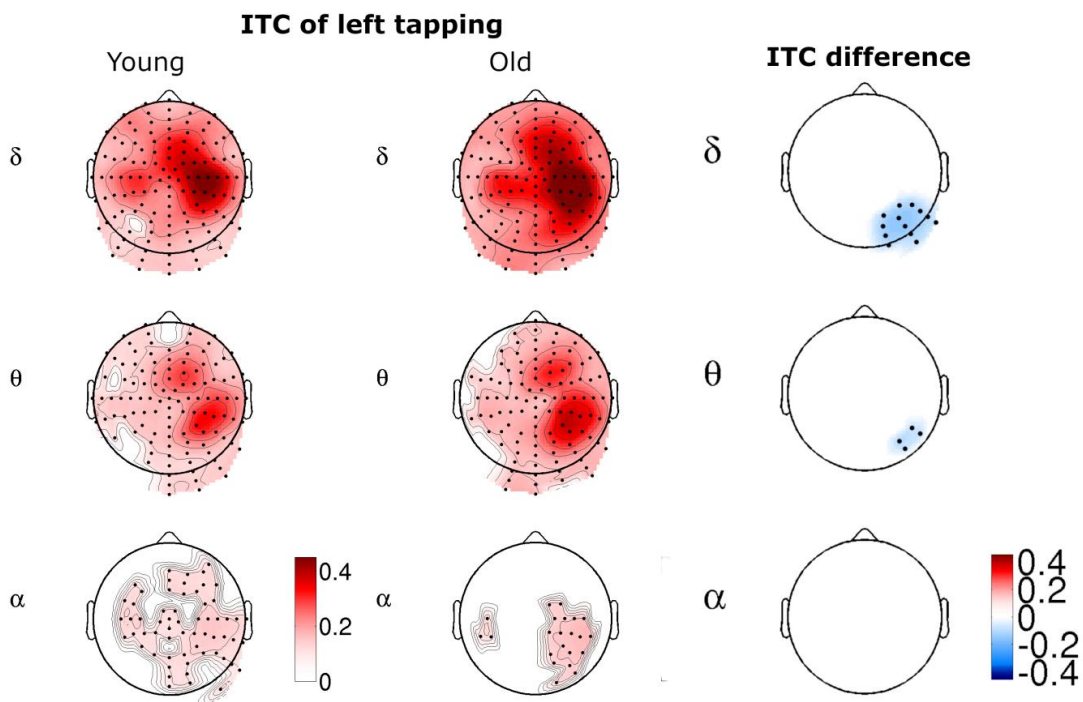
Jobb mutatóujj billentésnél a bal delta ITC maximum ugyanott volt, ahol a teljesítmény maximum, a centrális D14, D17-20, D27-28 elektródáknál. A théta ITC-nek karakterisztikus kettős maximuma volt az aktív contralateralis félteke felett, a hátsó maximum részben az inferior parietalis lobulus felett volt. (pozitív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$, 3. ábra 1. oszlop) Bal mutatóujj billentésnél a delta ITC maximum a jobb centrális elektródák, B18-23 fölé terjedt ki. B20 fő kortikális projekciója a precentralis gyrus. Bal billentésnél a théta ITC-nek szintén jellegzetes kettős maximumú mintázata volt az aktív jobb félteke felett. A gyengébb elülső théta ITC maximumot a medialis-frontalis elektródáknál, míg az erősebb hátsó maximumot a parietalis elektródáknál figyeltük meg. ($p:0,0001$, $SD:0,0001$, 4. ábra 1. oszlop)



3. ábra Balra a fiatal és öreg átlagos ITC értékek a jobb billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. Csak a szignifikáns területeket ábrázoltuk a szenzortérben ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). Az utolsó oszlopnál a jobb billentéshez kapcsolt szignifikáns ITC különbségek láthatók a fiatalok és öregek között. A kék színek magasabb ITC-jű területeket jeleznek az idősebb alanyokban.

ITC egészséges idős felnőtteknél

Jobb billentésnél a kiterjedtebb delta ITC maximum elérte a bal oldali frontális középvonali (premotor) és parietalis területeket. Théta sávban az ITC-nek hasonlóan jellegzetes dupla maximumú mintázata volt a bal félteke felett, mint a fiatal alanyoknál. ($p:0,0001$, $SD:0,0001$) (3. ábra 2. oszlop) *Bal* billentésnél a delta ITC maximum megnagyobbodott területe a jobb fronto-centro-parietalis elektródákra terjedt ki. A dupla théta ITC maximum elülső csúcsa több frontális elektródát érintett. (pozitív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$) (4. ábra 2. oszlop)



4. ábra Balra a fiatal és öreg átlagos ITC értékek topografikus térképei a bal billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz hasonlóan. Csak a szignifikáns területeket ábrázoltuk ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). Az utolsó oszlopnál a bal billentéshez kapcsolt szignifikáns ITC különbségek láthatók a fiatalok és öregek között.

ITC összehasonlítás fiatalok és öregek között

Jobb mutatóujj billentésnél szignifikáns különbségeket találtunk az idősek és fiatalok delta és théta ITC értékei között. Az idősebb alanyoknál jelentősen kiterjedtebb ITC területek voltak a bal centro-parietalis motoros régió előtt és mögött, mint a fiatalokban. Delta frekvencia tartományban szignifikánsan magasabb ITC találtunk a bal prefrontális-premotoros ($p:0,014$, $SD:0,0012$) és parieto-temporo-occipitalis ($p:0,0015$, $SD:0,00038$) területek felett az idős alanyokban. Théta sávban az ITC különbség ($p: 0,0015$, $SD: 0,00038$) csak az occipito-parietalis területek felett helyezkedett el a

deltához képest nagyobb occipitalis kiterjedéssel. (3. ábra jobb oldal) Bal mutatóujjas billentésnél a jobbhoz képest a korfüggő delta ITC különbségek eltűntek a prefrontalis terület felől és a hátsó théta ITC különbség területe lecsökkent a parietalis területek felett, csak 4 elektródát érintve. Delta sávban az idősebb alanyoknak szignifikánsan magasabb ITC értéke volt a jobb parieto-occipito-temporalis terület felett, mint a fiataloknak. ($p:0,0003$, $SD:0,00017$) (4. ábra jobb oldal)

Konnektivitási eredmények

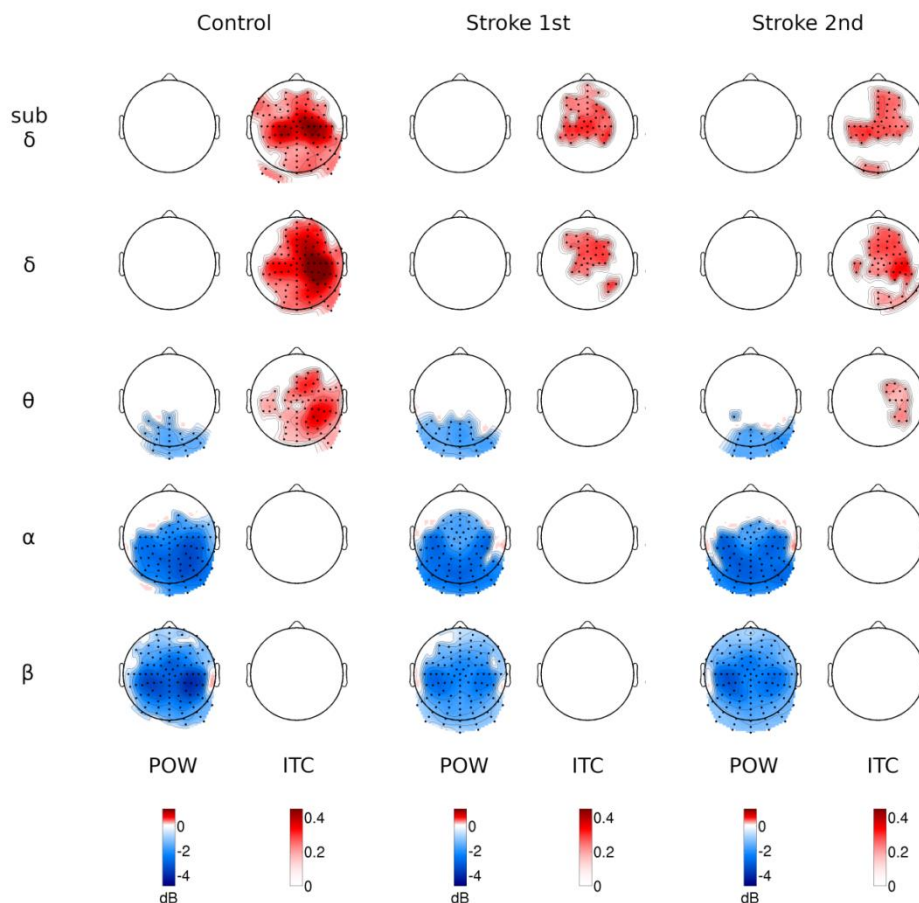
A szenzortérben a funkcionális konnektivitás mátrixokat a debiased weighted Phase Lag Index (dwPLI) konnektivitási módszer alapján számoltuk ki a delta, théta, alfa és béta sávokban. Minden frekvenciasávban szignifikáns különbségeket ($p<0,01$) találtunk az öregek és fiatalok csomóponterősség (node strength) értékei között, magasabb csomóponterősség értékeket számolva az idősebb csoport alanyainál. A lokális hatékonyság (local efficiency) értékekben jobb és bal mutatóujj billentésnél is szignifikáns különbségeket ($p<0,005$) találtunk a két korcsoport között a delta, théta, alfa és béta sávokban, mindenhol magasabb lokális hatékonysági értékekkel az idősebb alanyoknál. Szignifikánsan magasabb globális hatékonysági értékeket találtunk idős alanyokban a delta ($p<0,005$) és théta (bal: $p<0,005$, jobb: $p<0,03$) sávokban.

Klinikai eredmények

Az enyhe felső végtagi paresises stroke betegek klinikai tesztjeit az EEG mérések mellett két alkalommal, a 10. és 100. nap körül végeztük, majd összehasonlítottuk a méréseket. 13 betegünkönél az enyhe paresis majdnem teljesen gyógyult. Az átlagos NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) pontszám 2,0 -ról ($SD:1,2$) 0,6-ra csökkent ($SD:0,7$; $p=0,0001^{***}$, Wilcoxon és sign tesztek). A Fugl-Meyer Felső Végtagi Motoros Teszt (FM-UEMS) pontszáma 58,6 ($SD: 7,9$) pontról 63,5 ($SD: 4,9$) pontra emelkedett, szignifikáns javulást mutatva ($p=0,0001^{***}$); a teszt maximum pontszáma 66, ez esetben nincs motoros kiesés. A pareticus kézzel végzett Kilenclukú Pálcika Teszt (NHPT) is jelentős javulást jelzett: a pálcikák lyukakba be- és visszarakását jóval gyorsabban végezték a második mérésnél. Átlagosan 100 ($SD: 113$) másodpercről 37 ($SD: 20$) másodpercre csökkent a végrehajtási idő ($p=0,0002^{***}$).

Az egészséges idős kontroll alanyok billentései

Bal billentésnél a béta ERD contralateralis maximuma a B3-4, B17-18-19, B21-22-23 elektródok felett a parietalis lebeny területén volt ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). B18-as elektróda kortikális projekciója az inferior parietalis lobulus, míg a B22-esé a gyrus postcentralis. A delta ITC maximum a contralateralis centralis-parietalis terület felett helyezkedett el, a B3, B17-23, B32 elektródokat magába foglalva. A delta ITC maximum és a parietalis béta ERD maximum jelentősen átfedte egymást, a delta ITC maximum területileg fronto-centralis irányba (B20 és B32-es elektródák) túlterjedt a béta ERD maximumon. A B20 kortikális projekciója a gyrus precentralis. A contralateralis aktív félteke felett a gyengébb elülső théta ITC maximum a medialis-frontalis elektródok felett helyezkedett el, míg az erősebb hátsó maximum a parietalis elektródok felett. (5. ábra 1-2. oszlop)



5. ábra A kontrollalanyok bal oldali és a stroke betegek első (10. nap körüli) és második (100. nap körüli) sérült oldali ujbillentés teljesítmény (POW) és ITC térképei a 0 időpont (a gombnyomás kezdete) ± 150 ms-os intervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. A teljesítmény

oszlopokban a kék színek az ERD-t jelzik, az ITC oszlopokban a vörös színek az átlagos ITC értékeket mutatják. Csak szignifikáns ($p=0,0001$) területeket ábrázoltuk a szenzortérben.

A stroke betegek enyhén pareticus kézzel történt mutatóujj billentései

Átlagosan a stroke 10. (± 4) napján történt első mérések alatt a pareticus kézzel történt mutatóujj billentéseknél a kontrollcsoporthoz képest a béta frekvenciájú ERD szignifikáns ($p: 0,0158$, SD: 0,0012) csökkenést mutatott a jobb centro-parietalis terület felett a -750 ms-tól -150 ms-ig terjedő időszakban. A második mérésnél a szignifikánsan ($p: 0,0444$, SD: 0,0021) csökkent béta ERD rövidebb ideig tartott a jobb félteke felett. Teljesítményben egyéb különbséget nem észleltünk.

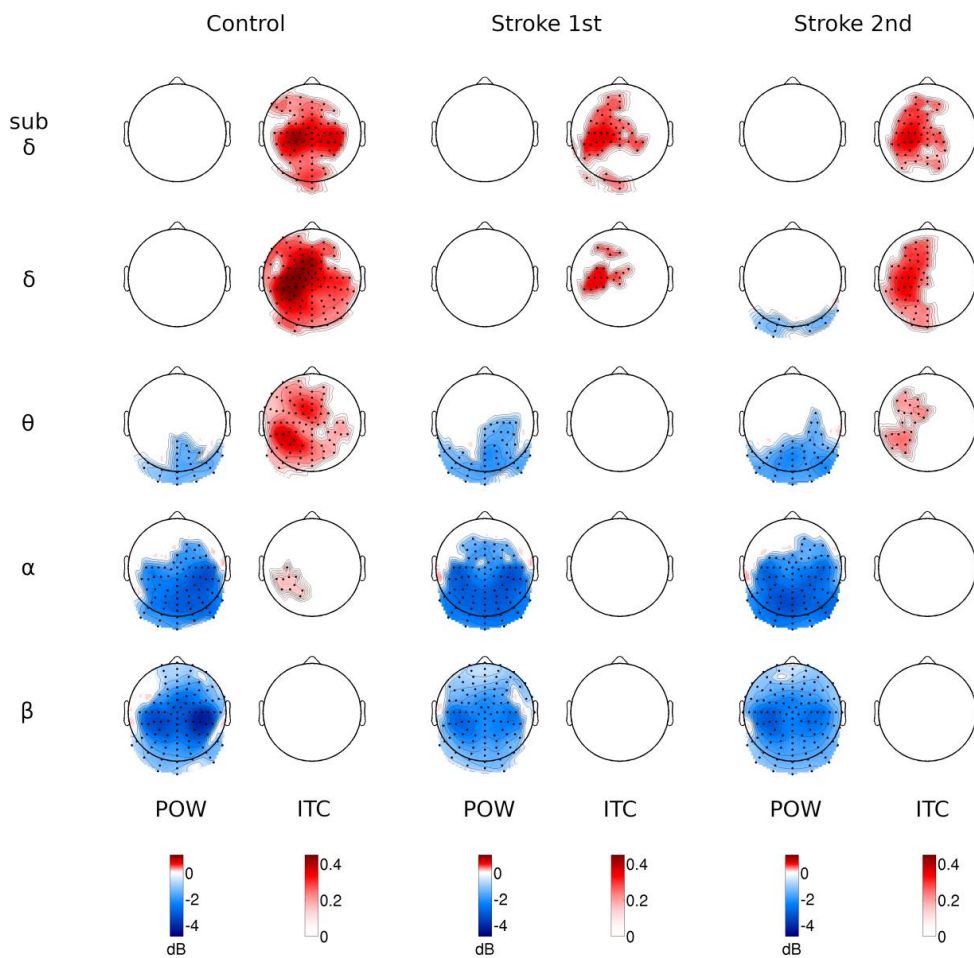
Első mérésnél az alapszakaszhoz képest a delta ITC jelentősen csökkent ($p: 0,0001$, SD: 0,0001) mind erősségben, mind kiterjedésben mindkét félteke felett, főleg a frontális területek felett maradt meg, az ipsilesionalis, jobb centro-parietalis delta ITC maximum csökkent. Az alapszakaszhoz képest a szignifikáns théta ITC teljesen eltűnt mindkét félteke felett az első post-stroke mérés idejében. (5. ábra 4. oszlop)

A stroke utáni 100. nap körül az alapszakaszhoz képest a bal billentéseknél a szignifikáns delta ITC maximum ($p: 0,0001$, SD: 0,0001) visszatért a jobb centralis-parietalis terület fölé, és a szignifikáns dupla maximumú théta ITC minta is megjelent a jobb félteke felett (5. ábra, 6. oszlop). A kontrollokhoz hasonlóan szignifikáns delta ITC csökkenés volt megfigyelhető a jobb centralis-parietalis területek felett az első mérésnél ($p: 0,0044$, SD: 0,00066) és a második mérésnél ($p: 0,0013$, SD: 0,00036) a billentés környéki maximummal. A kontrollokhoz képest szignifikánsan csökkent théta ITC-t észleltünk a jobb parietalis-occipitalis terület felett az első mérésnél ($p: 0,0044$, SD: 0,00066) és rövidebb időszakra a második mérésnél ($p: 0,0013$, SD: 0,00036) billentés környéki maximummal. A stroke betegek első és második mérése között szignifikáns teljesítmény vagy ITC különbséget nem észleltünk.

A stroke betegek nem pareticus kézzel történt mutatóujj billentései

Az első mérésnél az alapszakaszhoz képest a szignifikáns delta ITC csökkent kiterjedésében mindkét félteke felett, habár a delta ITC maximum szignifikáns maradt a contralateralis bal centrális területek felett ($p: 0,0001$, SD: 0,0001). Az első mérésnél

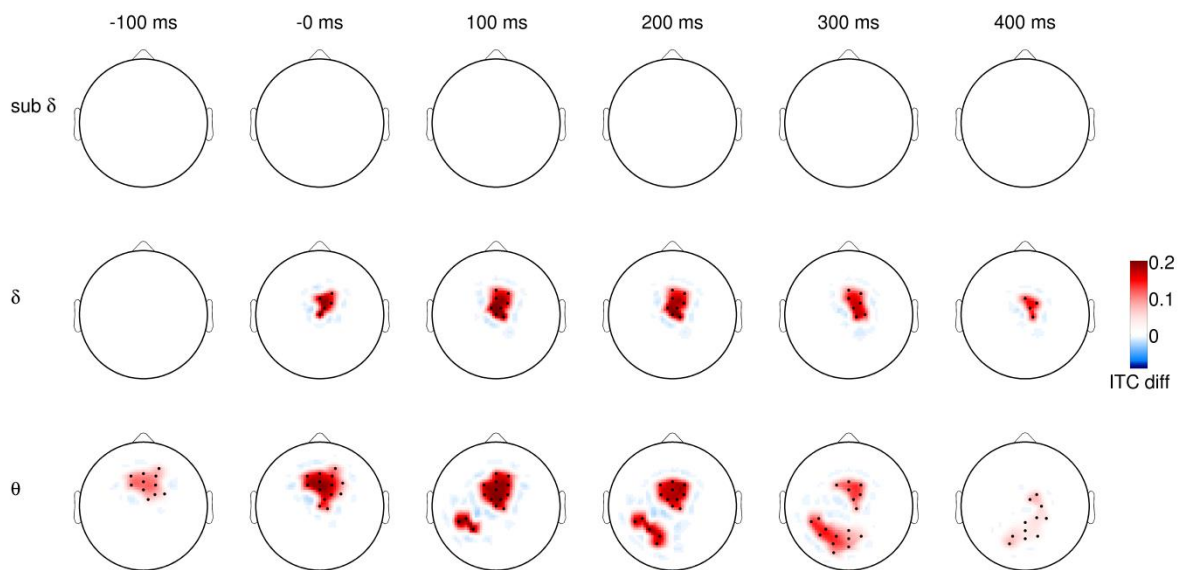
nem találtunk szignifikáns théta ITC-t a féltekék felett. Második mérésre, a jellegzetes dupla théta ITC minta visszatért a bal frontális és parietalis területek felé, de kisebb mértékben, mint a kontrolloknál. A delta ITC is kiterjedt a bal félteke fölé a megszokott maximummal a centralis-frontalis-parietalis területek felett, de a középvonalon túl szignifikáns eltérést már nem számoltunk. (6. ábra 4. és 6. oszlop)



6.ábra A jobb kézzel történt (a nem sérült bal féltekéhez kapcsolódó) mutatóujj billentések összehasonlító térképei a 0 ± 150 ms időintervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. A teljesítmény (POW) oszlopokban a kék színek az ERD-t, az ITC oszlopokban a vörös színek az átlagos ITC értékeket jelzik. Csak szignifikáns ($p= 0,0001$) területeket ábrázoltunk a szenzortérben.

A kontrollokhoz képest szignifikáns teljesítmény (ERSP) eltéréseket csak a béta frekvenciákon találtunk. A kontrollokhoz képest az első mérésnél szignifikáns théta ITC különbségeket észleltünk a billentési utáni +200 és +300 ms-os tartományokban ($p: 0,02$, $SD: 0,0014$). A második mérésnél a billentés kezdetétől 400 ms-ig szignifikáns

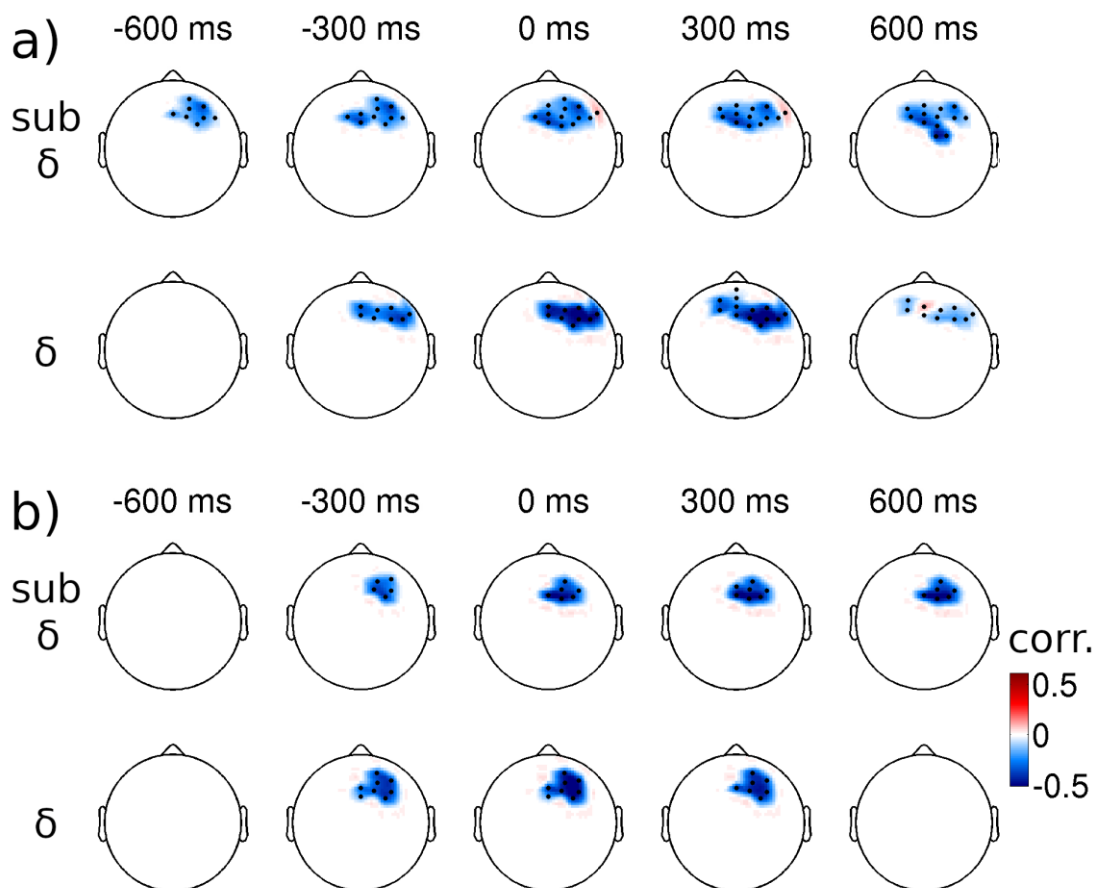
theta és delta ITC különbségeket (p : 0,0032, SD: 0,00056) találtunk a frontális középvonali területek, Supplemter Motoros Area (SMA) felett (7. ábra).



7. ábra ITC különbségek a kontrollok és a stroke betegek második (100. napos) jobb kezes (nem pareticus) mutatóujj billentései között. Betegeknél a delta és théta frekvenciatartományban szignifikánsan gyengébb ITC-t számoltunk a frontális középvonali területek felett, a Supplemter Motoros Areát is magába foglalva.

Az ITC és a Kilencllyukú Pálcika Teszt (NHPT) korrelációja

A stroke betegek mindkét mérésénél szignifikáns korrelációt találtunk a pareticus oldali NHPT időeredmények és az ITC értékek között a subdelta és delta frekvenciatartományokban az ipsilesionalis frontális területek felett. Az első mérésnél (klaszter alfa:0,05) gyengén szignifikáns (p : 0,0494, SD: 0,0022) ITC korreláció volt a NHPT időeredménnyel -1050 ms-tól + 1050 ms-ig subdelta és -450 ms-tól +750 ms-ig a delta frekvenciatartományban. A második mérésnél a delta frekvenciasávban az ITC korrelált az NHPT időértékekkel az ipsilesionalis frontális területek felett -450 ms-tól +450 ms-ig (klaszter alfa: 0,05, p : 0,0169, SD: 0,0013). (8.ábra) Az összes NHPT időértékkel és klaszter alfa: 0,001-del számolva a pareticus kéz NHPT értékei csak egy kis ipsilesionalis frontális elektróda klaszter (C4, C1 és C14) felett korreláltak szignifikánsan az ITC-vel a delta frekvenciatartományban (p : 0,0007, SD: 0,00026). A C4 elektróda a dorsolateralis prefrontális kéreg felett helyezkedik el.



8.ábra A pareticus, bal kézzel történt mutatóujj billentések ITC és a NHPT értékeinek korrelációja. Az ITC negatívan ($p < 0,05$) korrelál az NHPT időértékeivel, és így pozitívan az NHPT végrehajtási sebességével, a. első mérés, b. második mérés

Következtetések

Az EEG irodalomban a motoros kivitelezést vizsgáló tanulmányok között hasonlóan műtermékmentesített, nagyfelbontású, az egész 128 csatornás elektródateret feldolgozó tanulmány vizsgálataink előtt nem született.

- Öregedés folyamán újdonságként delta-théta ITC elemzésünkben megerősítettük az fMRI adatokat, melyek szerint az idősokban a kivitelező motoros hálózat területe megnövekszik.
- Idősokban a funkcionális konnektivitási hálózat globális és lokális hatékonysága, csomópontterőssége szignifikánsan magasabb lett.

- Idősebb alanyoknál mindkét oldali billentésnél a szignifikáns alfa ERD növekedés a frontális középvonali területek (SMA régió) felett új megfigyelés.
- A mindkét oldali billentésnél észlelt ipsilateralis parietalis béta ERD növekedés is új megfigyelés.
- Motoros stroke gyógyulása után ép oldali billentésnél a delta oszcillációk frontális középvonali, supplementer motoros terület feletti változásának észlelése új megfigyelés.
- Gyógyulás során a finom kézmozgások sebessége delta frekvencián korrelált a dorsolateralis prefrontalis kéreg feletti aktivitással, az irodalomban hasonló megfigyelést nem találtunk.

A 128-csatornás EEG magas időbeli és a hagyományos 10-20-as rendszerhez képest jobb térbeli felbontása lehetővé teszi a stroke gyógyulása, illetve az idősödés során a mozgásfüggő kortikális oszcillációk átszerveződésének monitorozását. Öregedés folyamán a megnövekedett területű ITC és a funkcionális konnektivitási elemzés megerősítette, hogy idős alanyokban a motoros végrehajtásnál az aktivált agykérgi területek kiterjedtebb hálózata vesz részt. Az időseknél észlelt théta, alfa és béta teljesítményeltérések segíthetnek a változó hálózati funkciók, mechanizmusok jobb megértésében. Mind az öregedés, mind a stroke utáni gyógyulás folyamán a frontális középvonali területek (SMA) felett szignifikáns eltéréseket észleltünk, ez mindkét esetben jelentős, valószínűleg támogatói funkciót ellátó szerepre utal a hálózati átszerveződésen belül. Vizsgálataink alapján a stroke rehabilitáció során valószínűsíthető a delta-théta frekvenciasávok szinkronizált oszcillációinak szabályzó szerepe a motoros területek neuronális hálózatain belüli információáramlásban és a mozgás újjászerveződésében. Emellett a dorsolateralis prefrontalis kéreg kiemelt szerepét is megerősítettük a gyógyulás során az akaratlagos mozgások kivitelezésében.

Delta és théta frekvenciákon az ITC hasznos mérőszámnak bizonyult az agyi motoros átszerveződés vizsgálatára mind az öregedés, mind a stroke utáni gyógyulás folyamán. Théta, alfa és béta frekvenciákon az ERSP a korfüggő motoros kivitelezés szenzitív biomarkere, a későbbiekben az ERSP frontális középvonali vagy a parietalis területek feletti változása az idősödés bioszignáljaként is hasznosítható lehet.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Gyulai, A., Körmendi, J., Issa, M. F., Juhasz, Z., & Nagy, Z. (2023). Event-Related Spectral Perturbation, Inter Trial Coherence, and Functional Connectivity in motor execution: A comparative EEG study of old and young subjects. *Brain and Behavior*, 13(8), e3176. <https://doi.org/10.1002/brb3.3176> várható **IF:3.1**

Gyulai, A., Körmendi, J., Juhasz, Z., & Nagy, Z. (2021). Inter trial coherence of low-frequency oscillations in the course of stroke recovery. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.06.034> **IF:4.86**