

NÉZETVÁLTOZÁSOK AZ EPILEPSZIA KELETKEZÉSÉRŐL ÉS MECHANIZMUSÁRÓL. RENDSZERALAPÚ MEGKÖZELÍTÉS

HALÁSZ Péter¹, SZÚCS Anna²

¹Országos Mentális Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest



Hungarian

<https://doi.org/10.18071/isz.75.0079> | www.elitmed.hu

HOW OUR VIEW OF EPILEPTOGENESIS AND MECHANISM OF EPILEPSY CHANGES? THE SYSTEM EPILEPSIES' CONCEPT

Halász P, MD, DSc; Szűcs A, MD, med. habil

Ideggyogy Sz 2022;75(3–4):79–97.

Célkitűzés – Az epileptogenesis útjainak vizsgálata a rendszerepilepszia-konceptió mentén.

Módszerek – Irodalmi áttekintés és saját tapasztalatok alapján ismertetjük a deklaratív memóriarendszer, az alvás/ébredés és a perisylvian kommunikációs rendszer epilepsziás átalakulását, majd az epileptogenesis folyamatát bemutatjuk az agyi sérülések és a poszttraumás epilepszia modelljén is.

Eredmények – Az ismertetett rendszer-epilepsziák kialakulásában közös lépések ismerhetők fel a plaszticitás és a NREM-alvás alatti szinaptikus homeosztázis felfokozódásában, ami egyben rávilágít az alvás döntő szerepére epilepsziában.

Következtetések – Megkíséreljük körvonalazni a rendszerepilepszia-konceptiót, és az egymással összefüggő plaszticitás – alvási szinaptikus homeosztázis „kisiklása” formájában rámutatunk az epileptogenesis lehetséges közös patomechanizmusára.

Kulcsszavak: rendszer-epilepszia, interictalis epileptiform kisülések, epilepsziás kisiklás, alvásfüggő homeosztatisz szabályozás, plaszticitás, reflexepilepszia, neuronális hálózat

Aim – To examine the ways of epileptogenesis closely linked to the system epilepsies' concept.

Methods – We follow the ways of epileptic transformation in the declarative memory-system, in the sleep/arousal twin-systems, in the perisylvian neuronal network and in postinjury epilepsy, which we consider a general model of the epileptic transformation.

Results – In the presented systems, epileptogenesis shares a similar mechanism in the form of augmentation and derailment of plasticity and sleep-related synaptic homeostasis. This highlights the central role of NREM sleep in those epilepsies.

Conclusion – We try to characterize the concept of system epilepsies and suggest a shared mechanism of epileptogenesis.

Keywords: system epilepsies' concept, interictal epileptiform discharges, epileptic transformation, sleep-dependent homeostatic regulation, plasticity, reflex epilepsy, neuronal network

Levelező szerző (correspondent): Prof. HALÁSZ Péter, Országos Mentális Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet; Budapest. E-mail: halasz35@gmail.com
<https://www.orcid.org/0000-0001-6151-728X>

Érkezett: 2021. április 29. Elfogadva: 2021. augusztus 31.

Munkánkban összefoglaljuk az epilepszia iránt érdeklődő hazai neurológusok számára az epilepsziák keletkezésével, az epilepszia agyi plaszticitással, alvás-homeosztázissal és NREM-alvással való kapcsolataival összefüggő szemléletváltást, így egységes szemléleti keretbe foglaljuk a sokrétű

szindromatológiát. Az agyi funkcionális hálózatok epilepsziás átalakulására vonatkozó tudásanyagot az utóbbi években több angol nyelvű cikkben közzétettük. Most csak az építmény vázát ismertetjük. Ez természetesen tartalmaz nem teljesen kidolgozott részeket és csak sejthető összefüggéseket.

Epileptológusok egy csoportja a közelmúltban megvizsgálta az epileptogenesis közös vonásait és a prevenció lehetséges formáit; ez is jelzi, hogy a közös mechanizmus keresése élő trend¹.

A többször felmerült rendszerkoncepció²⁻⁴ lényege, hogy az epilepsziás működészavar fiziológiai rendszerek átalakulásából jön létre. Ennek alapja a neuronális működések hálózatos felfogása. Nyilvánvaló, hogy az epilepszia meghaladja az anatómiai határokat, hálózatokba szerveződik, és funkcionális kapcsolatokat követ. A generalizált epilepsziák nem elég generalizáltak, és a fokálisak nem elég fokálisak. Így a fokális/generalizált dichotómia értelmét veszti, és hálózati koncepciónak ad helyet. A kiterjedtebb és regionálisabb epilepsziák csak az érintett rendszerek funkcionális sajátágaiban különböznek (beleértve az epilepsziás jelenségek terjedési sebességét is).

Cikkünkben közös epileptogén mechanizmusra teszünk javaslatot. Úgy látjuk, hogy a különböző korai hatások működés- és fejlődésspecifikus módon, de lényegében azonos mechanizmus szerint vezethetnek a rendszerek epilepsziás átalakulásához. A sokrétű elsődleges károsodások és a közös mechanizmus nem zárják ki, sőt kiegészítik egymást.

Az epilepsziák megértése az agyműködésről kialakított mindenkori tudást tükrözi. A jelenlegi

epilepsziaosztályozás sok szempontból megérett a változtatásra, ami folyamatosan zajlik is. A bővülő tudás beépítése azonban mind több nehézségbe ütközik, és ez sokszor rontja a mindennapi alkalmazhatóságot; a változtatások csak toldozgatják-foldozgatják, de alapvetően nem alakítják át a rendszert. A Nemzetközi Epilepszia Liga most tett egy nagy lépést, és több panelt kialakítva átszerkesztette az epilepsziák osztályozását több, főleg életkori vonatkozásban (ILAE javaslat).

Közvetlen előzmények az epilepsziakutatásban

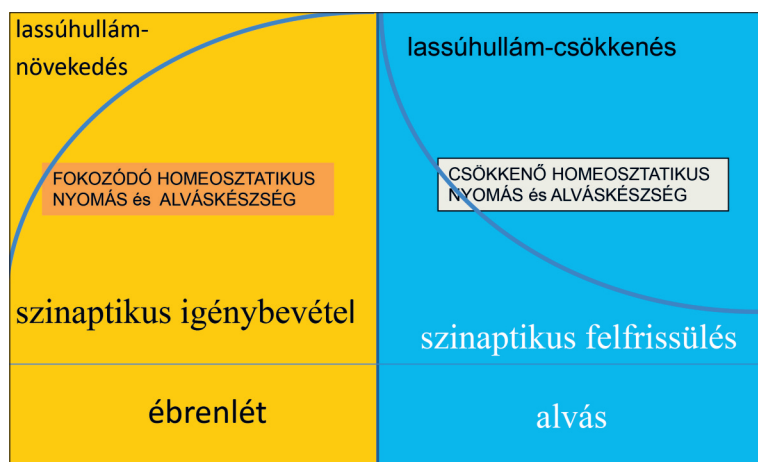
Az epilepsziák ismert neuralis rendszerek eltorzult változatai. *Beenhakker* és *Huguenard* szemléletes hasonlatában az epilepszia géprablóként „eltéríti” az érintett rendszer működését⁵.

Emellett szól, hogy az epilepsziás rohamtünetek egy-egy normálfunkció felnagyított variánsának, „karikatúrájának” vagy – ritkán – bénulásának felelnek meg, és az adott neuronális hálózatban zajlanak. Az epilepszia gyakran az agyfejlődés kiemelt jelentőségű korszakaiban, és a plasztikus folyamatok struktúráiban (hippocampus, corticothalamicus rendszer, perisylvian kommunikációs rendszer) alakul ki. Sokszor kimutatható a második betegség jel-

RÖVIDÍTÉSEK

ADNFLE: autoszomális domináns nocturnalis frontális lebeny epilepszia
 ADHD: attention deficit hyperactivity syndrome (figyelemhiányos hiperaktivitás zavar)
 ADSHE: autoszomális domináns éjszakai hiper-motor-epilepszia
 BOLD: blood oxygenation level dependent (vér-oxigenizáció-függő)
 CA: a hippocampus piramissejtrétegeit a CA (cornu ammonis) 1,2,3 szektoraira bontjuk
 CAP: cyclic alternating pattern (ciklikusan visszatérő minta, a NREM-alvás mikrostrukturális EEG-jellemzője)
 DMN: default mode network (az agy nyugalmi állapotában, funkcionális MRI-vel detektálható hálózat)
 DOA: disorders of arousal (ébredési zavarok, korábban ébredési parasomniák)
 DTI: diffúziós tensor imaging
 EAS: epilepszia-afázia spektrum
 EEG: elektroencefalográfia
 ESES: elektromos status epilepticus alvásban

fMRI: funkcionális MRI
 IED: interictalis epileptiform kisülés
 HS: hippocampalis sclerosis
 JME: juvenilis myoclonusos epilepszia
 LKS: Landau-Kleffner-szindróma
 MRI: magnetic resonance imaging
 MTLE: medialis temporalis epilepszia/mezotemporalis epilepszia
 nAChR: nikotinszerű acetilkolin-receptor
 RE: nucleus reticularis thalami
 PN: perisylvian nyelvi hálózat
 PS: Panaiyotopoulos-szindróma
 RE: rolandikus epilepszia: gyermekkori epilepszia centrotemporalis spike-okkal
 REM-alvás: alvás gyors szemmozgásokkal (álomfázis)
 SW: tüske-hullám minta
 SPW-R: sharp wave-ripple (meredek hullám-fodor) komplex
 NFLE: éjszakai frontális epilepszia
 SHE: alvásfüggő hipermotor-epilepszia
 SPECT: single photon emission computed tomography



1. ábra. Az alvási homeosztatikus nyomás, az alvásigény és a szinapszisok állapota közötti összefüggés éber állapotban és alvásban. A szinapszisok felfrissülését a NREM-alvásban kialakuló lassú hullámok szolgálják

leg: az epilepszia a korai fejlődés esetleg nem is tudott eseménye (korai kiváltó tényező) után, annak helyén vagy egy kapcsolódó régióban, hosszan tartó „érési” (átrendeződéssel járó) folyamat során jön létre, és fokozódhat is.

A plaszticitás az agy egyik legfontosabb sajátja, ami lehetővé teszi az alkalmazkodást és tanulást. Goddard⁶ hívta fel a figyelmet az emléknemok (engramok) szinaptikus ingerlésre történő felerősödése (long term potentiation) és az epilepsziás kindling (gerjesztés) közötti hasonlóságra^{7, 8}. Morrell és munkatársai⁹ kémiai vagy elektromos úton létrehozott tartós tüskézéssel ellenoldali homológ másodlagos tüskégócokat hoztak létre, amelyek később függetlenedtek, és az elsődleges fókuszt kimetszése után is fennmaradtak (tüskör-góc modell), vagyis a másodlagos corticalis terület „megtanulta az epilepsziát”. Először mutattak rá, hogy az epilepszia plasztikus változások terméke lehet, és potenciálisan progresszív folyamat, amit az ismételt interictalis kisülések létrehozhatnak és fokozhatnak^{9, 10}.

A plasztikus folyamatok fő időszaka a NREM-alvás. Agyi sérülések után vagy más okból rendellenes működés esetén homeosztatikus, helyreállító ingerlékenységfokozódás alakul ki a megmaradt neuronokban. Ezt az alvási lassú oszcilláció (fiziológias alvási homeosztázis) ellensúlyozni „próbálja”, így a lassú hullámzás (az alvási homeosztázis szubsztátuma) legkifejezettebben az alvás első ciklusaiban és a ciklusok leszálló szárain fokozódik. Ezek a lépések epilepszia kialakulásához vezethetnek^{11, 12}.

A homeosztatikus alvási folyamatok megértése megvilágítja a NREM-alvás szerepét a szinapszisok

éjszakai megújulásában (**1. ábra**). Nappal és éjszaka kiegészítik egymást. Mivel az epilepsziás tüskék is szinaptikus potenciációt okoznak¹³, epilepsziában a NREM-alvás a tanulási kapacitás csökkenésével és hosszú távon kognitív deficit kockázatával járhat. A kognitív folyamatok éjszakai szinaptikus megújulást igényelnek^{14, 15}. Az alvásdepriváció ezt megakadályozza, így növeli a homeosztatikus nyomást. Az epilepszia az az ár, amit az alvásban megújuló kognitív készségeikért fizetünk.

Míg a rohamok elektroklinikai jellemzőit nagyrészt ismerjük, több a bizonytalanság a roham közti – interictalis – EEG-jelenségek (IED-ek) körül. Ezek meredek hullámok, tüskékisülések és patológiás fodrok (>200 Hz feletti magas frekvenciás oszcilláció,

HFO). A HFO-t a közelmúltban fedezték fel, megjelenítése speciális EEG-szűrést igényel. Az interictalis EEG-jelenségek közül ez tekinthető a leghitelesebb rohamközti epilepsziamarkernek. Mivel az elsődleges epileptogén zónákban gyakrabban, felvetődött, hogy részt vesz a rohamindításban¹⁶, ami az epilepszia műtét előtti kivizsgálásában értékes eszközzé teszi¹⁷.

Az IED-ekről keveset tudunk, mert klinikai jelek nélkül, csak az EEG-ben, ráadásul főleg alvásban jelentkeznek. Az epileptogenesisben betöltött szerepüket főleg közvetett bizonyítékok támogatják. Érdekesebb az alvásjelenségekkel való szindrómaspecifikus társulások: a perisylvian epilepszia spektrumában a tüskék alvásorsózáshoz, míg az epilepsziák többségében a ciklikus alternáló mintázat (CAP) A1 szubtípusának lassú hullámjaihoz kötődnek. Nagy segítség, és új fejlemény, hogy a funkcionális képalkotókkal ábrázolhatók.

A következőkben a rendszerepilepszia-konceptiót egy sor agyi rendszer epilepsziás átalakulásában mutatjuk meg, hangsúlyozva a közös epileptogenesis lehetőségét. Az itt felsorolt rendszerek a gyermek- és felnőtt epilepsziák 70%-át teszik ki.

Az egyes rendszerekről korábbi közleményeinkben részletesen írtunk, ezeket idézzük és utalunk rájuk, most csupán az átalakulások összefoglalását adjuk.

Az itt szereplő rendszereket (deklaratív temporo-medialis és frontális, összekapcsolódó memória rendszer; alvás- és ébredérendszer, valamint a corticothalamicus rendszer; a perisylvian humán kommunikációs rendszer; a poszttraumás epilepszia, mint modell) az **1. táblázat** mutatja be.

1. táblázat. Egyes epilepsziák rendszerjellemzői

Epilepsziaszindrómák	Rendszerepilepszia-vonások
Mediotemporalis lebeny epilepszia	A deklaratív memória rendszer epilepsziája. Hajlam a bilateralizációra. A hippocampus jellemzően károsodott. A meredek hullám-fodor komplex kóros tüske-fodor kisüléssé alakul.
Absence epilepszia	A corticothalamicus hálózat, ezen belül az elalvás rendszerének epilepsziája. Trigger: elalvás
Alváshoz kapcsolódó hypermotor epilepszia	A kolinerg ébresztőrendszer epilepsziája. Az autoszomális formában (ADSHE) az Ach-receptor gén mutációja mutatható ki; az esetek többségében génmutáció nélkül is azonosak a tünetek. Trigger: arousal NREM-alvásból
Gyermekkori fokális, életkorfüggő, epilepsziás hiperexcitabilitás szindróma spektrum (rolandikus epilepszia; Panayiotopoulos-szindróma; elektromos status epilepticus NREM-alvásban – ESES és Landau–Kleffner-szindróma	A perisylvian nyelvi hálózat epilepsziája. Endofenotípus: a CTS mint alakját váltó IED. Potenciális átalakulás ESES/LKS-é, a nyelvi károsodás fokozódó kockázatával. Kevés roham, sok tüske alvásban Trigger?
Juvenil myoclonus epilepszia (JME), motoros hiperexcitabilitás, frontális hiperkonnektivitás	A corticothalamicus és szenzomotoros rendszer epilepsziája, fokozott fotoszenzitivitással, a motoros görcsküszöb csökkenésével és frontális hiperkonnektivitással. Multiszisztémás rendszer-epilepszia Trigger: ritmikus fény és kognitív input lehet
Occipitalis epilepsziák	A vizuális rendszer epilepsziái, a posterior corticothalamicus rendszer potenciális bevontságával Trigger: ritmikus fény
Parietalis epilepsziák	A téri tájékozódási rendszer epilepsziája
Olvasási epilepszia	A nyelvi rendszer epilepsziája (átfed a JME-vel) Trigger: olvasás, számolás

Dőlt betűvel kiemelve: feltételezett rendszer-epilepsziák

A deklaratív memóriarendszer és a mediotemporalis epilepszia (MTLE)¹⁸⁻²¹**A TEMPOROFRONTÁLIS DEKLARATÍV MEMÓRIARENDSZER**

A több lépéses – kódolás, rögzítés és előhívás – memóriefolyamat ismerete szilárd alapot nyújt a memóriaszerveződés és az MTLE-ben kialakuló memóriakárosodás megértéséhez^{22, 23}.

Az éberség alatt beáramló információ áthalad az entorhinalis kérgen, és eléri a hippocampust, ahol szelektált adatok memórianyomok (engramok) formájában kódolásra kerülnek, majd alvás alatt rögzülnek (konszolidálódnak) a frontális neocortexben. Eközben az engramok elvesztik sajátos tulajdonságaikat, „átlagolódnak”, és csak a lényegük tárolódik^{24, 25}.

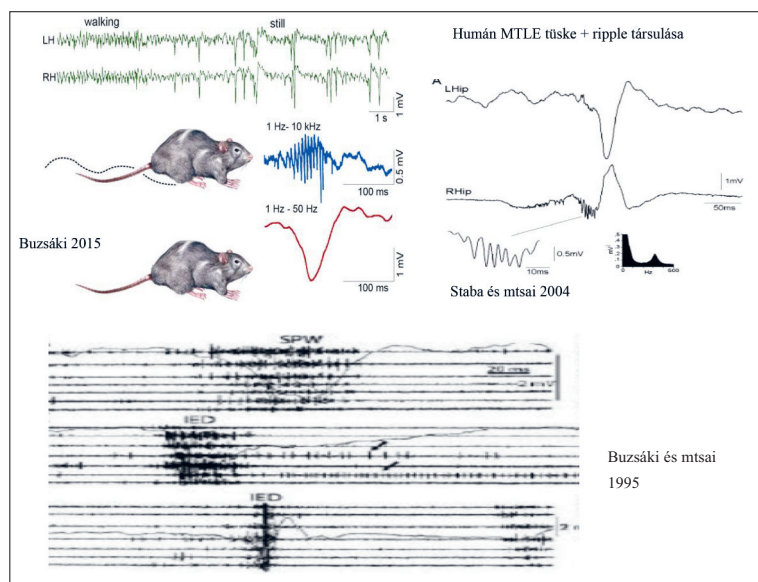
A tanulás sikeresebb, ha 16 órán belül NREM-alvás követi, és az alvás után tanultak is jobban megmaradnak^{26, 27}. A folyamat kulcseleme a hippocampalis meredek hullámfodor (SPW-R) (2. ábra)^{28, 29}. A memória rögzítése nyugalomban és NREM-alvás alatt történik, amikor az ingerszegénység és a passzivitás lehetővé teszi az informá-

ciófeldolgozást. Ilyenkor aktiválódnak az SPW-R-ek azon szinapszisok újraaktiválódása révén, amelyekben az emlékenyom éberségben kódolásra került³⁰.

Az SPW-R szerepét bizonyítja, hogy „kivágása” a memóriarögzítés megszűnéséhez vezetett patkányban³¹. Emberben az SPW-R-ek számának tanulás utáni növekedése támogató adat.

Az SPW-R csak mennyiségi jellemzőkben különbözik az epilepsziás patológiás tüske-fodor-komplextől (2. ábra)²⁴. A normál- és kóros variáns hasonlósága érthetővé teszi az epilepszia közelségét; a kisiklás plasztikus agyi folyamatok során mindig megtörténhet. Az SPW-R az emlésgy leg-szinkronabb fiziológiás eseménye, amit az excitáció jelentős növekedése jellemez. Ám e szinkronitáért nagy árat fizetünk, mert az SPW-R-t a hippocampalis körök legkisebb zavara is epilepsziássá teheti. Ezért a hippocampus az agy legegileptogénebb struktúrája. Az SPW szinkronitásvékedés révén epilepsziás tüskévé, a fodor pedig kórossá (200 Hz felett) alakulhat³⁰.

Az epileptogenesis ismert útja az elülső limbicus struktúrák, főként a hippocampus CA (cornu



2. ábra. Balra fent: patkány hippocampalis EEG (zöld): éber, mozgó állapotban (waking) theta aktivitás, nyugalomban és NREM-alvásban (still) meredek hullám-fodor. Kinagyítva a gyors és meredek komponens. Jobbra fent humán temporalis tüskék fodrokkal (bal és jobb hippocampus-fodrok teljesítményspektruma kinagyítva (fekete inzert). Balra lent: unit-kisülések és mezőpotenciálok (vékony vonal). Az érzékenyített (fimbrialaesio) patkány-hippocampusban csak mennyiségi különbségek vannak az interictalis epileptiform potenciálok (IED) és a sharp-wave-ripple (SPW-R) között: az SPW-R tartama hosszabb, mezőpotenciáljaik kevésbé élesek és szinkronizáltak, mint az interictalis tüskék. Az egyes csatornák különböző elvezetésekét reprezentálnak a hippocampus axisa mentén

ammonis) 3. szektorának korai károsodása, ami hippocampalis sclerosishoz vezet szinaptikus reorganizációval és a moharostok sarjadásával (sprouting). Az átalakulás rejtetten, évekig zajlik, mielőtt rohamokhoz vezet. Ezt kimetszett humán szövetmintákon és állatmodelleken tanulmányozták³² (elektromos ingerlés, kindling vagy kémiai hatások: kainsav, pilocarpin).

Számos vizsgálat alátámasztja az IED szerepét az MTLE memóriazavarainak kialakításában^{33–35}. A károsodott hippocampus tüskézését sokáig nem látták, mert a skalp-EEG számára rejtve maradt, csak foramen ovale-, és invazív elektródák mutatták meg^{35, 36}. Az irodalom főként nem MTLE-betegek éberség alatti IED-jeinek kognitív hatásaival foglalkozott, míg az alvás alatti IED-del MTLE-ben alig.

Az SPW-R-ek epilepsziás átalakulására bizonyítékokat találtak patkány kindling modellben és emberben is, egyben azt is kimutatták, hogy az interictalis tüskék, az SPW-R-ek értéktelen utánzataiként, gátolják a memóriarögzítés folyamatát^{30, 37}. Így az epilepsziásan átalakult hippocampus nemcsak laesiók természete, hanem állandó epilepsziás

kisülései révén is károsíthatja a memóriát.

A HIPPOCAMPUS ÉS A CORTICOTHALAMICUS RENDSZER (ORSÓK, LASSÚ HULLÁMOK ÉS FODROK) EGYÜTTMŰKÖDNEK A MEMÓRIAFOLYAMATBAN

A hipocampo-corticalis párbeszéd mellett a thalamocorticalis oszcillációk – az orsózás és az alvás alatti lassú hullámok – is hozzájárulnak a memóriafolyamathoz^{38, 39}. A hippocampalis alvási orsók és az interictalis tüskézés között negatív korrelációt találtak⁴⁰, arra következtetve, hogy az orsók tüskékké alakulnak, ahogy ezt genetikusan *Gloor*⁴¹ feltételezte.

Az alvási orsók tanulás közben fodrokkal társulnak³⁵, és az 1 Hz körüli lassú hullámok up-state-jei „beburkolják” őket. Ez az összehangolt hármas oszcilláció – orsó-fodor-lassú hullám – az agykérget fogadóképessé teszi a plasztikus változásokra, egyben karmesterként vezényli a hipocampo-corticalis párbeszédet⁴². A tanulás utáni N2 alvásban emelkedő alvás-orsó-sűrűség és -tartam, illetve ennek az alvás utáni teljesítménnyel való korre-

lációja bizonyítja az orsózás tanulásban betöltött szerepét^{42–45}.

AZ MTLE MEGVÁLTOZTATJA A HIPPOCAMPUS-NEOCORTICALIS MEMÓRIAFOLYAMATOT

A hippocampus elsődleges vagy másodlagos (szomszédos vagy távolabbi összeköttetésben álló struktúrák hatására) epileptogán károsodást szenved, ez önmagában is károsítja a memóriafunkciót már a bevézés szintjén is. Ugyanakkor az SPW-R átalakulásából létrejövő tüskék és patológiás fodrok valós információ helyett értelmetlen üzeneteket közvetítenek a hippocampo-frontális összeköttetésben.

JÓL ISMERT ÉS ALIG ISMERT MEMÓRIAZAVAROK MTLE-BEN

Az ötvenes években temporális epilepsziás betegek kétoldali hippocampus-reszekciója tragikus teljes rövid távú memóriavesztést okozott⁴⁶, megvilágítva ezzel a hippocampus alapvető memóriafunkcióját. Kítűnt, hogy az MTLE maga, és memóriakárosító

hatása is az oldalspecifikus memóriarendszerekhez, főként a hippocampusra köthető.

Emberben a domináns oldal epilepsziája a verbális memória, míg a nem dominánsé, kevésbé egyértelműen, a téri-vizuális memória károsodását okozza. Ez a szabály atípusos féltekei lateralizáció esetén módosulhat. A memóriavesztés mértéke függ a hippocampus károsodásától, a betegség életkori kezdetétől, kétoldaliságától és súlyosságától, a generalizált tónusos-clonusos rohamok számától, a rezervkapacitástól és az antiepileptikus kezeléstől.

A 19. században *Jackson* ismerte fel MTLE-betegek pszichés vagy intellektuális aurajelenségét, amit dreamy state-nek is hívott. A páciens élénk, főként vizuális hallucinációkat él át, közben a valóságot is érzékeli. Ezt az állapotot Jackson az uncus gyri hippocampusra kötötte híres temporalis epilepsziás betege, Z. agypatológiai feldolgozása alapján: kis lágyulás az uncusban⁴⁷. *Penfield*, az epilepsziasebész „nagy öregje”, műtét közben memóriatöréseket váltott ki a feltárt temporalis kéreg ingerlésével⁴⁸, majd évtizedekkel később *Bancaud* és munkatársai sztereotaxiás epilepsziaműtétek során corticalis ingerléssel déja vu-t váltottak ki, ami az uncus messze meghaladó, az amygdalát, hippocampust és a temporalis kéregt is bevonó hálózatot aktivált⁴⁹. Ez az adat a gócos megközelítés hálózati szemléletbe fordulásának szép példája.

A memóriavesztés több összefüggő tényező – strukturális károsodás (HS, atrófiák és konnektivitásváltozások), az epilepszia hatása, antiepileptikumok – következménye. A közelmúltig csak keresztmetszeti adataink voltak, mára lehetségessé vált az egyes paraméterek hosszmetzeti követése⁵⁰.

Az MTLE-tünetek memória szempontú elemzése is további összefüggéseket tárhat fel. A memóriakárosodás szerepe kézenfekvő az úgynevezett pure amnesic seizures esetében, de más MTLE kishamok tudatzavara is összefügg a memóriarendszerrel; az ictalis kontaktuszavart a roham okozta átmeneti memóriakiesés hozhatja létre a saját és környezet felismerését megakadályozva.

A deklaratív memóriarendszer epilepsziás torzulására MTLE-ben több érv utal:

1. A rendszer kulcsstruktúrája, a hippocampus, MTLE-ben elsődlegesen vagy az epilepszia következtében másodlagosan károsodik, benne szinaptikus/neuronális átalakulás zajlik.

2. Az MTLE-ben kialakuló tüske-patológiás fodor-komplex, ami a memóriefunkciót betöltő hippocampus SPW-R torz, epilepsziás változata, nem képes memóriefunkciót betölteni.

3. A rendszer a tüskéket engramokként kezeli, holott azok nem hordoznak valós memóriatartalmat, de kimerítik a memóriakapacitást.

4. A temporalis tüskézés gátolja az alvási orsózást, ami a memóriarögzítést más oldalról zavarja.

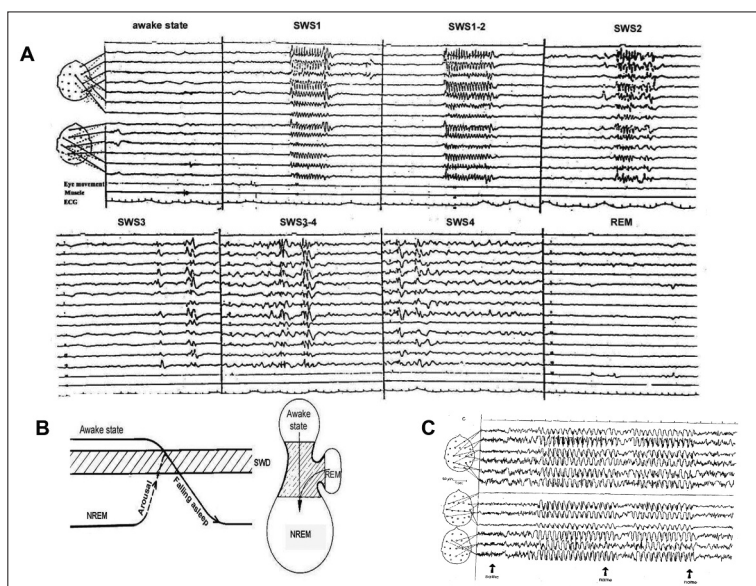
5. Klinikai tapasztalat az MTLE memória tüneteivel kapcsolatban, hogy a deklaratív memória a betegek legalább 25%-ánál tartósan csökken⁵⁰. (Még sok a vizsgálandó az MTLE-rohamok elektroklinikai korrelációit illetően, intracranialis elektrodák bevonásával. Több hosszmetzeti memóriavizsgálatra és alvás-EEG-re lenne szükség a spike-ok memóriára gyakorolt hatásainak megértéséhez.)

Az IED-ek SPW-R „származása” támogatja az MTLE kialakulásának plaszticitással való kapcsolatát, míg a tüskézés alvásbeli megoszlása – legtöbbször a lassú hullámú alvás elején – az alvás-homeosztázis szerepére utal.

Az absence epilepszia a NREM-elalvás epilepsziája. Progresszió juvenilis myoclonosus epilepszia (JME) felé?^{51, 52}

A plaszticitás egyik fontos színtere a corticothalamicus rendszer. A nappali kognitív tevékenység szinaptikus potenciációt (telítődést) okoz, a szinaptikus kapacitás csökken, ezt a fokozódó alvásnyomás (álmoság) jelzi. A szinaptikus telítődést a homeosztatisz szabályozás tömeges, NREM-alvás alatti lassú hullámokkal rendezi (**1. ábra**). A homeosztatisz nyomás az éjszakai alvásban a lassú hullámokkal együtt lecseng, és reggelre kognitív kapacitásunk ismét visszaáll. A homeosztatisz nyomás elalváskor és az alvásciklusok leszálló szarain a legmagasabb.

Az absence-ok az elalvás során, a magas homeosztatisz nyomás időszakában alakulnak ki, ezek a felületes N2 alvás, az éberség és a NREM határzónái, a REM-NREM átmenetek. A teljes éberségnek és a REM alvásnak gátló hatása van^{53, 54} (**3. ábra**). Az absence-ok elalvás alatti megjelenése – tudatzavar a már félig alvó betegben – nehezen bizonyítható, de támpontot ad az ictalis tüske-hullám paroxysmusok elektromorfológiai megfigyelése, mivel ezek különösen szabályosak és szinkronbilaterálisak. A másik módszert az első szerző a kandidátusi disszertációját megalapozó vizsgálatokban alkalmazta⁵⁴. Fél-egy évig követett, generalizált 3 Hz tüske-hullám mintát hordozó betegeknél poligráfias módszerrel kimutatta az elalváskor kialakuló absence-ok rejtett klinikai tüneteit. Így 59-ből 27 betegnél talált a szabályos elalvási tüske-hullám sorozatokhoz társuló oculoclonust és elektrodermiás reakciót, illetve szívritmusváltozást. Az elalvási perióduson kívül sohasem fordult elő absence. Elalváskor a nucleus reticularis thalami (nRE) több más thalamusmaggal együtt tónusos



3. ábra. A generalizált tüske-hullám minta és az éberségi szintek. **A:** Az ictalis és interictalis tüske-hullám minta eloszlása az alvófázisok mentén. Jól látható, hogy az absence-nak megfelelő szabályos 3 Hz tüske-hullám sorozatok csak az elalvásban, az SWS2-ig jelentkeznek. REM-ben nincsenek tüske-hullám absence-ok. Az ábra egy típusos absence epilepsziás betegben mutatja az eloszlást, de ezeket az észleléseket statisztikai vizsgálatok is megerősítették. **B:** Alvásba merülve és a mélyebb alvásból ébredve szabályos 3 Hz tüske-hullám paroxysmusok jelentkeznek a kritikus (ferdén csíkos zóna), elalvásnak megfelelő (somonolentiától SWS 1–2) éberségi szinteken. **C:** Barbiturátalvásból ébredve a labilis alvás-ébrenlét zónában számos absence keletkezhet, amelyeket a néven szólítás deszinkronizál, és újabb elalvás után, ugyanaz a néven szólítás a megfelelő éberségi szintre emelve, ismét absence-ot vált ki (Halász 1971⁵⁴)

Awake state: éber állapot; Falling asleep: elalvás; SWS: lassú hullámú alvás.

munkamódról burst-firing-ra vált, ekkor alvászorsókat képez. A nRE GABA-erg sejtjei egymást gátolják, a gátlás mértéke határozza meg a thalamicus relay sejteken érvényesülő kimeneti gátlás erejét. Ha genetikai hiba miatt a kimenő gátlás túl erős, a burst firing mód tüske-hullám mintává alakulhat, és absence-ok keletkezhetnek. Az átalakulás frontális gócból is elindítható⁵⁵. A corticothalamic rendszer epilepsziás átalakulása hiperexcitabilitáshoz és a homeosztatikus nyomás fokozódásához vezet, absence-ok jöhetnek létre. Ez egybevág a genetikusan generalizált epilepsziás betegek elalvás közben észlelt fokozott corticothalamicus konnektivitásával⁵⁶. Valószínű tehát, hogy az alvást és ezen belül az elalvást szabályozó corticothalamicus hálózat neuronális összeköttetésrendszere adja meg a tüske-hullám minta kialakulásának a lehetőségét. Nem egyszerűen az orsók alakulnak tüske-hullámokká, hanem a genetikusan eredetű, kórosan fokozott nRE output vezet a tüske-hullámok és absence-ok kiala-

kulásához. Az ismert reflexroham-triggererek egy epilepsziásan facilitált rendszer speciális stimulusai. Absence-ok esetében a NREM-alvást beindító corticothalamicus rendszer van epilepsziásan facilitált állapotban, ezért a rendszer működéséhez kötött elalvás-folyamat rohamot generál, vagyis a corticothalamicus rendszer epilepsziás facilitációja egy kiterjesztett reflexepilepszia-elképzelés alapján⁵² reflexes triggerre válik. Az alvásdepriváció rohamaktiváló hatása valószínűleg a homeosztatikus nyomás növelésén keresztül érvényesül⁵⁷.

Az absence epilepsziát életkorfüggő zavarnak tartják, ami a serdülőkorban lecseng (talán a lassú hullámú alvás pubertáskori csökkenése miatt), mégis csak a betegek fele válik rohammentessé, 15–18%-ukban JME alakulhat ki^{58, 59}. A JME is a corticothalamicus rendszer epilepsziája⁶⁰, de hálózata kiterjedtebb, és az epilepsziás ingerlékenység nagyobb fokú, már irreverzibilis. Így gyakoribbak a generalizált tónusos-clonusos rohamok. A jellemző reflexes fotoszenzitivitás a látórendszer érintettségére, a konnektivitásváltozások és magatartászavarok pedig frontális bevonódásra utalnak. Legfeltűnőbb a motoros excitabilitásnövekedés reggeli myoclonusokkal, amit a transcranialis mágneses stimuláció küszöbének homeosztatikus nyomásingadozásait követő csökkenése is tükröz^{4, 61–64}.

Feltételezzük, hogy az absence epilepszia a NREM elalvásrendszer epilepsziája, az ébresztő rendszer epilepsziájának ellenpárja. Kérdés, hogy a felszálló reticularis ébresztő rendszer thalamicus végének tekintett nucleus ventromedialis thalami része-e a kolinerg ébresztő rendszernek. Ha igen, akkor egyetlen, reciprok elalvás/ébredés rendszer ellentétes állapotainak váltakozásairól van szó⁶⁵, de az is lehet, hogy speciális, külön rendszerek ellentétes működése hozza létre az elalvást és az ébredést^{66, 67}.

Az ébredési zavarok (DOA) és a frontális ébresztőrendszer epilepsziája (SHE)⁶⁸

Az acetilkolinnak (Ach) fontos szerepe van a frontális kéreg ébresztésében⁶⁹. A thalamust és a kérget

gazdag kolinerg rostozat hálózza be, ébredést, kérgi arousalt és éberséget létrehozva és fenntartva.

NREM ÉBREDÉSI RENDELLENESÉGEK (DOA, AROUSAL PARASOMNIÁK)

A DOA-epizódok a NREM-alvásból való részleges ébredéseknek felelnek meg. Gyermekkorban gyakoribbak, de előfordulnak felnőttkorban is⁷⁰, és családi halmozódást mutatnak. A felnőttkori esetekben gyakoribbak a veszélyes, erőszakos megnyilvánulások. A csoport átfedő tagjai a zavart ébredés, az alvajárás (somnambulismus), az alvási terror (night terror) és újabban az alva evés. Ezeket nem tekintjük külön entitásoknak, hanem a közös ébredési zavar spektrum megjelenési formáinak. Legtöbbször mély NREM-alvás – a legtöbb lassú hullám – időszakaiban, az első–második alvásciklus mélye és a felszálló szár fordulópontján jelennek meg. Az alvásteror pánikszerű motoros/vegetatív felriadásnak felel meg magas pulzusszámmal, erőltetett légzéssel, részleges tudattal⁷¹. Mivel a részben alvó agy nem fogja fel a valós helyzetet, míg a heves vegetatív izgalom veszélyt jelez, a páciens tárgy nélküli fenyegetettséget él át, viselkedése ezt tükrözi, heves túlmozgásai jelentkezhetnek. Később nem, vagy csak részben emlékszik. Olyan, mintha egy másik világba zárva élné át a fenyegetettséget, míg a való világgal való kapcsolata megszakad.

A DOA EPILEPSZIÁS PÁRJA: AZ ALVÁSFÜGGŐ PREFRONTÁLIS EPILEPSZIA (SLEEP RELATED HYPERMOTOR EPILEPSY, SHE)

Az éjszakai frontális rohamokkal járó epilepszia felfogása fokozatosan változik. Első neve – nocturnal paroxysmal dystonia – az alvásfüggő mozgászavar kategóriájába sorolta⁷². Az „idiopathic nocturnal frontal lobe epilepsy” (NFLE) név az epilepsziák közé helyezte⁷³, legutóbb pedig egy konszenzuskonferencia a ‘sleep related hypermotor epilepsy’ (SHE) elnevezés alatt minden alvásfüggő, hypermotor rohammal járó epilepsziát etiológiától függetlenül ide sorolt⁷⁴. A legtöbb SHE etiológiája ismeretlen. Egy kis csoport, az autoszomális domináns nocturnal frontális lebeny epilepszia (ADNFLE, újabban ADSHE) a nikotinerg acetilkolin-receptor (nAChR) gén alegységek mutációján alapul⁷⁵. A mutáns receptor érzékenyíti a kérget az ébresztő ingerekre, ezzel lehetővé teszi a rendellenes frontális arousalt⁷⁶. A DOA-epizódok disszociált ébredési reakciónak felelnek meg, az SHE rohamai epilepsziásan felfokozott ébredésvariánsoknak felelhetnek meg⁷⁷.

Az EEG-jelenségek alapján az SHE kategórián belül, összevonásukat kétségesse téve, élesen különválnak két csoport: nem laesiós betegek igen ritka

interictalis kisülésekkel (csak a betegek felénél láthatók), illetve tüneti formák – különösen a corticális dysplasiák – gazdag interictalis epilepsziás aktivitással.

DOA-BAN ÉS SHE-BEN IS A KÓROS ÉBREDÉS TÜNETEI JELENNEK MEG

*Derry és munkatársai*⁷⁷ video-EEG-monitorozás alapján 63 SHE-roham tüneteit hasonlították össze 57 DOA-epizóddal. Három alapvető, többnyire kombináltan megjelenő típust találtak. 1. Egyszerű ébredési viselkedés (92%): szemnyitás, fejemelés, tekintés. 2. Nyugodt mozgások (72%): felülés, rakosgatás, tájékozódás. Kifejezéstelen vagy meglepett arc, összefüggő beszédzavarok. 3. Izgatott magatartás (51%): félelem, szorongás jelei, felülés, felállás, sikoltás, csapkodás. A korlátozás néha agresszivitást váltott ki.

A DOA-epizódok 3/4-e ébredéssel indult, és 2/3-uk támadó vagy erőszakos magatartással járt. Ébredési viselkedés előzte meg a SHE-rohamok felét is, a rohamok másik fele és a DOA-epizódok 1/4-e hirtelen tört fel. A tachycardia mindig jellemző volt. A DOA-epizódok több mint 1/3-át, a rohamok kevesebb mint 1/10-ét indította külső inger. SHE-ben környezeti kölcsönhatások csak a rohamok 11%-ában jöttek létre, és a koherens beszéd is ritka volt. A DOA-epizódok 1/4-e éberségben fejeződött be, míg a rohamok 88%-a felébresztette a betegeket.

Összefoglalva, a DOA- és SHE-tünetek meglepően hasonlóak voltak, a DOA-epizódok kialakulásához „erősebb” ébredésre volt szükség. A 3. típust SHE-ben hypermotor rohamnak, DOA-ban alvási terrornak hívjuk.

A DOA-T ÉS SHE-T KÖZÖS ALVÁSPATOLÓGIA ÉS CSALÁDI ÁTFEDÉSEK KÖTIK ÖSSZE

Mind a SHE-rohamok, mind a DOA-epizódok alvás alatti mikro- és makroébredésekhez kapcsolódnak. Úgy tűnik, a mikroébredések rohamokat válthatnak ki, így éjszakánként számos – akár 50-60 – roham, de csak 1-2 DOA-epizód alakul ki. Ez is a rohamok könnyebb kiválthatóságára, nagyobb fokú, ébredéssel kapcsolatos túlérzékenységre utal. A tünetek az első, néha a második alvásciklusban jelennek meg, az éjszaka előrehaladtával ritkulnak, ami viszont a homeosztatikus lassú hullámok részvételét világítja meg. Mindkét csoportban feltűnő a családi és egyéni halmozódás, egyes gyermekkorú DOA-kat az életkor előrehaladtával SHE váltotta fel.

A SHE-ben leírt számos genetikai hiba közül a legismertebb a nikotinszerű acetilkolin-receptor génmutációja⁷⁸. Autoszomális domináns öröklés-

menetet találtak: ADSHE. Az örökletes és cryptogen formák klinikailag nem különböznek. Az alvászárás első genetikai lokuszát és autoszomális domináns öröklésmentét csökkent penetranciával egyetlen családban, a 20q12-q13.12 kromoszómán azonosították⁷⁹.

Az egy időben, együttesen kialakuló, eltérő éberségi szintek elektromos és magatartási jelekkel igazolt megjelenése arra utal, hogy a DOA-jelenségek kóros alvásdisszociációnak felelnek meg⁸⁰⁻⁸², és feltételezzük, hogy a SHE-rohamok is disszociált ébredések epilepsziásan felfokozott variánsai. Így az arousal-készség mindkét csoportban magas, míg a rohamok és epizódok a lassú hullámok dominanciája, vagyis a magas homeosztatisz nyomás idején alakulnak ki. Mindez arra utal, hogy ADSHE hátterében az ébresztő rendszer – a felszálló reticularis és thalamocorticalis rendszer – epilepsziás torzulása áll, amit az ébresztő ingerekre érzékenyítő génmutációk tesznek lehetővé. Vagyis az SHE az ébresztő rendszer epilepsziája.

Az ébresztő rendszer hiperaktivitását támasztja alá, hogy emelkedett CAP-rátát – alvásinstabilitást – találtak mindkét csoportban, SHE-ben nagyobb mértékben⁸³, míg a DOA-epizódok előtt megjelenő, régóta ismert „hiperszinkron delta” lassúhullám-aktivitásfokozódást jelez⁸⁴. A fokozott arousal és a lassúhullám-aktivitás egyidejű jelenlétének két következménye van: 1. Az epizódok alatt teljes ébredés nem, csak disszociált (részleges) ébredés alakulhat ki. 2. Az epilepsziás átalakulás fokozott izgalomnak (genetikus túlérzékenység az ébresztő ingerekre) és a homeosztatisz nyomást képviselő lassú hullámzás félresiklásának felel meg. A DOA- és az SHE-ébredésekhez kapcsolódik, de viseli a NREM-alvás jezeit is.

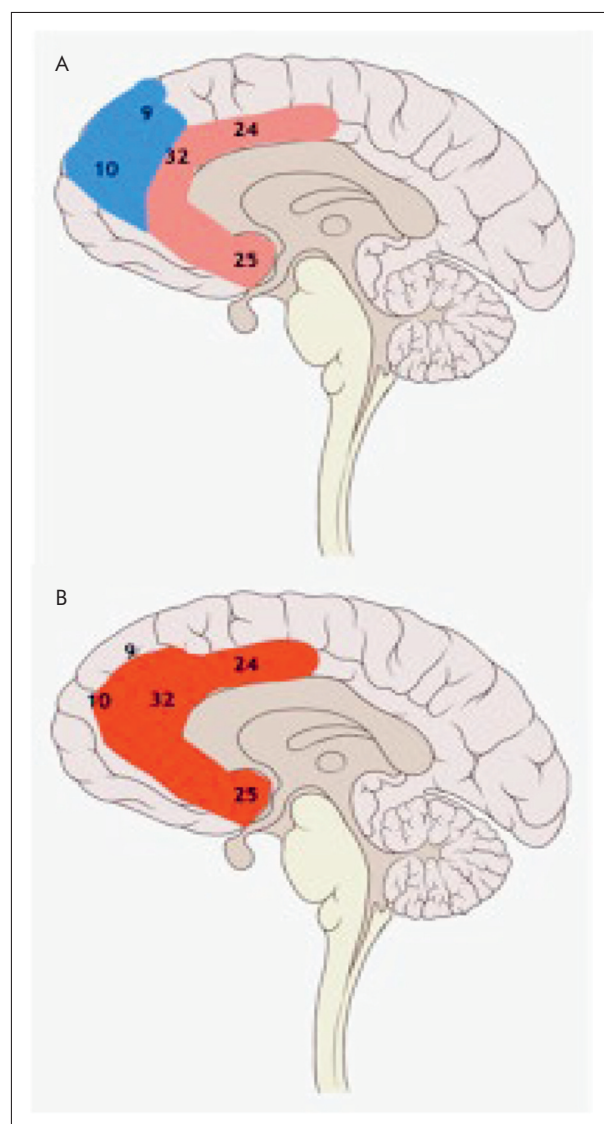
A DOA ÉS SHE ÁTFEDŐ AGYI TERÜLETEKEN ZAJLIK

SPECT és elektrofiziológiai vizsgálatok alapján az alvásdisszociáció⁸⁰⁻⁸² állandó mintázatot követ DOA-ban: a cingularis kéreg éber, a frontodorsalis kéreg alszik. A hypermotor rohamok sikeres műtéti kezelése során azonosított rohamindító zónák is ide kötődnek: az is alátámasztja közeli rokonságukat, hogy az elülső cingulumban és a prefrontomedialis kéregben⁸⁵⁻⁸⁹ vannak (4. ábra).

Következtetések

Az ébredési zavaroknak két nagyon hasonló változata van, a nem epilepsziás (DOA) és az epilepsziás (SHE).

Az absence epilepsziát és a SHE-t az antagonis-



4. ábra. Sémás ábra a disszociált agyi mezőkről DOA-esemény alatt (A) és a sikeresen műtött SHE hypermotor rohamindító zónáiról (B). Kék: alvásnak megfelelő EEG frontodorsalisán, piros: ébredésnek megfelelő EEG-mezők cingularisan. Megfigyelhető, hogy a piros (aktivációnak megfelelő) mezők átfedik egymást az elülső cingularis területen mind DOA-ban, mind a hypermotor SHE-rohamokban (Halász és mtsai 2021)

ta thalamo-frontális alvásébresztő hálózatok epilepsziáinak véljük. Absence epilepsziában genetikai hiba folytán az elalváskor felépülő orsóaktivitást fokozva felerősödnek a nRE gátló folyamatai, így a nRE orsózás helyett epilepsziás tüske-hullám absence-ok képzésére vált. SHE-ben pedig az ébresztő rendszer működésfokozódását okozó génhiba fokozott excitabilitást hoz létre, a gyakori ébredési rohamok ennek következményei. A rohamok absence epilepsziában, DOA-ban és SHE-ben

egyaránt a magas homeosztatisz nyomás idején jelennek meg^{82, 83}, ami a homeosztatisz lassú hullámok szerepére utal.

Az elalvás- és ébredésrendszer epilepsziás átalakulásának felismerése a rendszerkonceptiót gazdagítja a reflexepilepszia-fogalom kiterjesztésével. Nemcsak szenzoros vagy kognitív inger, hanem egy epilepsziásan facilitált hálózat normálaktiválódása, például az elalvás vagy az ébredés is lehet reflextrigger. A járás, a futás, a tornagyakorlatok által kiváltott paroxysmalis dyskinesia⁹⁰ és a feladatspecifikus, foglalkozási dystonia – írásgörcs, zenészgörcs – eseteiben is a DOA-hoz hasonló, reflexes mechanizmust ismerhetünk fel epilepszia nélkül: a rendszer (túl-) használata mozgászavart hív elő⁹¹. Feltehető, hogy a rohamok sokkal nagyobb része „kiváltott”, mint amit az úgynevezett reflexepilepsziák – sajátos kivételként – eddig megmutattak.

A perisylvian nyelvi hálózat (PN) epilepsziái

A domináns oldali Sylvius-árok körüli régió a nyelvi funkciók hálózatát foglalja magába. Itt van a Broca- és a Wernicke-área, az őket összekötő fasciculus arcuatus és egy laterálisban futó párhuzamos pálya, ami az alsó parietalis kérgen halad át. Ennek elülső szegmentuma a Broca-áreát az alsó parietalis lebennyel, hátsó szegmentuma pedig az alsó parietalis lebenyt a Wernicke-áréával köti össze^{92–95}. A nyelvi funkciókban részt vesznek a nem domináns féltekei homológ területek is. Mivel a PN a beszédnek, írásnak, olvasásnak és számolásnak ad helyet, joggal nevezhetjük a humán kommunikáció hálózatának.

A PN az idiopathiás gyermekkori fokális epilepsziáknak ad helyet, ezek a hat év alatti epilepsziák 13%-át teszik ki. Három- és tízéves kor között indulnak, és 15-16 éves korban lecsengenek⁹⁶. Panayiotopoulos genetikusan determinált „gyermekkori rohamkészség szindrómáknak” nevezte őket⁹⁷, prototípusuk a rolandikus epilepszia (RE).

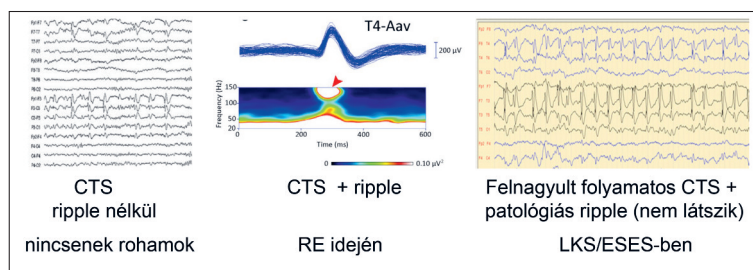
A csoport tagjai átfedő, egymásba könnyen átalakuló dinamikus spektrumot alkotnak a nyelvi deficitekkel járó enyhe és közepesen súlyos magzindrómáktól (RE és Panayiotopoulos-szindróma, PS) a tragikus kognitív veszteség kockázatát hordozó encephalopathiáig (elektromos status epilepticus alvásban; ESES és Landau-Kleffner-szindróma, LKS). Az ide

tartozó epilepsziák klinikai és elektrofiziológiai jellemzői, a képkotókkal kimutatott eltérések lokalizációja és a társuló nyelvi veszteségek a rendszerkonceptiót alátámasztva világosan jelzik a PN-hez való kötődést.

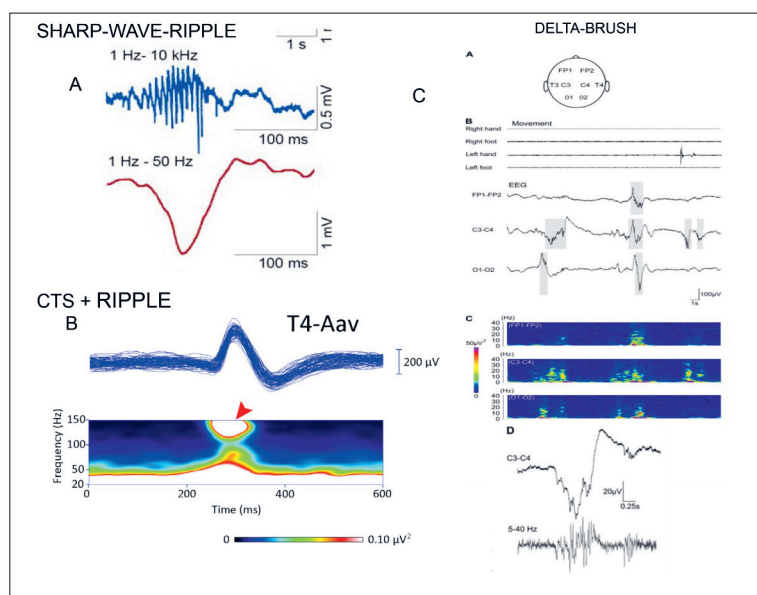
A RE rohamai a szomatoszenzoros area, a Sylvius-árok belső részén elhelyezkedő körülírt területről indulnak⁹⁸. A RE IED-jei a centroparietális tüskék (CTS), amelyek gyakran kétoldaliak és függetlenek; az életkor előrehaladtával előretolódhatnak^{99, 100}. PS-ben a CTS-ek lokalizációja változó, többszörös, jellemzően occipitalis¹⁰¹. A CTS-spike elnevezése ellenére nem tüske, hanem 88 msec meredek hullám⁹⁸. A PN-epilepsziák, az autizmuszavar^{102, 103}, valamint az ADHD^{104–106} endofenotípus, ami egészséges gyermekek 2–4%-ában is jelen van¹⁰⁷. Az epilepszia nélküli esetekben a CTS önálló kisülés, az epilepsziás magzindrómákban fodor „koronázza”; az encephalopathiás variánsokban mind a fodrok, mind a kisülések gyakorisága, szinkronitása, amplitúdója fokozódik^{108, 109} (5. ábra). Elektromorfológiaik hasonló az éretlen magzatok delta-brush formációjához, melyről feltételezik, hogy a szenzomotoros kéreg fejlődésében és szomatotópiájának kialakításában vesz részt^{110–113}. Mindkét mintázat hasonlít az MTLE fejezetben leírt meredek hullám-fodor komplexhez (2. ábra). Felvetődik, hogy az agyi fejlődésben szerepet játszó, közös tranziensekről van szó, melyek az epilepsziás átalakulásban is részt vehetnek.

A NREM-alvás alatt a CTS-ek gyakorisága az egész PN-formakörben megnő^{114, 115}. Feszültségük és gyakoriságuk az első alvásciklusok leszálló szarain a legnagyobb, ez párhuzamos a lassúhullámteljesítménnyel, ami homeosztatisz szabályozottságra utal. A legtöbb epilepsziától eltérően, amelyekben az IED a ciklikus alternáló mintázat (CAP) A1 lassú hullámaival társul, a CTS az alvási orsókhöz kapcsolódik^{116–118}, amelyeket magas frekvenciás, 126 Hz körüli oszcillációk kísérnek, különösen rohamközelben¹¹⁹.

A CTS kiterjedt hálózatban detektálható NREM-alvás alatt, és sokkal szélesebb subcorticalis hálózata



5. ábra. A CTS három formája a PN-spektrumban: nem epilepsziás CTS, CTS rolandikus epilepsziában, CTS ESES/LKS-ban^{19, 107–109}



6. ábra. CTS-hez hasonló (analóg), agyi fejlődésben és funkciók kialakításában életkorfüggően részt vevő EEG-minták, amelyeknek gyors orsó-, illetve fodorszerű és lassú hullámú komponensük van, és epilepsziás jelenséggé változhatnak. **A:** a meredek hullámfodor (SPW-R), ami a memória szervezésében vesz részt, **B:** összehasonlításul a CTS átlagolt meredek hulláma és a vele kapcsolódó fodor spektrumja, **C:** a „delta-brush” jelenség, ami a szomatomotoros kéreg korai szomatotópiájának kialakulásában játszhat szerepet. A rángás-szerű kora újszülöttkori mozgások váltják ki, ezek kinagyított spektrumját látjuk a centrális területek felett (Milh és munkatársai¹¹³)

ti zavart okoz, mint azt az EEG mutatja. Egy 13 éves, nem epilepsziás, nyelvi deficitekkel és CTS-kisülésekkel vizsgált gyermeknél jobb túlsúlyú CTS-eket találtak, amelyeket a NREM-alvás jelentősen fokozott. Az fMRI éber állapotban jobb oldali BOLD-választ eredményezett a szenzomotoros kéregben, míg NREM-alvásban széles kiterjedt, CTS-hez kötődő hálózat rajzolódott ki a PN-t és a kapcsolt thalamicus régiókat bevonva¹²⁰.

A képkalkító vizsgálatok egyre több adatot szolgáltatnak a CTS-sel kapcsolatos hálózati változásokról, amelyek láthatóvá teszik a rég sejtett átmeneti vagy tartós fejlődési zavarokat. A spektrumon belüli változások fő iránya sokszor regresszív, ritkábban progresszív.

Felmerül, hogy az IED-eket az epileptogenesisben és a kognitív zavarokban is sejtett szerepük miatt kezelni kellene, de közismerten nem reagálnak sem a hagyományos, sem az új antiepileptikumokra. Új utakat kell találni, lehet, hogy az alvás oldaláról. Az is lehet, hogy a kognitív zavar oka nem az IED, hanem közös ok, ami epilepsziás kisülést és kognitív zavart is létrehoz; ez összefügghet az átmeneti fejlődési elakadással¹²¹.

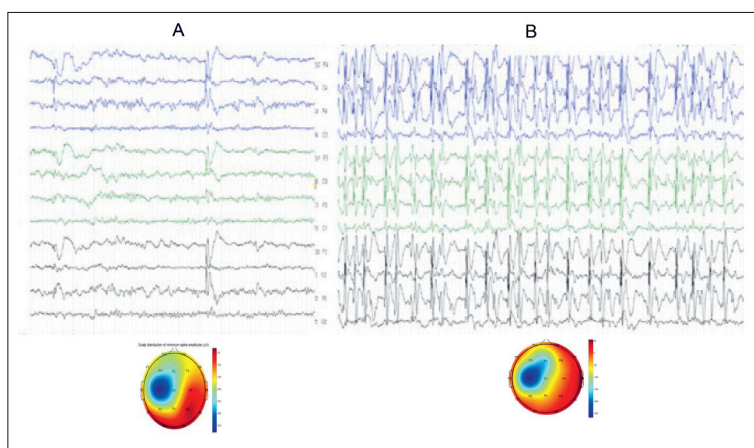
PROGRESSZÍO A MAGSZINDRÓMÁKBÓL ENCEPHALOPATHIÁS FORMÁKBA

A PN mag szindrómákat és az encephalopathiás formákat egyre jobban összekapcsolják¹²². A két csoport közti összefüggés felismerését sokáig a súlyosságbeli szakadék és a terminológiai konfúzió is akadályozta.

1971-ben hat kognitív zavarban szenvedő gyermeknél folyamatos alvászbeli tüskéket és hullámokat találtak, de rohamaik nem voltak¹²³. Hat évvel később Tassinari és munkatársai ennek a jelenségnek az „elektromos status epilepticus alvásban” (ESES) nevet adták¹²⁴. Feltételezték, hogy az évekig fenálló alvászbeli epilepsziás aktivitás mentális károsodást okoz. Egyre több ilyen esettel találkoztak, de a mechanizmus megfejtetlen maradt. A betegek több mint fele súlyos agyi károsodásokat mutatott, a többiekénél az ESES közvetlenül megelőző idiopathiás fokális gyermekkori epilepsziát követően alakult ki. A RE volt az első, ESES-sel kapcsolatban felismert szindróma¹²⁵, majd kiderült, hogy bármely PN-epilepszia ESES-sé alakulhat, és ennek örökletes háttere lehet^{126–128}. Közben hasonló kiterjedt éjszakai tüskézést találtak a Landau–

Kleffner-szindrómának nevezett (LKS), progresszív beszédvesztéssel járó gyermekkori szindrómában¹²⁹. Ebben a tüskeaktivitás a domináns félteke hátsó beszédterületét érinti, és sokszor az ellenoldalra is áttér. A Morrell által végzett többszörös subpialis regionális alámetszések részleges sikere alátámasztotta a beszédterületek részvételét¹³⁰.

2005-ben közöltünk egy koncepciót az idiopathiás fokális gyermekkori epilepsziák, az ESES és az LKS spektrális összetartozásáról⁹², ezt a közel-múltban kiegészítettük^{93, 94}. Fejerman felismerte, hogy egyes RE-k atípusosan fejlődnek, erre hajlamosító tényezőket keresett¹³¹. Ma már az alvás tüskékel való 85%-os lefedettsége nem merev ESES-kritérium¹³², a diagnózishoz elég a jelentős és kiterjedt alvási epilepsziás aktiváció. Az alvási tüskeaktivitás mértéke változik a progresszió és a regresszió időszakában⁵⁶: a CTS-ek az ESES/LKS-átmenetben gyakoribbá, kiterjedtebbé és kétoldali válnak, majd az encephalopathia lecsengésekor visszahúzódnak (6. ábra). Éber állapotban multifokális interictalis kisüléseket láthatunk. Az alvás így feltárja az összefüggést az enyhe és rosszindulatú formák között. Az ESES-ben látott CTS-bila-



7. ábra. Tipikus átalakulás ESES-sé NREM-alvásban. Éber állapot: interictalis kisülések (A), NREM-alvás: folyamatos tömeges unihemisphaerialis (másodlagosan az ellenoldalt is bevonó) kisülések (B). EEG-elvezetések: az első nyolc elvezetés bipoláris, úgynevezett kettős banán elrendezés; az utolsó négy elvezetés: sagittális bipoláris. Az átlagolt amplitúdó-mapek a látszólag generalizált alvásbeli és éber fokális kisülések hasonlóságát mutatják. Az éber és alvó állapotban regisztrált mapek a tüskék negatív maximumában felvett átlagolt feszültségeket jelenítik meg; a hideg színek kézzel, a meleg színek pirossal szerepelnek

terálikáció másodlagos jellege támogatja e két csoport összefüggését. A magiszindrómák és az encephalopathiás formák spektrális összetartozása mellett szóló másik érv, hogy a kisülések amplitúdó-mapjei közel azonosak RE-ben és ESES-ben (7. ábra). Ez azonban megerősítésre szorul, további mapping vizsgálatok szükségesek.

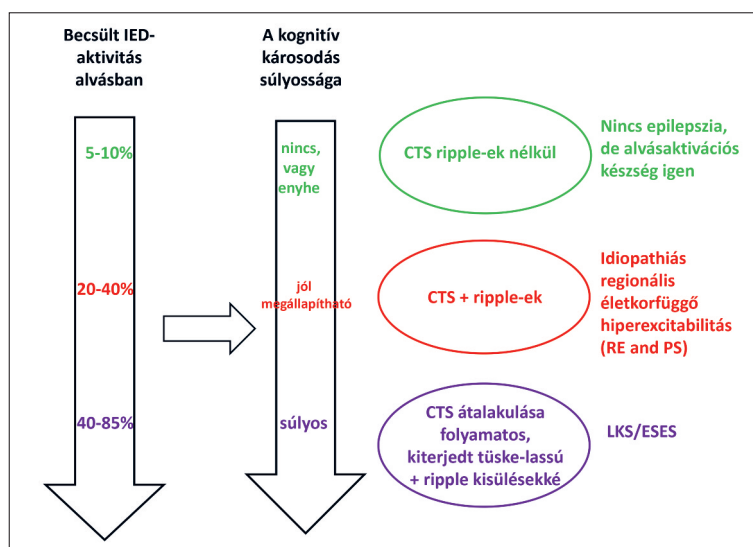
A jól kezelhető gyermekkori epilepsziák malignizálódása nem ritka. Egy ilyen csoport (196 életkorfüggő epilepsziás, CTS-kisüléseket is mutató beteg) 7%-a ment át encephalopathiás formába¹³³. Más tanulmányban az ESES-esetek 30%-át előzte meg idiopathiás gyermekkori epilepszia^{134, 135}. Az irodalom gyakran foglalkozik az ESES/LKS-val, de pontos előfordulási statisztika nem áll rendelkezésre. Az ESES fennállásának időtartama meghatározza a kognitív leépülés súlyosságát. Nem marad deficit, ha az EEG 13 hónapnál rövidebb idő alatt rendeződik, de ha az ESES másfél évnél tovább tart, a károsodás maradandó^{127, 136, 137}. Valószínű, hogy a CTS-hez csatlakozó fodrok is részt vesznek a kognitív zavarok létrehozásában^{108, 109}.

Az *Epileptic Disorders* nevű lap külön számot [2016;18(3)] szentelt az „elveszett törzs”-nek¹³⁸, vagyis a gyermekkori idiopathiás fokális epilep-

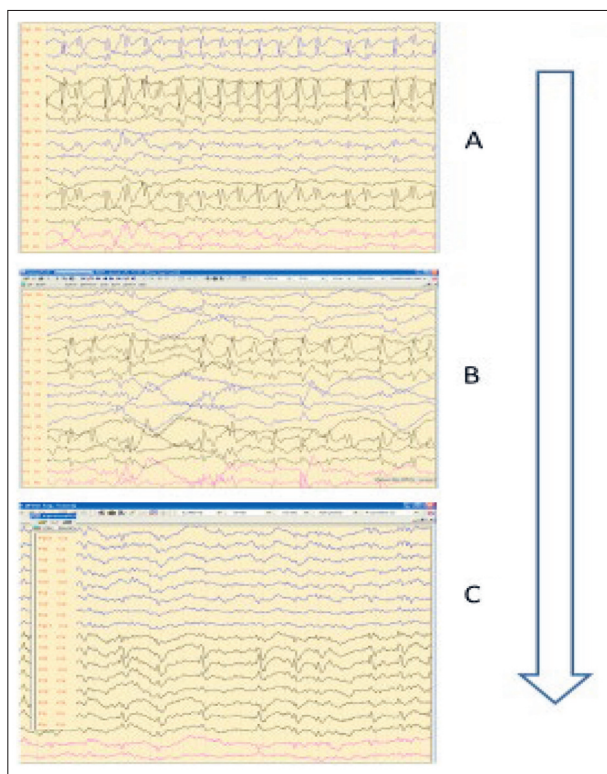
sziáknak és malignus variánsaiknak, de kevesen foglalkoztak a kognitív veszteség mechanizmusával. A NREM-alvás alatti lassú hullámok estétől reggelig folyó csökkenése (slow wave decay) ESES-ben sokkal kisebb mértékű, mint a kontrollokbán. A lassú hullámok éjszakai csökkenése a szinapszisok éjszakai megújulásának jele, így a csökkenés elmaradása ennek hiányára utal. A kognitív veszteség oka tehát a homeosztatis alvásfolyamat elégtelensége lehet¹³⁹.

Mivel az alvási orsók is részt vesznek a kognitív folyamatokban, felmerül, hogy a CTS alvásiorsó-kapcsolatának szerepe van a PN-epilepsziák nyelvi veszteségeinek kialakításában. A perisylvian spektrumban az epilepsziás transzformációnak két lépése van (5. ábra). Az első, hogy a magában, fodor nélkül álló és epilepsziával nem társuló CTS-hez fodrok társulnak, és kialakulnak a gyermekkori idiopathiás

fokális epilepszia szindrómák. A második lépés az esetleges átalakulás ESES vagy LKS felé. Ez vagy előzetes fejlődési károsodás (fejlődési encephalopathia) talaján történhet, vagy az idiopathiás magiszindróma „malignizálódhat” (epilepsziás encephalopathia) (ILAE-javaslat). A malignus átalakulásnak genetikai okai lehetnek, a legvalószínűbb az NMDA-receptor NR2A alegységét kódoló GRIN2 mutációk hatása^{126–128}.



8. ábra. Sémás ábra a becsült alvásbeli interictalis kisülések mennyisége és a kognitív károsodás súlyossága közötti összefüggésről, az egyes PN epilepszia szindrómák és a CTS morfológiája szerint (Halász és mtsai)



9. ábra. Refokalizáció a lecsengő (nyíl irányába) ESES idején. **A:** Bal domináns bilaterális temporomedialis potenciálmező. **B:** 6 hónappal később bal temporoparietális potenciálmező (unilateralizáció). **C:** További 8 hónappal később a potenciálmező összehúzódik egy körülírt területre

A CTS alvásaktivációjának mértéke a spektrum mentén folyamatos, és párhuzamos a kognitív deficit súlyosságával (**8. ábra**). A kapcsolódó fodorok is folyamatos sorba állíthatók: klinikai epilepszia nélkül nincsenek, a HFO „korona” az epilepsziás tünetekkel együtt jelenik meg, és a malignus változatokban még több a tüske és a fodor^{108, 109}. Így az enyhe és súlyos formák mennyiségi EEG-különbségei minőségi klinikai eltérésekkel párhuzamosak.

A PN epilepszia spektrum egyik gyengéje az ESES/LKS jelenségek természete. A jóindulatú és a súlyos formák spektrumba rendezésének alapja a CTS közös endofenotípus jellege lenne, és az ESES/LKS alvási EEG-mintázatáról még csak feltételezzük, hogy az felnagyult CTS. A kisüléseknek az ESES/LKS lecsengésekor látható refokalizációja jelentős érv a benignus és malignus formák spektrális összetartozása mellett (**9. ábra**). Az biztosnak látszik, hogy szemben azzal, amit a jelen terminológia- és mechanizmusmagyarázatok sugallnak, az ESES/LKS látszólag szinkron kétoldali kisülései nem a bilaterális szinkron spike-wave absence-oknak felelnek meg^{122, 140}.

A különböző mértékű, de az enyhe esetekben is kimutatható nyelvi deficit is átível a teljes spektrumon^{141–145}, ezért az ILAE közös spektrumjellemzőként fogadta el őket¹⁴⁵. A PN-epilepsziák érdekes vonása, hogy tömeges interictalis kisülések mellett a rohamok ritkák. Kialakulásukat talán a CTS lassú záróhullámai akadályozzák, meggátolva a rohamokhoz szükséges hálózati szintű depolarizációt.

A CTS homeosztatikus nyomás szerinti megoszlása és az encephalopathiás variánsok lassú hullámú alvást elborító epilepsziás aktivitása arra utal, hogy a PN-csoport is szoros kapcsolatban van az alvás-homeosztázissal és annak zavarával. Ezt a következő érvek támogatják: 1. A CTS igen erős NREM alvásfüggése és kapcsolata az alvási orsókkal. 2. A CTS alak- és mennyiségi változása és az epilepsziás súlyosság párhuzamossága. 3. A kognitív veszteség mértéke és a CTS minőségi és mennyiségi jellemzőinek párhuzamossága (a veszteség oka valószínűleg az, hogy a kisülészóna aladályozza a szinapszisok alvásbeli „felfrissülését”¹⁴⁶).

A poszttraumás epilepszia mint az epilepsziás átalakulás modellje, kapcsolat a plaszticitással

Bármely agyi sérülést követően néhány napon belül generalizált rohamok keletkezhetnek, és epilepszia alakulhat ki. Noha az akut rohamok antiepileptikumokkal jól kezelhetők, a krónikus epilepszia kifejlődésének kockázata fennmarad. Az epilepsziák 20–60%-át fejsérülésekhez kapcsolódó agyi károsodások okozzák¹⁴⁷. A korai akut rohamok 86%-át két éven belül, 25–40%-ukat később követi második roham¹⁴⁸.

AZ EPILEPTOGENESIS KÖZÖS VONÁSAI AGYSÉRÜLÉSEKBEN

2018-ban egy munkacsoport megvizsgálta, hogy vannak-e közös vonások a különböző agyi inzultusok hatására bekövetkezett szerzett epilepsziákban¹. Elemezték, hogy az állatmodellek adaptálható-e az emberi poszttraumás epilepsziára, és hogy annak szabályszerűségei érvényesek-e más epilepsziákban is. Már a hatvanas években ismert volt, hogy az izolált agykéregszletekben suppression-burst aktivitás alakul ki¹⁴⁹. A Steriade-iskola poszttraumás epileptogenesis vizsgálatait *Timofeev* és munkatársai folytatták¹⁵⁰. Izolált neocortexszletekben megnyúltak a down-state-ek (hiperpolarizált, ‘silent’ periódusok), és ezeken belül izgalmi kisülések (burst-ök) jelentkeztek. Feltételezték, hogy a kisüléseknek homeosztatikus funkciója van, ami kompenzálja a deafferenciációból adódó ala-

csony neuronális tevékenységet. Macskák suprasylvian kéreg alatti átmetszésével izolált kéregmodellt hoztak létre. Beültetett extracelluláris elektródákkal összehasonlították a műtét előtti és utáni EEG-paramétereket. Két párhuzamos folyamatot találtak: a deafferentáció következtében gyengült neuronális aktivitást egyfelől, és izgalomnövekedést másfelől. Ez fokozatosan epilepsziás szintre emelkedett: rohamok alakultak ki, és krónikus epilepszia jött létre^{151, 152}.

Összefoglalás

Az akut agyi károsodások után keletkező epilepsziák kialakulásában szerepe lehet a kompenzatorikus ingerlékenységfokozódásnak és a homeosztatis alvási lassúhullám-aktivitásnak, ami epilepsziás hiperexcitabilitásba csaphat át. Ezt a két sztereotíp lépést megtaláltuk az egyes agyi rendszerek epilepsziás átalakulásában is. Így a poszttraumás, poszt-stroke (vagy más laesiós) epilepszia mechanizmusa megegyezni látszik az ismertetett hálózati epilepsziákéval, különbség csak az érintett rendszerek tulajdonságaiban van.

ÁLTALÁNOS MEGBESZÉLÉS

Ebben az írásban a rendszerepilepszia-koncepciót alkalmaztuk egyes gyakran előforduló epilepsziás szindrómák genesisének vizsgálatára. Ez a megközelítés nem új, de szisztematikus kidolgozása még nem történt meg.

Az egyes epilepsziák az agyfejlődés kritikus időszakaiban, és az agyi plaszticitásban fontos, ugyanakkor excitációfokozódásra hajlamos rendszereiben jönnek létre. Rendszerint kimutatható valamilyen károsodás vagy génhiba, ami hosszan tartó átalakulást és epilepsziás reorganizációt alakíthat ki. A plaszticitás és a kompenzáló alvási szinaptikus homeosztázis döntő szerepet játszik folyamatos tanulási képességünk biztosításában, ugyanakkor epileptogenesis kockázatával jár. Munkánk egyik legfontosabb vezérfonala, hogy az epilepszia az az ár, amit a kognitív működésért, illetve a háttérükben álló plaszticitásért fizetünk; az epilepszia a belső fejlődésből vezethető le. Központi szerepe van a NREM-alvásnak, ami a szinaptikus kapacitás naponkénti megújításával biztosítja a plasztikus folyamatok működését, de felnagyítja az epilepsziás jelenségeket, amelyek viszont akadályozzák a kognitív működést – circulus vitiosus alakulhat ki.

Az epilepszia az agyfejlődés, ezen belül a tanulás, az agyi plaszticitás/homeosztázis kisiklása-

ként jön létre: a vizsgált epilepsziákban kimutatható az excitáció növekedése, az alvási homeosztatis nyomás kompenzáló emelkedése és az alvási lassú hullámok lokális/regionális növekedése. A plasztikus/homeosztatis mechanizmus különböző neuronális rendszerek átalakításával epilepsziát, később másodlagos gócot alakíthat ki. Egyes epilepsziák egymásba alakulhatnak, spektrumok képződhetnek.

Ez a keret még meglehetősen vázlatos, és több helyen csak részhipotézisek segítségével áll meg a lábán, bizonyító vagy cáfoló adatokat új vizsgálatok szolgáltathatnak.

Megpróbáljuk újraértelmezni az epilepsziakutatás alapjelenségeit, és az epilepsziás jelenségeket az agyi lokalizációkat is involváló dinamikus fejlődési és funkcionális agyi rendszerekhez kapcsolni. Kiemeljük egyes epilepsziák és rendszerek kapcsolatát. Egyes epilepsziák egymásba történő átalakulása nagyobb hangsúlyt kap, mint a korábbi taxonómiai besorolásokban. Miután új szempontrendszer mentén haladunk, óhatatlanul új összefüggések is kínálkoznak az epilepsziás jelenségek magyarázatára. Ilyenkor részben új nevezéktant használunk, és az egymással összefüggeni látszó epilepsziákat spektrumokban ismertetjük.

Sajnos a jelen közlemény számos fontos kérdésre nem tud magyarázatot adni. A legfontosabb, hogy nem tudjuk, a közös mechanizmus érinti-e az összes epilepsziát – de nem lehet véletlen, hogy a leggyakoribb epilepsziák kialakulásában megtaláljuk a közös lépéseket. Az alkalmi rohamok valószínűleg nem egyes neuronális hálózatokban zajlanak, itt a görcsküszöböt általánosabb tényezők szabályozzák.

Az epilepsziás átalakulás kiemelt résztvevőinek találtak az alvásjelenségekkel szorosan kapcsolódó interictalis kisüléseket. Szerepük és rohamokkal való kapcsolatuk tisztázatlan; úgy tűnik, hogy az epileptogenesisben megelőzik a rohamokat. Gyakoriságuk nem mércéje a rohamkészségnek, és az a régi dogma, hogy rohamok nélkül nincs epilepszia, megdőlni látszik.

Az fMRI fejlődésével megindult az IED-ekkel kapcsolatos hálózati változások feltérképezése. Kiderült, hogy az IED-ek háttérében – legalábbis ami a centrot temporalis spike-okat illeti – reprodukálható, elsősorban subcorticalis hálózati változások állnak.

Az IED-ek kognitív ártalmát alátámasztja, hogy a PN-epilepsziákban kialakuló kognitív károsodás arányos a NREM-alvás alatti kisülések számával. A munka egyik, a gyakorlat számára fontos következtetése, hogy az egész éjszakai alvásvizsgálatnak döntő szerepe van az epilepszia dinamikájának megragadásában.

IRODALOM

1. Klein P, Dingledine R, Aronica E, Dingledine R, Aronica E, Bernard C, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia* 2018;59:37-66. <https://doi.org/10.1111/epi.13965>
2. Capovilla G, Striano P. Involvement of autonomic, sensorimotor, auditory, vocal, and visual circuits in idiopathic focal epilepsies. In: Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disorder* 2016;18(3):252-88.
3. Avanzini G, Manganotti P, Meletti S, Moshé SL, Panzica F, Wolf P, et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012;53:71-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x>
4. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, Sander T, Schmitz B, Wandschneider B, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res* 2015;114:2-12. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.008>
5. Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 2009;62:612-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.05.015>
6. Goddard GV, McIntyre D, Leech C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25:295-330. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90128-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9)
7. Wada JA, Sato M. Generalized convulsive seizure state induced by daily stimulation of the amygdala in split-brain cats. Paper presented at the 27th annual meeting of the American Electroencephalographic Society. Boston, 1973.
8. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2):331-56. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
9. Morrell F. Goddard's kindling phenomenon: A new model of the "mirror focus". In: H. C. Sabel Ji (Ed.) Chemical modulation of brain function. New York: Raven; 1973.
10. Morrell F, deToledo-Morrell L. From mirror focus to secondary epileptogenesis in man: an historical review. *Adv Neurol* 1999;81:11-23. <https://doi.org/10.1016/B978-012422150-5/50043-3>
11. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15(1 Pt 2): 623-42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-01-00623.1995>
12. Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 2003;37:563-76. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00065-5)
13. Boly M, Jones B, Findlay G, Plumley E, Mensen A, Hermann B, et al. Altered sleep homeostasis correlates with cognitive impairment in patients with focal epilepsy. *Brain* 2017;140(4):1026-40. <https://doi.org/10.1093/brain/awx017>
14. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin* 2003;62(2):143-50. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
15. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* 2006;10(1):49-62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
16. Bragin A, Wilson CL, Engel J Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 6):S144-52. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01573.x>
17. Wang S, So NK, Jin B, et al. Interictal ripples nested in epileptiform discharge help to identify the epileptogenic zone in neocortical epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6): 945-51. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.033>
18. Halász P, Szűcs A. Sleep and Epilepsy Link by Plasticity. *Front Neurol* 2020;11:911. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00911>
19. Halász P, Bódizs R, Ujma PP, Fabó D, Szűcs A. Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions - A conceptual review on the neurophysiology background. *Epilepsy Res* 2019;150:95-105. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.008>
20. Halász P, Ujma PP, Fabó D, Bódizs R, Szűcs A. Epilepsy as a derailment of sleep plastic functions may cause chronic cognitive impairment - A theoretical review. *Sleep Med Rev* 2019;45:31-41. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.01.003>
21. Halász P, Szűcs A. Sleep, Epilepsies, and Cognitive Impairment 1st Edition. Elsevier, Academic Press, December 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812579-3.00001-7>
22. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994;29:265 (5172):676-9. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>
23. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013;93(2):681-766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
24. Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.* 1986. 29;398(2):242-52. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91483-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91483-6)
25. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(2):114-26. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
26. Stickgold R, Walker MP. Memory consolidation and reconsolidation: What is the role of sleep? *Trends in Neuroscience* 2005;28(8):408-15. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.06.004>
27. Feld GB, Diekelmann S. Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. In: *frontiers in Psychology* 6, S. 622. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>
28. Staba RJ, Bragin A. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: underlying mechanisms. *Biomark Med* 2011;5(5):545-56.
29. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jung D, Fried I, Engel J Jr. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol* 2004;56(1):108-15. <https://doi.org/10.1002/ana.20164>
30. Buzsáki G. Hippocampal Sharp Wave-Ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 2015; 10738:25-8. <https://doi.org/10.1002/hipo.22488>
31. Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsáki G, Zugaro MB. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurol Sci* 2009;12:1222-3. <https://doi.org/10.1038/nn.2384>
32. Maglóczy Z, Freund TF. Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci* 2005;28(6):334-40. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.002>
33. Shatskikh TN, Raghavendra M, Zhao Q, Cui Z, Holmes GL. Electrical induction of spikes in the hippocampus impairs recognition capacity and spatial memory in rats. *Epilepsy Behav* 2006;9:549-56. <https://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2006.08.014>

34. Kleen J, Scott RC, Holmes GL, Roberts DW, Rundle MM, Testorf M, et al. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology* 2013;81:18-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318297ee50>
35. Clemens Z, Mölle M, Erőss L, Jakus R, Rásonyi G, Halász P, Born J. Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur J Neuro Sci* 2011; 33:511-20. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x>
36. Clemens Z, Janszky J, Szűcs A, Békésy M, Clemens B, Halász P. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2003;44:186-92. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.27302.x>
37. Gelinas JN, Khodagholy D, Thesen T, Devinsky O, Buzsáki G. Interictal epileptiform discharges induce hippocampal-cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 2016; 22:641-8. <https://doi.org/10.1038/nm.4084>
38. Latchoumane CV, Ngo HV, Born J, Shin, HS. Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron* 2018;95:424-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.025>
39. Schreiner T, Petzka M, Staudigl T, et al. Endogenous memory reactivation during sleep in humans is clocked by slow oscillation-spindle complexes. *Nat Commun* 2021;12: 3112. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23520-2>
40. Frauscher B, Bernasconi N, Caldairou B, von Ellenrieder N, Bernasconi A, Gotman J. Interictal hippocampal spiking influences the occurrence of hippocampal sleep spindles. *Sleep* 2015;38(12):1927-33. <https://doi.org/10.5665/sleep.5242>
41. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 1968;9:249-63. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1968.tb04624.x>
42. Mölle M, Born J. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog Brain Res* 2011;193:93-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53839-0.00007-7>
43. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, van der Meij R, Jensen O, Deuke L, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neuro Sci* 2015;18:1679-86. <https://doi.org/10.1038/nn.4119>
44. Fogel SM, Smith CT. Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res* 2006;15:250-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00522.x>
45. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neuro Sci* 2002;22:6830-4. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06830.2002>
46. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):11-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
47. Jackson JH, Colman WS. Case of epilepsy with tasting movements and "dreamy state"-very small patch of softening in the left uncinate gyrus. *Brain* 1898;21(4):580-90. <https://doi.org/10.1093/brain/21.4.580>
48. Penfield W, Rasmussen T. The Cerebral cortex of man. New York: The Macmillan company; 1952.
49. Bancaud J, Talairach J. Sémiologie clinique des crises du lobe temporal (méthodologie et investigations SEEG de 233 malades). In: Crises épileptiques et épilepsies du lobe temporal, tome II. Gentilly: documentation médicale. Labaz, 1991.
50. Hermann B, Conant LL, Cook CJ, Hwang G, Garcia-Ramos C, Dabbs K, et al. Network, clinical and sociodemographic features of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin* 2020;27:102341. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102341>
51. Halász P. Are Absence Epilepsy and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy System Epilepsies of the Sleep/Wake System? *Behav Neurol* 2015;2015:231676. <https://doi.org/10.1155/2015/231676>
52. Szűcs A, Rosdy B, Kelemen A, Horváth A, Halász P. Reflex seizure triggering: Learning about seizure producing systems. *Seizure* 2019;69:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.03.019>
53. Halász P, Dévényi E. Petit mal absences in night sleep with special reference to transitional sleep and REM periods. *Acta Med Acad Sci Hung* 1974;31:31-45.
54. Halász P. A tüske-hullám synchronisatio helye az epilepsia pathomechanismusában. Kandidátusi értekezés; Budapest, 1971.
55. Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371-6. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.371>
56. Bagshaw AP, Cendes F. Sleep onset uncovers thalamic abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *NeuroImage Clinical* 2017;16:52-5. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.008>
57. Halász P, Filakovszky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4 x 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy Res* 2002;51(1-2):123-32. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00123-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00123-7)
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Doolley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47(4):912-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.4.912>
59. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004;251 (10):1235-41. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0521-1>
60. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure* 2017;49:36-41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.011>
61. Uchida CGP, de Carvalho KC, Guaranha MSB, Guilhoto LMFF, de Araújo Filho GM, Yacubian EMT. Prognosis of Juvenile myoclonic epilepsy with eye-closure sensitivity. *Seizure* 2018;62:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.006>
62. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 2012. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b44>
63. Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, Koepp MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia* 2012;53(12):2091-8. <https://doi.org/10.1111/epi.12003>
64. Koepp MJ, Woermann F, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy-neuroimaging findings. *Epilepsy Behav* 2013;28(Suppl 1):S40-4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.035>
65. Honjoh S, Sasai S, Schiereck SS, Nagai H, Tononi G, Cirelli C. Regulation of cortical activity and arousal by the matrix cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Nat Commun* 2018;9(1):2100. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04497-x>

66. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(12):726-31.
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02002-6)
67. Von Economo C. Sleep as a problem of localisation. *J Nerv Ment Disease* 1930;71(3):249-59.
<https://doi.org/10.1097/00005053-193003000-00001>
68. Halász P, Kelemen A, Szűcs A. Physiopathogenetic Inter-relationship between Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy and NREM Arousal Parasomnias. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012:312693.
<https://doi.org/10.1155/2012/312693>
69. Jones BE. Arousal and sleep circuits. *Neuropsychopharmacology* 2020;45(1):6-20.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0444-2>
70. Baldini T, Loddo G, Sessagesimi E, Mignani F, Cirignotta F, Mondini S, et al. Clinical Features and Pathophysiology of Disorders of Arousal in Adults: A Window Into the Sleeping Brain. *Front Neurol* 2019;10:526.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00526>
71. Loddo G, Lopez R, Cilela R, Dauvilliers Y, Provini F. Disorders of Arousal in adults: new diagnostic tools for clinical practice. *Sleep Science Practice* 2019;3(5).
<https://doi.org/10.1186/s41606-019-0037-3>
72. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(4): 375-80.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.375>
73. Nobili L, Francione S, Mai R, Tassi L, Cardinale F. Nocturnal frontal lobe epilepsy: intracerebral recordings of paroxysmal motor attacks with increasing complexity. *Sleep* 2003;26:883-6.
74. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy (SHE). *Neurology* 2016;86:1834-42.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002666>
75. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995;118 (Pt 1):61-73.
<https://doi.org/10.1093/brain/118.1.61>
76. Becchetti A, Grandi LC, Colombo G, Meneghini S, Amadeo A. Nicotinic receptors in sleep-related hypermotor epilepsy: pathophysiology and pharmacology. *Brain Sci* 2020;10 (12):907. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120907>
77. Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009;32:1637-44.
<https://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1637>
78. Nichols WA, Henderson BJ, Marotta CB, Yu CY, Richards C, Dougherty DA, et al. Mutation linked to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy reduces low-sensitivity 4 2, and increases 5 4 2, nicotinic receptor surface expression. *PLoS ONE* 2016;11: e0158032.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158032>
79. Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology* 2011;76:49-52.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e964>
80. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *The Lancet* 2000;356 (9228):484-5.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02561-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02561-7)
81. Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, Lo-Russo G, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep* 2009;32(3):409-12.
<https://doi.org/10.1093/sleep/32.3.409>
82. Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, Gibbs SA, Massimini M, Nobili L. Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Arch Ital Biol* 2014;152(2-3):169-77.
83. Mutti C, Bernabè G, Barozzi N, Ciliento R, Trippi I, Pedrazzi G, et al. Commonalities and Differences in NREM Parasomnias and Sleep-Related Epilepsy: Is There a Continuum Between the Two Conditions? *Front Neurol* 2020; 11:600026.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.600026>
84. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 2013;12:285-94.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70322-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70322-8)
85. Januszko P, Niemcewicz S, Gajda T, Woły czyk-Gmaj D, Piotrowska AJ, Gmaj B, et al. Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):530-6.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.014>
86. Bancaud J, Talairach J, Geier S, Bonis A, Trottier S, Manrique M. Behavioral manifestations induced by electric stimulation of the anterior cingulate gyrus in man. *Rev Neurol (Paris)* 1976;132(10):705-24.
87. Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, Minotti L, Hoffmann D, Guenot M, et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia* 2008;49(12):2030-40.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01675.x>
88. Alkawadri R, So NK, Van Ness PC, Alexopoulos AV. Cingulate epilepsy: Report of 3 electroclinical subtypes with surgical outcomes. *JAMA Neurol* 2013;70(8):995-1002.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2940>
89. Chou CC, Lee CC, Lin CF, Chen YH, Peng SJ, Hsiao FJ, et al. Cingulate gyrus epilepsy: semiology, invasive EEG, and surgical approaches. *Neurosurg Focus* 2020;48(4):E8.
<https://doi.org/10.3171/2020.1.FOCUS19914>
90. Erro R, Stamelou M, Ganos C, et al. The clinical syndrome of paroxysmal exercise-induced dystonia: Diagnostic outcomes and an algorithm. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1 (1):57-61. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12007>
91. Altenmüller E, Baur V, Hofmann A, Lim V K, Jabusch HC. Musician's cramp as manifestation of maladaptive brain plasticity: arguments from instrumental differences. *Ann NY Acad Sci* 2012;1252:259-65.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06456.x>
92. Halász P, Kelemen A, Clemens B, Saracz J, Rosdy B, Rásonyi G, Szűcs A. The perisylvian epileptic network. A unifying concept. *Ideggyogy Sz* 2005;58(1-2):21-31.
93. Halasz P, Hegyi M, Siegler Z, Fogarasi A. Encephalopathy with Electrical Status Epilepticus in Slow Wave Sleep - a review with an emphasis on regional (perisylvian) aspects. *J Epileptology* 2014;22(2).
<https://doi.org/10.1515/joeppi-2015-0015>
94. Halász P, Kelemen A, Rosdy B, Rásonyi G, Clemens B, Szűcs A. Perisylvian epileptic network revisited. *Seizure* 2019;65:31-41.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.003>
95. Catani M, Jones DK, Ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005;57:8-16.
<https://doi.org/10.1002/ana.20319>
96. Watanabe K. Benign partial epilepsies. 2004. In: Wallace SJ, Farrell K, eds. *Epilepsy in children*. 2nd ed. London: Arnold; pp. 199-220.
97. Panayiotopoulos CP. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: a syndrome to recognize. *Epilepsia* 1999;40(5):621-30.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb05565.x>

98. *Alving J, Fabricius M, Rosenzweig I, Beniczky S.* Ictal source imaging and electroclinical correlation in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure* 2017;52:7-10.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.006>
99. *Pan A, Lüders HO.* Epileptiform discharges in benign focal epilepsy of childhood. *Epileptic Disorders* 2000;1(S2): S29-S36.
100. *van der Meij W, van Huffelen AC, Willemse J, Schenk-Rootlieb AJF, Meiners LC.* Rolandic spikes in the interictal EEG of children: contribution to diagnosis, classification and prognosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:893-903.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11387.x>
101. *Gibbs EL, Gillen HW, Gibbs FA.* Disappearance and migration of epileptic foci in childhood. *Am J Dis Child* 1954;88:596-603.
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1954.02050100598005>
102. *Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P.* EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev* 1995;17(3):169-74.
[https://doi.org/10.1016/0387-7604\(95\)00019-8](https://doi.org/10.1016/0387-7604(95)00019-8)
103. *Nass R, Devinsky O.* Autistic regression with rolandic spikes. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav Neurol* 1999;12:193-7.
104. *Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH.* Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003;44(9):1241-4.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.13403.x>
105. *Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, et al.* Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Res* 2007;75:130-7.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.007>
106. *Danhofer P, Pejčochová J, Dušek L, Rektor I, Ošlejšková H.* The influence of EEG-detected nocturnal centrotemporal discharges on the expression of core symptoms of ADHD in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): A prospective study in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav* 2018;79:75-81.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.007>
107. *Eeg-Olofsson O, Petersén I, Selldén U.* The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. *Paroxysmal activity. Neuropaediatrie* 1970;2(4):375-404.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1091791>
108. *van Klink NE, van't Klooster MA, Leijten FS, Jacobs J, Braun KP, Zijlmans M.* Ripples on rolandic spikes: a marker of epilepsy severity. *Epilepsia* 2016;57(7):1179-89.
<https://doi.org/10.1111/epi.13423>
109. *Quian P, Li H, Xue J, Yang Z.* Scalp recorded high frequency oscillations in atypical benign partial epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2016;127(10):3306-13.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.07.013>
110. *Khazipov R, Luhmann HJ.* Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci* 2006;29(7):414-8.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.05.007>
111. *Whitehead K, Pressler R, Fabrizi L.* Characteristics and clinical significance of delta brushes in the EEG of premature infants. *Clinical Neurophysiology Practice* 2017;2:12-8.
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.11.002>
112. *Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, Holmes GL, Ben-Ari Y, Buzsáki G.* Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature* 2004;432(7018):758-61.
<https://doi.org/10.1038/nature03132>
113. *Milh M, Kaminska A, Huon C, Lapillonne A, Ben-Ari Y, Khazipov R.* Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. *Cereb Cortex* 2007;17(7):1582-94.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl069>
114. *Dalla Bernardina B, Colamaria V, Capovilla, Bondavalli.* Sleep and benign partial epilepsies of childhood. In: Degen R and Niedermeyer E (eds.) *Epilepsy: Sleep and Sleep Deprivation*. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 19-33.
115. *Clemens B, Majoros E.* Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 1987;28(1):24-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03617.x>
116. *Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri E, et al.* Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. *Clin Neurophysiol* 1999;110:39-46.
[https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00041-0](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00041-0)
117. *Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S.* Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 1991;32(5):616-28.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb04700.x>
118. *Beelke M, Nobili L, Baglietto MG, De Carli F, Robert A, De Negri E, et al.* Relationship of sigma activity to sleep interictal epileptic discharges: a study in children affected by benign epilepsy with occipital paroxysms. *Epilepsy Res* 2000;40(2-3):179-86.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00131-5](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00131-5)
119. *Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, Inoue T, Oka M, Ohtsuka Y.* High frequency oscillation in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2011;52(10):1812-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03169.x>
120. *Mirandola L, Cantalupo G, Vaudano AE, Avanzini P, Ruggier A, Pisani F, et al.* Centrotemporal spikes during NREM sleep: The promoting action of thalamus revealed by simultaneous EEG and fMRI coregistration. *Epilepsy Behav Case Rep* 2013;1:106-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2013.06.005>
121. *Doose H, Baier WK.* Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152-8.
<https://doi.org/10.1007/BF01958268>
122. *Di Negri M.* Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997;19:447-51.
[https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(97)00058-2)
123. *Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA.* Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases; *Arch Neurol* 1971;24(3):242-52.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00480330070006>
124. *Tassinari CA, Dravet C, Roger J.* Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977;43:529-30.
125. *Dalla Bernardina B, Tassinari C, Dravet M, Bureau G, Beghini JR.* Épilepsie partielle bénigne et état de mal électroencéphalographique pendant le sommeil. Benign focal epilepsy and "electrical status epilepticus" during sleep. *Rev Electroencéphalographie Neurophysiol Clin* 1978;8:350-3.
[https://doi.org/10.1016/S0370-4475\(78\)80012-4](https://doi.org/10.1016/S0370-4475(78)80012-4)
126. *Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al.* GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and en-

- cephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-6. <https://doi.org/10.1038/ng.2726>
127. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067-72. <https://doi.org/10.1038/ng.2728>
 128. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O'Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 2013;45(9):1073-6. <https://doi.org/10.1038/ng.2727>
 129. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010;32:746-52. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.06.011>
 130. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989;70:231. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.2.0231>
 131. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):9-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02210.x>
 132. Fernández SI, Chapman KE, Peters JM, et al. The tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia* 2013;54(4):741-50. <https://doi.org/10.1111/epi.12039>
 133. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, Heyman E, Watemberg N, Fattal-Valevski A, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011;52(8):1483-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x>
 134. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009;50:1517-24. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x>
 135. Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 2005;46(4):524-33. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.45004.x>
 136. García-Peñas JJ. Interictal epileptiform discharges and cognitive impairment in children. *Rev Neurol* 2001;1:52 (Suppl 1):S43-52.
 137. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Giustina ED, Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia* 2009;50 S7:4-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02209.x>
 138. Pal DK, Ferrie C, Addi L, et al. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord* 2016;18:252-88. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0839>
 139. Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T, Critelli H, Heinzle J, Jenni OG, et al. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES). *Clin Neurophysiol* 2011;122:1779-87. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.053>
 140. Loddenkemper T, Sánchez Fernández J, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:154-64. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821213eb>
 141. Parisi P, Spalice A, Nicita F, Papetti L, Ursitti F, Verrotti A, et al. "Epileptic encephalopathy" of infancy and childhood: electro-clinical pictures and recent understandings. *Curr Neuropharmacol* 2010;8(4):409-21. <https://doi.org/10.2174/157015910793358196>
 142. Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D'Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World J Pediatr* 2017;13(2):106-11. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0006-9>
 143. Overvliet GM, Besseling RM, van der Kruijs SJ, et al. Clinical evaluation of language fundamentals in Rolandic epilepsy, an assessment with CELF-4. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(4):390-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.01.001>
 144. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centro-temporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:1673-85. <https://doi.org/10.1111/epi.13865>
 145. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
 146. Bölsterli BK, Fattinger S, Kurth S, LeBourgeois MK, Ringli M, Bast T, et al. Spike wave location and density disturb sleep slow waves in patients with CSWS (continuous spike waves during sleep). *Epilepsia* 2014;55:584-91. <https://doi.org/10.1111/epi.12576>
 147. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-84. *Epilepsia* 1993;34(3):453-68. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
 148. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44(s10):11-7. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x>
 149. Echlin FA, Battista A. Epileptiform seizures from chronic isolated cortex. *Arch Neurol* 1963;9:154-70. <https://doi.org/10.1001/archneur.1963.00460080064009>
 150. Timofeev I, Bazhenov M, Avramescu S, Nita DA. Post-traumatic epilepsy: the roles of synaptic plasticity. *Neuroscientist* 2010;16(1):19-27. <https://doi.org/10.1177/1073858409333545>
 151. Houweling AR, Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, Sejnowski TJ. Homeostatic synaptic plasticity can explain post-traumatic epileptogenesis in chronically isolated neocortex. *Cereb Cortex* 2005;15(6):834-45. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh184>
 152. Avramescu S, Timofeev I. Synaptic strength modulation after cortical trauma: a role in epileptogenesis. *J Neurosci* 2008;28(27):6760-72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0643-08.2008>