

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Vaistų nuo epilepsijos sukelti pakitimai elektroencefalogramoje.
Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo aprašymas**

**Effects of Antiseizure Medication on Electroencephalogram.
Literature Review and Clinical Case Report**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Greta Prelgauskaitė** VI kursas, 11 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos
instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Rūta Mameniškienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas

greta.prelgauskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Elektroencefalografija – vienas iš svarbiausių epilepsija sergančių pacientų ištyrimo metodų bei standartinis įrankis, reikalingas smegenų veiklos pokyčiams įvertinti. Kiekybinė elektroencefalogramos analizė, kai norima dokumentuoti konkrečių vaistų poveikį bioelektrinei smegenų veiklai, yra žinoma kaip farmakologinė elektroencefalograma. Atsižvelgiant į nedidelę standartinės elektroencefalogramos kainą, platų prieinamumą ir tyrimo neinvaziškumą, visas farmakologinės elektroencefalogramos potencialas epilepsiniuose tyrimuose dar nėra iki galo išnaudotas, nes klinikinių tyrimų, vertinančių vaistų nuo epilepsijos poveikį smegenų bioelektriniam aktyvumui, yra atlikta mažai.

Šios literatūros apžvalgos tikslas buvo apžvelgti farmakologinius elektroencefalografijos tyrimus, atliktus žmonėms, vartojantiems vaistus nuo epilepsijos, ir išanalizuoti jų rezultatus. Apžvalgai atlikti buvo pasitelkta sisteminė literatūros paieška *PubMed*, *ScienceDirect* ir *Google Scholar* duomenų bazėse. Paieškos kriterijus atitiko 167 straipsniai, iš kurių 39 pasikartojantys straipsniai buvo rasti skirtingose duomenų bazėse. Likę 128 straipsniai buvo peržiūrėti ir dalis jų buvo atmesti pagal tam tikrus kriterijus, kurie aprašyti metodologijos skyriuje. Po atrankos liko 28 straipsniai. Šie straipsniai ir jų bibliografiniai šaltiniai buvo peržiūrėti, iš jų buvo atrinkta dar 17 straipsnių, kurie taip pat buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

Dažniausiai taikytas vaistų nuo epilepsijos farmakologinio elektroencefalografijos tyrimo metodas buvo elektroencefalogramos dažnių charakteristikos analizė, kurios metu buvo atsižvelgiama į vaistų vartojimo dažnumą bei dozę. Šis metodas neretai buvo kombinuojamas ir su kiekybiniais vertinimo metodais, tokiais kaip spektrinė analizė. Nepaisant to, kad buvo dokumentuojamas vaisto poveikis smegenų veiklai, kai kurie tyrimai buvo atlikti siekiant išanalizuoti bei nuspėti gydymo atsaką, aptikti neurotoksinį poveikį ir įvertinti vaistų nuo epilepsijos sukeltų pokyčių grįžtamumą.

Taip pat pateikiamas konkretus klinikinio atvejo aprašymas.

Raktiniai žodžiai: epilepsija, vaistai nuo epilepsijos, elektroencefalograma, farmakologinė elektroencefalograma.

SUMMARY

Electroencephalography is one of the most important methods of examining patients with epilepsy. Quantitative electroencephalogram analysis, used to document the effects of specific drugs on the bioelectrical activity of the brain, is known as a pharmacological electroencephalogram. Considering the low cost of the standard electroencephalogram, wide

availability and non-invasiveness of this method, the full potential of the pharmacological electroencephalogram in epileptic research, has not been fully exploited yet.

The purpose of this literature review was to review pharmacological electroencephalography studies in humans taking antiseizure medication and to analyze their results. A systematic literature search in the PubMed, ScienceDirect and Google Scholar databases was used for the review. 167 articles matched the search criteria, of which 39 duplicate articles were found. Articles were reviewed and some of them were excluded, according to certain criteria described in the methodology section. After selection, 12 articles remained. These articles and bibliographic sources were reviewed, 24 articles were selected for inclusion in this literature review.

The most used method for electroencephalogram interpretation was the analysis of the frequency characteristics, which considered the frequency and dose of drug administration. This method was often combined with quantitative evaluation methods, such as spectral analysis. Although drug effects on brain activity have been documented, few studies have been conducted to analyze and predict treatment response, detect neurotoxic effects, and assess the reversibility of antiseizure medication induced changes.

A specific clinical case report is also provided.

Key words: epilepsy, antiseizure medication, antiepileptic drugs, electroencephalogram, pharmaco-electroencephalogram.

ĮVADAS

Epilepsija yra vienas iš dažniausių neurologinių susirgimų, paveikiantis apie 50 milijonų žmonių pasaulyje (1). Apskaičiuota, kad kiekvienais metais šis lėtinis polietiologinis neurologinio pobūdžio sutrikimas diagnozuojamas 5 milijonams žmonių (1). Pagrindinis ligos simptomas yra pasikartojantys epilepsijos priepuoliai, kuriuos sukelia staigi ir labai stipri smegenų žievės neuronų elektrinė iškrova.

Elektroencefalografija (EEG) – svarbiausias funkcinis metodas galvos smegenų epilepsiniam aktyvumui nustatyti. Tai elektrofiziologinis centrinės nervų sistemos tyrimo metodas, kurio metu registruojamas galvos smegenų bioelektrinis aktyvumas, atspindintis centrinės nervų sistemos funkcinis procesus ir pokyčius (2). EEG tyrimu galime nustatyti: epilepsinį aktyvumą galvos smegenyse priepuolio metu bei tarp priepuolių, epilepsijos židinio lokalizaciją, patikslinti epilepsijos priepuolio tipą bei epilepsinį sindromą (2).

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, teisingai diagnozavus ligą ir paskyrus gydymą vaistais nuo epilepsijos (VNE), iki 70 procentų pacientų, sergančių epilepsija, gali

gyventi nepatirdami priepuolių (1). Epilepsijos gydymas VNE yra neprilygstama ilgalaikio gydymo dalis, todėl labai svarbus reiškinys yra su vaisto doze arba sąveika susijęs vaisto poveikis centrinei nervų sistemai. Uždelstas toksinis poveikis ir vaistų sukeltos ligos nepriklauso nuo medikamento dozės bei gali negrįžtamai pažeisti centrinę nervų sistemą ar net sukelti pavojų gyvybei (3). Vaistai, priklausantys VNE grupei, veikia skirtingais būdais: tiesiogiai veikia nuo įtampos priklausomus natrio, kalio arba kalcio jonų kanalus, paveikia skirtingas transporterių sistemas arba glutaminerginę sistemą, daro įtaką gama amino sviesto rūgšties receptoriams (3).

Kiekybinė EEG analizė, kurios metu siekiama dokumentuoti vaistų poveikį bioelektriniam smegenų aktyvumui, yra žinoma kaip farmakologinė elektroencefalograma (farmako-EEG), kuriai atlikti naudojami neurofiziologiniai ir elektrofiziologiniai metodai, taikomi klinikinėje ir eksperimentinėje farmakologijoje, neurotoksikologijoje, terapijoje, moksliniuose tyrimuose ir susijusiose disciplinose (4). Šio metodo panaudojimas epilepsiniuose tyrimuose yra pakankamai retas, lyginant su psichofarmakologijoje atliekamais tyrimais, kur kiekybinė EEG analizė naudojama labai dažnai. Nors pastaruoju laiku didžiąją dalį medicinoje atliekamų tyrimų sudaro vaizdiniai radiologiniai tyrimai, bet EEG išlieka vienu iš naudingiausių gydant epilepsiją, nes smegenų bioelektrinis atsakas į skiriamus vaistus yra labai svarbus tiek tikintis priepuolių suretėjimo, kurį atspindi interiktalinės epileptiforminės veiklos išnykimas, tiek ir vertinant nepageidaujamą poveikį (5,6). Taip pat reiktų atkreipti dėmesį, kad EEG yra nebrangus, plačiai prieinamas ir neinvazyvus tyrimo metodas, lyginant su kitais, todėl galėtų ir turėtų būti naudojamas žymiai dažniau (7).

Kadangi didžioji dalis EEG laboratorijoje tiriamų neurologijos pacientų yra gydomi elektroencefalogramos aktyvumą keičiančiais vaistais, dažniausiai VNE, todėl yra labai svarbu žinoti konkretaus vartojamo vaisto sukeltus pokyčius ir mokėti juos atpažinti elektroencefalogramoje, kad tiksliai įvertintume paciento būklę tyrimo metu. Taigi šio darbo tikslas yra aptarti pagrindinių vaistų, priklausančių VNE grupei, sukeltus pokyčius farmako-EEG bei pristatyti epilepsija sergančios ir VNE vartojančios pacientės klinikinį atvejį, remiantis pacientės galvos smegenų aktyvumo pokyčiais EEG tyrime ir subjektyviais kognityviniais skundais.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Atlikta sisteminė literatūros duomenų paieška *PubMed* duomenų bazės paieškos laukelyje įvedus:

- *Pharmaco-EEG and epilepsy* (paieškos rezultatas – 15 straipsnių);

- *Pharmaco-EEG and antiseizure medication* (paieškos rezultatas – 2 straipsniai, kurie taip pat buvo rasti pirmos paieškos metu);
- *Pharmaco-EEG and antiepileptic drugs* (paieškos rezultatas – 49 straipsniai).

Iš viso paieškos metu buvo rasti 52 straipsniai (tik 3 iš 15 jau anksčiau rastų straipsnių nebuvo įtraukti paskutinėje paieškoje). Dalis straipsnių buvo atmesti, remiantis šiais kriterijais:

- 2 tyrimai – negalima prieiga nei prie straipsnio santraukos, nei prie viso teksto;
- 7 tyrimai – atlikti su gyvūnais (kiškiais, pelėmis ar žiurkėmis);
- 28 tyrimai – atlikti su kitais smegenų aktyvumą veikiančiais vaistais (antipsichotikais, antidepresantais, benzodiazepiniais);
- 3 tyrimai – atlikti su VNE, bet jų metu buvo tiriamos šiai vaistų grupei priklausančių preparatų sąsajos su etanolio poveikiu smegenų bioelektriniam aktyvumui, gydant priklausomybę nuo alkoholio;
- 4 straipsniai – juose aprašomas EEG tyrimas, bet nėra kalbama apie VNE poveikį.

Toliau sisteminė literatūros apžvalga atlikta *ScienceDirect* duomenų bazėje paieškos laukelyje įvedus:

- *Pharmaco-EEG and epilepsy* (paieškos metu gauti 1472 rezultatai, todėl paieška siaurinta naudojant kitus raktinius žodžius);
- *Pharmaco-EEG and antiseizure medication* (paieškos metu gauti 54 rezultatai, paiešką susiaurinus iki apžvalginių ir tiriamųjų straipsnių, gauti 35 straipsniai);
- “*Pharmaco-EEG*“ and “*antiepileptic drugs*“ (paieškos metu gauti 47 rezultatai, paiešką susiaurinus iki apžvalginių ir tiriamųjų straipsnių, gauti 24 straipsniai).

Iš viso paieškos metu buvo rasti 58 straipsniai (1 straipsnis atitiko). Dalis straipsnių buvo atmesti, remiantis šiais kriterijais:

- 6 straipsniai – atitiko jau anksčiau rastus *PubMed* duomenų bazėje;
- 11 tyrimų – atlikti su gyvūnais (kiškiais, pelėmis ar žiurkėmis);
- 19 tyrimų – atlikti su kitais smegenų aktyvumą veikiančiais vaistais (antipsichotikais, antidepresantais, benzodiazepiniais);
- 12 tyrimų – neatitinka šio darbo temos, nes juose aprašomas vaistams atsparios epilepsijos formos gydymas nefarmakologiniais metodais.

Toliau sisteminė literatūros apžvalga atlikta *Google Scholar* duomenų bazėje, bet paieškos laukelyje, įvedus anksčiau naudotus terminus, buvo gautas labai didelis kiekis rezultatų, todėl paieška buvo siaurinama į laukelį įvedus terminus:

- “*Pharmaco-EEG*“ and “*antiepileptic drugs*“ and “*epilepsy*“ (paieškos rezultatas – 56 straipsniai).

Dalis straipsnių buvo atmesti, remiantis šiais kriterijais:

- 26 straipsniai – atitiko jau anksčiau rastus *PubMed* ir *ScienceDirect* duomenų bazėse;
- 1 tyrimas – atliktas su gyvūnais;
- 2 tyrimai – prieiga tik rusų kalba;
- 14 tyrimų – atlikti su kitais smegenų aktyvumą veikiančiais vaistais (antipsichotikais, antidepresantais, benzodiazepiniais);
- 3 tyrimai – neatitinka šio darbo temos, nes juose aprašomas kitų ligų (Alzheimerio bei Parkinsono, priklausomybės nuo alkoholio) gydymas VNE.

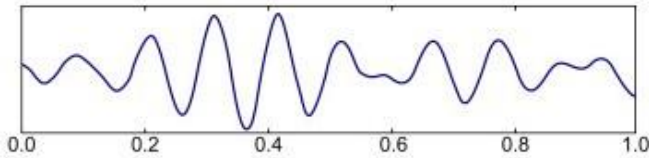
Tyrimai atlikti su gyvūnais nėra retas reiškinys farmakologiniuose tyrimuose, tačiau šios literatūros apžvalgos tikslas yra apibendrinti VNE poveikį žmogaus elektroencefalogramai, todėl tyrimai su gyvūnais nebuvo įtraukti.

Atlikus atranką, iš viso gauti 28 straipsniai (8 iš *PubMed* duomenų bazės, 10 iš *ScienceDirect* duomenų bazės ir 10 iš *Google Scholar*). Šie straipsniai ir jų bibliografiniai šaltiniai buvo peržiūrėti, iš jų buvo atrinkta dar 17 straipsnių, kurie taip pat buvo įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

FIZIOLOGINIAI ELEKTROENCEFALOGRAMOS DAŽNIAI

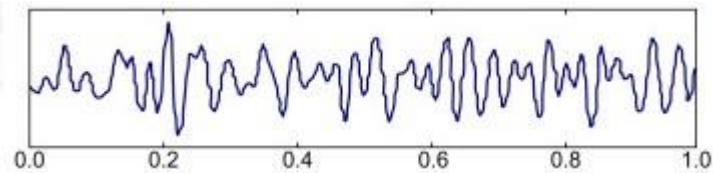
EEG matomos bangos atspindi kintantį galvos smegenų bioelektrinį aktyvumą ir tiriamo asmens budrumą (budrus, mieguistas, miega) (2). Išskirti 4 pagrindiniai EEG dažniai (alfa, beta, teta, delta), kuriems būdingas skirtingas bangų greitis ir paciento budrumas (8). EEG signalas tarp elektrodų, uždėtų ant galvos odos, susideda iš daugybės skirtingų bangų charakteristikų, nes skirtingos smegenų sritys (frontalinė, temporalinė, parietalinė, okcipitalinė) dažniausiai neskleidžia to paties smegenų bangos dažnio vienu metu (8).

Alfa bangos – 8-12 Hz dažnio, 20-60 μ V amplitudės (2,8,9). Šios bangos būdingos smegenų atsipalaidavimo bei pasyvaus dėmesio būsenai ir yra registruojamos beveik visiems sveikiems asmenims (8). Alfa bangos turi tipinį erdvinį išsidėstymą – didžiausios amplitudės būna okcipitalinėse srityse ir, išlikdamos abipus simetriškos, pamažu žemėja frontaliųjų sričių link (2). Alfa bangų mažėja, didėjant funkciniam sujaudinimui, miegant arba trumpam išnyksta, kai paciento smegenys reaguoja į kokį nors signalą, pvz.: akių atmerkimą (2,9). Vyresniame amžiuje būdingas šių bangų sulėtėjimas, kuris plinta į frontales smegenų sritis, tačiau ritmas, lėtesnis nei 8 Hz, yra laikomas patologiniu (2,9).



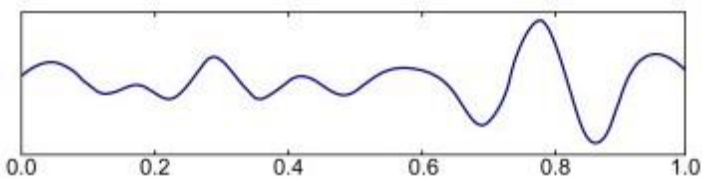
1 paveikslas. „Alfa bangos“ (8)

Beta bangos – 13-30 Hz dažnio, vidutiniškai 18-30 Hz, < 20 μ V amplitudės (2,8,9). Šios bangos gali būti išplitusios arba lokaliai bei yra registruojamos, kai pacientas yra budrus, nerimastingas, sukongcentravęs dėmesį, motoriškai aktyvus ar nevisiškai atsipalaidavęs (8). Beta bangos dažniausiai registruojamos frontalinėje srityje, o bangų amplitudė ir išplitimas didėja, kai tiriamasis snaudžia, I stadijos ir REM (greitų akių judesių) miego stadijų metu, vartoja alkoholį ar asmuo tiriamas po galvos smegenų traumos (2,9).



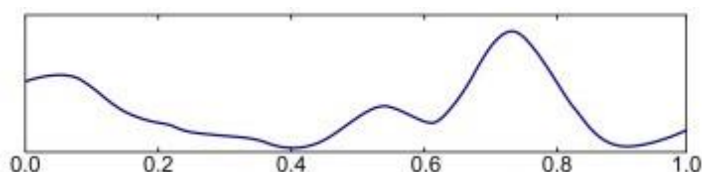
2 paveikslas. „Beta bangos“ (8)

Teta bangos – 4-7 Hz dažnio, < 30 μ V amplitudės (2,8,9). Šios bangos yra būdingos giliam atsipalaidavimui ir fiziologiniam miegui bei yra laikomos pagrindinio aktyvumo bangomis vaikams iki 3 metų amžiaus (2,8). Jeigu pacientui registruojamos difuziškai išplitusios teta bangos, tai pirmiausia reikia išsiaiškinti, ar pacientas nesnaudžia, nes išplitusių teta bangų registravimas būdravimo metu yra priskiriamas patologijai (2,9).



3 paveikslas. „Teta bangos“ (8)

Delta bangos – <4 Hz dažnio, 75-150 μ V amplitudės (2,8,9). Šios bangos yra būdingos fiziologiniam miegui, bet paaugliams gali būti registruojamos būdravimo metu okcipitalinėse srityse (2,8). Delta bangos būna išplitusios bei simetriškos, gali būti nesinchroniškos, blokuojamos atsimerkus, mažėja didėjant tiriamojo amžiui ir normos variante turėtų išnykti brendimo laikotarpiu (2). Lokaliai delta bangos, kurios yra asimetrinės, epizodiškai ar nuolatos registruojamos, yra priskiriamos patologijai (2,9).



4 paveikslas. „Delta bangos“ (8)

VAISTŲ NUO EPILEPSIJOS POVEIKIS FARMAKOLOGINĖS ELEKTROENCEFALOGRAMOS DAŽNIAMS

Manoma, kad visi VNE sukelia dominuojančio EEG ritmo sulėtėjimą ir lėtų bangų pagausėjimą. Taip pat pastebėta teigiama koreliacija tarp paciento patiriamų priepuolių skaičiaus ir interiktalinių epileptiforminių iškrovų kiekio sumažėjimo (10).

Kaip galima matyti 1 lentelėje, vienas dažniausiai nustatomų radinių, sukeltas VNE poveikio, yra EEG sulėtėjimas, kurį atspindi delta (δ ; <4 Hz) ir teta (θ ; $4-7$ Hz) aktyvumo padidėjimas bei dominuojančio smegenų bioelektrinio aktyvumo sumažėjimas aukštesniuose dažnių intervaluose (10). Svarbiausia, kad šie su vaistais susiję EEG pokyčiai yra grįžtami net ir trumpam nutraukus vaisto vartojimą (11–13). Būdingiausias radinys, susijęs su VNE, yra bendras EEG galios susilpnėjimas (14,15). Vaistai, blokuojantys kalcio ar natrio kanalus, sukelia EEG lėtinantį poveikį (14–16).

1 lentelė. „Vaistų nuo epilepsijos poveikio farmakologinės elektroencefalogramos dažniams apžvalga“

Vaistas nuo epilepsijos	Veikimo mechanizmas	Poveikis EEG dažniams	Dalyviai	Tyrimas [metai]
Karbamazepinas	Blokuoja Na^+ jonų kanalus ir slopina didelio dažnio kartotines iškrovas neuronuose	+ δ ir θ bangos	45 pacientai	R. J. Wilkus ir kt. [1978] (17)
		+ δ ir θ bangos; - α bangos	10 pacientų	R. Besser ir kt. [1992] (18)
		- foninis ritmas	15 sveikų tiriamųjų	K. J. Meador ir kt. [1993] (19)
		+ δ ir θ bangos; - foninis ritmas	31 sveikas tiriamasis ir 6 pacientai	M. C. Salinsky ir kt. [1994] (20)
		- α aktyvumo dažnis	16 pacientų	J. D. Frost ir kt. [1995] (21)
		+ θ bangos; - α aktyvumo dažnis	10 pacientų ir 10 sveikų tiriamųjų	X. Wu ir C. H. Xiao [1996] (22)
		+ δ ir θ bangos; - α aktyvumo dažnis	11 sveikų tiriamųjų	M. C. Salinsky ir kt. [2002] (16)

		+ δ ir θ bangos; - α aktyvumo dažnis	20 pacientų	B. Clemens ir kt. [2004] (23)
		+ θ bangos; - α aktyvumo dažnis	41 pacientas	B. Clemens ir kt. [2006] (24)
		+ θ bangų; - α aktyvumo dažnis	60 sveikų tiriamųjų	K. J. Meador ir kt. [2016] (25)
		- α aktyvumo dažnis; + patologinės intermituojančios generalizuotos lėtos bangos	106 pacientai	Ch. Limotai ir kt. [2020] (26)
Fenitoinas	Blokuoja Na ⁺ jonų kanalus ir slopina didelio dažnio kartotines iškrovas neuronuose	- δ ir θ bangos; + α ir β aktyvumų dažnis; + foninis ritmas	12 sveikų tiriamųjų	M. Fink ir kt. [1979] (27)
		+ δ ir θ bangos;	27 pacientai	G. K. Herkes ir kt. [1993] (28)
		- foninis ritmas	15 sveikų tiriamųjų	K. J. Meador ir kt. [1993] (19)
		- α aktyvumo dažnis	7 sveiki tiriamieji	S. S. Chung ir kt. [2002] (29)
		- α aktyvumo dažnis	188 pacientai	Ch. Limotai ir kt. [2020] (26)
Milazemidas (CP 1552 S)	Didina endogeninio glicino koncentraciją	- δ bangos; + α aktyvumo dažnis	12 sveikų tiriamųjų	B. Saletu ir J. Grunberger [1984] (30)
Gabapentinas	Blokuoja įtampai jautrius Ca ²⁺ jonų kanalus	+ δ ir θ bangos; - α aktyvumo dažnis	10 sveikų tiriamųjų	B. Saletu ir kt. [1986] (14)
		+ δ ir θ bangos; - α aktyvumo dažnis	12 sveikų tiriamųjų	M. C. Salinsky ir kt. [2002] (16)
Valproatas	Veikia γ -aminosviesto rūgšties (GABA) lygį, blokuoja GABA irimą, blokuoja nuo įtampos priklausomus Na ⁺ jonų kanalus	- foninis ritmas; - α ir β ritmų dažnis	10 pacientų	W. G. Sannita ir kt. [1989] (15)
		+ α aktyvumo dažnis	12 pacientų, 12 sveikų tiriamųjų	X. Wu ir J.J. Ma [1993] (31)
		+ foninis ritmas; - α ir β ritmų dažnis	12 pacientų	W. G. Sannita ir kt. [1993] (32)

		+ u α , - β aktyvumų dažnis	10 pacientų	X. Wu ir C.H. Xiao [1997] (33)
		Reikšmingas efektas nepastebėtas	4 pacientai	L. Wang ir X. Wang [2002] (34)
		- δ , θ ir α bangos	42 pacientai	B. Clemens ir kt. [2006] (24)
		- u α aktyvumo dažnis	13 pacientų	J. Ph. Zollner [2021] (35)
Okскарbazepinas	Blokuoja Na ⁺ jonų kanalus ir slopina didelio dažnio kartotines iškrovas neuronuose	- α aktyvumo dažnis	9 pacientai	B. Clemens ir kt. [2006] (24)
Lamotriginas	Blokuoja Na ⁺ jonų kanalus ir slopina didelio dažnio kartotines iškrovas neuronuose	- δ , θ , α ir β bangos; + α aktyvumo dažnis	25 pacientai	B. Clemens ir kt. [2006] (24)
Levetiracetamas	Moduliuoja neurotransmiterio išsiskyrimą prisijungdamas prie sinapsinio pūslelės baltymo 2A	Reikšmingas efektas nepastebėtas	28 pacientai	J. Veauthier ir kt. [2009] (36)
		- δ ir θ bangos; + α ir β ritmai	22 pacientai	J. R. Cho ir kt. [2012] (37)
		- θ bangos; + α bangos	23 pacientai ir 25 sveiki tiriamieji	L. Ricci ir kt. [2021] (7)
		Reikšmingas efektas nepastebėtas	18 pacientų	J. Ph. Zollner [2021] (35)
Lakozamidas	Blokuoja Na ⁺ jonų kanalus ir slopina didelio dažnio kartotines iškrovas neuronuose	+ θ bangos; - α aktyvumo dažnis	41 sveikas tiriamasis	K. J. Meador ir kt. [2016] (25)

Brivaracetamas	Moduliuoja neurotransmiterio išsiskyrimą prisijungdamas prie sinapsinio pūslelės baltymo 2A	- α bangos; + θ bangos	76 pacientai	E. Savastano ir kt. [2021] (38)
-----------------------	---	---	--------------	---------------------------------

Vaistai suskirstyti pagal tyrimų chronologinę eigą. Dažnių diapazonai yra apibrėžiami taip, kaip nurodyta šaltinių straipsniuose.

Paaškinimai: α – alfa (8–12 Hz); β – beta (13–30 Hz); δ – delta (<4 Hz); θ – teta (4–7 Hz); α_1 – viršutinis alfa dažnis (10–12 Hz); „+“ rodo padidėjimą arba pagausėjimą; „-“ rodo sumažėjimą arba sulėtėjimą.

Karbamazepinas – pirmos kartos VNE. Kaip galima pastebėti iš 1 lentelėje pateiktų duomenų, tai plačiausiai ištyrinėtas vaistas. Visi 1 lentelėje aprašyti tyrimai dokumentavo karbamazepino sukeltą EEG lėtinantį poveikį. Vartojant karbamazepiną dažnai stebimas akivaizdus foninio aktyvumo sulėtėjimas, net ir klinikinio pagerėjimo fone (10). EEG sulėtėjimas, susijęs su padidėjusiomis delta ir (arba) teta galios bangomis ir dominuojančio foninio ritmo sulėtėjimu, yra tipiškas būdingas karbamazepinui (18–20). Pacientams, vartojusiems karbamazepiną, buvo nustatytas atminties suprastėjimas (19). Stebima koreliacija tarp pokyčių EEG ir karbamazepino koncentracijos kraujo serume – didėjant vaisto koncentracijai, laipsniškai didėja teta galios bangų ir mažėja alfa galios aktyvumas (22). Anksčiau atliktuose tyrimuose užfiksuotas karbamazepino poveikis teta galios bangų padidėjimui ir alfa galios aktyvumo sumažėjimui (20,22) buvo dokumentuotas ir vėlesniuose, jau kitų autorių atliktuose, tyrimuose (24,25).

Fenitoinas taip pat priskiriamas pirmos kartos VNE grupei. Seniausiai atlikto tyrimo (27) duomenys, kaip galime pastebėti 1 lentelėje, stipriai skiriasi nuo vėlesniuose tyrimuose dokumentuotų rezultatų, nes tik šio tyrimo metu EEG analizė parodė, kad fenitoino terapija sumažina lėtas (delta ir teta) galios bangas ir padidina greitas (alfa ir beta) galios bangas bei padidina vidutinio foninio aktyvumo dažnį (27). EEG pakitimai buvo abipus simetriški ir nustatyti, kai vidutinė fenitoino koncentracija kraujo plazmoje buvo $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (27). Tačiau, atmetus anksčiau minėtą tyrimą, dažniausias su fenitoinu susijęs EEG pokytis yra alfa aktyvumo dažnio sumažėjimas (26,29). Taip pat fenitoino terapijos metu būdingas EEG sulėtėjimas, kurį sukelia padidėjusios delta ir teta galios bangos (28). Vieno iš tyrimų metu buvo pastebėta, kad vartojant fenitoiną suprastėja pacientų atminties funkcija (19).

Valproatas – pirmos kartos VNE. Vertinant valproato poveikį EEG dažniams matyti, kad jo poveikis foniniams EEG ritmo dažniams yra skirtingas (10). Beta galios aktyvumo sumažėjimas vartojant valproatą yra gerai žinomas jau ir iš ankstesnių tyrimų (32,33). Viršutinė alfa galios aktyvumo riba okcipitalinėse srityse padidėjo, o beta galios aktyvumas sumažėjo, didėjant valproato koncentracijai kraujyje (33). Taip pat buvo pastebėta, kad valproatas normalizuoja EEG galingumo spektrą pacientams, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsijos forma (31), tačiau, to paties tyrimo metu, buvo nustatyta, kad valproatas padidina dominuojantį foninį galios aktyvumą tiek epilepsija sergantiems pacientams, tiek ir sveikiems suaugusiems asmenims (31). Svarbu paminėti, kad ilgalaikės terapijos valproatu metu nebuvo pastebėta koreliacija tarp valproato koncentracijos kraujyje ir pagrindinių EEG dažnių aktyvumo pakitimų (34). Tačiau naujausias tyrimas, kurio metu buvo vertinamas bei lyginamas valproato ir levetiracetamo poveikis EEG foniniams ritmams, šį radinį paneigė (35). Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad gydymas valproatu, priklausomai nuo paros dozės, sumažina alfa aktyvumo dažnį (35).

Gabapentinas – antros kartos VNE. Nustatyta, kad jis padidina delta ir teta galios bangas ir sumažina alfa galios aktyvumą sveikiems tyrimo dalyviams (14,16). Nepaisant šio pradinio lėtinančio poveikio, kuris buvo užfiksuotas praėjus 1, 2 ir 4 valandoms po vaisto suvartojimo, praėjus 6 ir 8 valandoms po vaisto suvartojimo, buvo dokumentuotas beta aktyvumo dažnio pasikeitimas, kuris buvo interpretuojamas kaip budrumo pagerėjimas (14). Taigi, šie rezultatai atkreipia dėmesį, kad vaistų poveikio tyrimas EEG dažniams ir pacientų pažinimo funkcijoms turėtų būti stebimas ne tik iš karto po vaisto suvartojimo, bet ir praėjus keletui valandų.

Lamotriginas taip pat priskiriamas antros kartos VNE grupei. Tyrimo, atlikto epilepsija sergantiems pacientams, metu buvo nustatytas alfa aktyvumo dažnį padidinantis lamotrigino poveikis (24). Taip pat lamotriginas sumažino plataus intervalo (alfa, beta, delta ir teta) galios bangas (24).

Okskarbazepinas – antros kartos VNE. Tyrimas, kurio metu karbamazepino terapija buvo keičiama į gydymą okskarbazepinu, parodė delta, teta ir alfa galios bangų sumažėjimą bei β aktyvumo padidėjimą, palyginus su poveikiu, kuris buvo pastebėtas vartojant karbamazepiną (23). Šie rezultatai patvirtina hipotezę, kad okskarbazepinas, karbamazepino analogas, sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių, bet vis tiek, kaip ir karbamazepinas, lėtina EEG, mažindamas alfa aktyvumo dažnį (23,24).

Levetiracetamas taip pat priskiriamas antros kartos VNE grupei, tačiau su juo atliktuose tyrimuose buvo pastebėtas EEG aktyvinantis poveikis. Vieno iš tyrimų imtis buvo

22 epilepsija sergantys pacientai, kurie anksčiau nevartojo VNE (37). EEG įrašai buvo atlikti prieš ir po terapijos levetiracetamu. Rezultatai parodė delta ir teta galios bangų sumažėjimą bei alfa ir beta galios aktyvumų padidėjimą (37). Kito tyrimo su 23 pacientais ir 25 kontroliniais asmenimis metu buvo nustatyta, kad terapija levetiracetamu reikšmingai padidina alfa galios aktyvumą ir sumažina teta galios bangas (7). Kiti 2 tyrimai dokumentavo, kad terapija levetiracetamu nekeičia EEG foninio aktyvumo dažnio ir nesumažina viršutinio alfa aktyvumo dažnio (35,36).

Lakozamidas – trečios kartos VNE. Jis, kaip ir kiti Na⁺ jonų kanalus blokuojantys VNE, didina teta galios bangas ir mažina alfa galios aktyvumą (25).

Brivaracetamas taip pat priskiriamas naujesiems, trečios kartos, VNE. Jo veikimo mechanizmas yra toks pat kaip ir levetiracetamo, antros kartos VNE (36,38). Abu vaistai moduliuoja neurotransmiterio išsiskyrimą, jungdamiesi prie sinapsinės pūslelės baltymo 2A (*synaptic vesicle protein 2A (SV2A)*) (36,38). Nepaisant to, su brivaracetamu atlikto tyrimo metu nustatyta, kad jis, priešingai nei levetiracetamas, sumažina alfa galios bangas ir padidina teta galios bangas (38). Žinoma, brivaracetamas dar yra ganėtinai naujas VNE, todėl reikalinga išsamesnė šio vaisto sukeliama poveikio EEG analizė.

Milazemidas (CP 1552 S) – glicino derivatas. Jis, priešingai nei dauguma kitų VNE grupės atstovų, pagreitina EEG. Milazemidas padidina GABA koncentraciją ir endogeninio glicino atsargas (30). Tyrimo sveikiems asmenims, vartojantiems milazemidą, metu buvo nustatyta, kad, priklausomai nuo vaisto dozės, sumažėjo delta aktyvumas bei padidėjo beta ir alfa aktyvumai (30). Šie EEG požymiai atspindi pacientų budrumo pagerėjimą, vartojant mažas milazemido dozes (30). Tyrimo autoriai vaisto sukeltus pokyčius EEG sieja su jo išskirtiniu veikimo mechanizmu (30).

VAISTŲ NUO EPILEPSIJOS SUKELTŲ PAKITIMŲ ELEKTROENCEFALOGRAMOJE ŠAŠAJA SU PAŽINIMO FUNKCIJŲ SUTRIKIMAIS

Dar vienas labai svarbus aspektas, susijęs su VNE, yra šalutinis poveikis pažinimo funkcijoms, tokioms kaip: mąstymas, atmintis, dėmesys, koncentracija, budrumas, skaičiavimas. Manoma, kad nepageidaujamas poveikis šioms funkcijoms yra tiesiogiai susijęs su VNE poveikiu bioelektriniam smegenų aktyvumui (16).

Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo (30) metu, encefalotropinės ir psichotropinės milazemido, naujo glicino darinio, turinčio prieštraukulinį poveikį, savybės buvo tiriamos kiekybinės EEG ir psichometrinės analizės būdu. Pacientų grupė, sudaryta iš 12

sveikų asmenų, kiekvieną savaitę, atsitiktinės atrankos būdu, vartojo vienkartinės 400 mg, 800 mg, 1600 mg milazemido dozes bei placebo. Lyginant su placebo, EEG analizė parodė reikšmingą milazemido poveikį centrinei nervų sistemai, kuris pasireiškė delta aktyvumo susilpnėjimu po visų 3 milazemido dozių (30). Taip pat buvo pastebėta: beta aktyvumo padidėjimas po 400 mg dozės, alfa aktyvumo padidėjimas po 800 mg dozės bei alfa aktyvumo padidėjimas, bet beta aktyvumo sumažėjimas po 1600 mg milazemido dozės (30). Šie milazemido sukelti EEG požymiai atsispindėjo ir psichometriniuose testuose, kuriuose buvo matomas dėmesio, koncentracijos, psichomotorinio aktyvumo bei poveikio pagerėjimas, kuris silpnėjo didėjant vaisto dozėms (30).

Po dvejų metų, tų pačių autorių atliktas analogiškas tyrimas (14) su gabapentinu. Praėjus 2 valandoms po vaisto suvartojimo, spektrinė EEG analizė parodė delta ir teta bangų pagausėjimą ir alfa aktyvumo sumažėjimą (14). Šie požymiai atspindi gabapentino slopinantį poveikį centrinei nervų sistemai, tačiau, praėjus dar kelioms valandoms, pokyčiai pasikeitė ir buvo interpretuojami kaip budrumo funkcijos pagerėjimas (14). Psichometrinis įvertinimas patvirtino koncentracijos, atminties ir reakcijos pagerėjimą (14). Subjektyvi pacientų savijauta keitėsi priklausomai nuo vaisto dozės (14).

K. J. Meador ir kiti (19) atliko tyrimą, kurio metu vertino karbamazepino bei fenitoino poveikį EEG ir atminčiai. Gauti rezultatai parodė, kad elektroencefalogramos foninio ritmo sulėtėjimas sutapo su atminties sutrikimu, nustatytu atliekant žodines įsiminimo užduotis (19). Priešingai nei anksčiau aptartame tyrime, kitas su fenitoinu atliktas tyrimas (29) parodė, kad vartojant mažas (10 mg/kg) vaisto dozes septyniems sveikiems savanoriams buvo nustatytas alfa galios ritmo sumažėjimas, kuris neturėjo jokios įtakos pacientų atminčiai. Nors šio tyrimo dalyviai pranešė apie subjektyvų vaisto sukeltą poveikį pažintinėms funkcijoms, tačiau šis šalutinis poveikis neturėjo įtakos objektyviai vertinamų užduočių atlikimo tikslumui ir reakcijos laikui (29).

Prospektyvinis tyrimas (21), kurio metu buvo lyginami EEG dažnio pokyčiai okcipitalinėje srityje po gydymo karbamazepinu su ilgalaikiais neuropsichologinių pacientų savybių pokyčiais, susiejo EEG dažnio atsaką į karbamazepiną su nepageidaujamu poveikiu vaikų kognityvinėms funkcijoms. Tyrimo imtį sudarė 16 anksčiau negydytų 5–14 metų vaikų, kuriems neseniai prasidėjo židininiai epilepsijos priepuoliai ir kurie buvo gydomi karbamazepino monoterapija bent 1 metus. EEG pokyčiai, pradėjus gydymą karbamazepinu, buvo lyginami su pradine EEG, daryta prieš gydymą. Neuropsichologiniai veiksniai buvo įvertinti tyrimo pradžioje ir po 1 metų gydymo. Daugeliui tiriamųjų buvo nustatytas alfa dažnio sumažėjimas po karbamazepino skyrimo, bet didesnis nei 0,5 Hz sumažėjimas buvo pastebėtas

tiems pacientams, kuriems vėliau (po 1 metų) pasireiškė suprastėjusi neuropsichologinių funkcijų veikla (21). Iš šių duomenų galime daryti išvadą, kad kiekybinė EEG analizė padeda prognozuoti pacientus, kuriems ilgalaikėje perspektyvoje atsiras neuropsichologiniai pokyčiai, sukelti VNE vartojimo. Taip pat šio tyrimo rezultatas pabrėžia hipotezę, kad VNE sukelia EEG ritmo lėtėjimą.

Kiek vėliau panaši išvada buvo nustatyta atlikus tyrimą su suaugusiais pacientais (16). M. Salinsky ir kt. ištyrė gabapentino ir karbamazepino poveikį sveikų savanorių neurofiziologinėms bei pažinimo/elgsenos funkcijoms. 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, lygiagrečių grupių karbamazepino ir gabapentino tyrime su sveikais savanoriais 23 asmenys gavo tikslinę 1200 mg karbamazepino arba 3600 mg gabapentino dozę (16). EEG kiekybinė analizė ir kognityviniai testai buvo atlikti prieš VNE terapiją ir dar kartą po 12 savaičių trukusio gydymo. Testo ir pakartotinio testo rezultatai buvo lyginami su 72 negydytų kontrolinių asmenų testų rezultatais. Tyrimo metu nustatyta, kad tiek karbamazepinas, tiek gabapentinas žymiai sumažino alfa ritmo dažnį, bet karbamazepino poveikis buvo stipresnis (16). Lyginant su kontroline grupe, kognityvinių funkcijų testai atskleidė VNE poveikį dviem objektyviems testams (skaitmenų simbolių testui ir *Stroop* testui) iš septynių ir visiems subjektyviems pacientų skundams (16). Skirtumai tarp karbamazepino ir gabapentino nebuvo reikšmingi (16). Nustatyta, kad didesnis EEG sulėtėjimas buvo susijęs su didesniu subjektyviu neurotoksiškumu ir prastesniu kognityvinių funkcijų testo atlikimu (16). Tyrimo autoriai padarė išvadą, kad ilgalaikis gydymas tiek karbamazepinu, tiek gabapentinu sukėlė EEG sulėtėjimą, kuris koreliavo su subjektyviais pacientų skundais, susijusiais su pažinimo funkcijų sutrikimu, ir objektyviais kognityvinių funkcijų įvertinimo testais (16).

Panašūs rezultatai buvo gauti ir po metų tų pačių autorių atliktame tyrime (39). Šio tyrimo metu buvo stengiamasi išsiaiškinti, ar VNE gali būti susiję su nepageidaujamu neurologiniu poveikiu, sukeliančiu pažinimo funkcijų sutrikimus. Tokiu atveju, objektyvūs VNE poveikio smegenims atpažinimo metodai galėtų būti naudingi ilgalaikiam epilepsijos gydymo valdymui. Tyrėjai palygino kiekybinius EEG matavimus ir pažinimo funkcijų testus tiek pradedančioje, tiek baigiančioje VNE terapiją pacientų grupėse (39). Buvo ištirta: 20 pacientų, pradėjusių gydymą VNE, 12 pacientų, nutraukusių VNE vartojimą, 33 pacientai, visą laiką stabiliai vartojantys VNE, ir 73 sveiki kontroliniai asmenys (39). Visiems tiriamiesiems, prieš keičiant VNE dozę, buvo atlikti EEG tyrimai ir kognityvinių funkcijų įvertinimo testai bei jie buvo pakartoti po 12–16 savaičių, praėjus ≥ 4 savaitėms po paskutinio dozės pakeitimo (39). Gauti duomenys parodė, kad pacientų, pradėjusių VNE terapiją, alfa aktyvumo dažnis reikšmingai sumažėjo, o pacientų, nutraukusių VNE terapiją, – reikšmingai padidėjo, lyginant

duomenis su kontrolinės grupės rezultatais (39). Vidutinio aktyvumo dažnio ir teta bangu dažnio rezultatai buvo panašūs (39). Nustatyta, kad EEG pokytis koreliavo su bendrai nustatytu kognityvinių pokyčių matu ($r^2 = 0,71$; $p < 0,001$), individualiais kognityviniais rodikliais ir subjektyviais pacientų skundais (39). Išnagrinėję gautus rezultatus, autoriai apibendrina, kad kiekybiniai matai, gauti iš EEG, yra jautrūs VNE ir koreliuoja su VNE poveikiu pažinimo funkcijoms bei subjektyviais pacientų išsakytais skundais (39). Nors ši koreliacija ir nerodo visiško tiesioginio ryšio, bet kiekybinis EEG tyrimas galėtų būti naudojamas kaip praktinis VNE poveikio centrinei nervų sistemai įvertinimas. Šis tyrimas (39) yra labai tvirtas įrodymas, kad yra tiesioginis ryšys tarp vaistų poveikio neurofiziologinėms ir neuropsichologinėms funkcijoms.

Kitokį tyrimo metodą aprašė K. J. Meador ir kt. (40), kurio metu iš EEG charakteristikos ir neuropsichologinio įvertinimo rezultatų buvo sudarytas sudėtinis balas, kuriuo buvo siekiama apibūdinti brivaracetamo ir levetiracetamo poveikį pažinimo funkcijų veiklai. Gauti rezultatai parodė, kad brivaracetamo poveikis pažinimo funkcijoms reikšmingai nesiskiria nuo levetiracetamo ir placebo (40). Šis tyrimas yra puikus pavyzdys, kad vaisto poveikio bioelektriniam smegenų aktyvumui įvertinimas kognityvinės veiklos metu yra geras metodas norint aprašyti fiziologinių pažinimo funkcijų pakitimus šalutinio vaistų poveikio fone.

Apibendrinant, farmakologinės EEG ir pažinimo funkcijų pakitimų sutapimas rodo, kad tai yra du vienas kitą papildantys VNE poveikio pacientui įrodymai. Keleto šiame skyriuje aptartų tyrimų (14,16,19,29,30,40) trūkumas, į kurį reikia atsižvelgti, yra tai, kad jie buvo atlikti su sveikais savanoriais, o poveikis epilepsija sergantiems pacientams galėtų būti kitoks dėl pačios epilepsijos priepuolių sukeliama neigiamo poveikio pažinimo funkcijoms. Taip pat įvertinus visų minėtų tyrimų duomenis, gautus rezultatus ir autorių išvadas, galima teigti, kad EEG dažnių pokyčiai reikšmingai koreliuoja su VNE sukeliama nepageidaujama poveikiais, kurie pacientams pasireiškia pažinimo funkcijų sutrikimu. Taigi, šie tyrimai parodo, kad remiantis kiekybine EEG analize, galima objektyviai nustatyti su VNE susijusį neurotoksiškumą.

ELEKTROENCEFALOGRAMOS PAKITIMŲ SAŠAJA SU EPILEPSIJOS GYDYMO PROGNOZE

Jau 1987 metais B. Saletu ir kt. (41) atlikdami tyrimą, kuriame buvo apžvelgiama topografinė farmakologinių EEG duomenų, gautų atliekant sisteminius dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus tyrimus su sveikais savanoriais, naudojant 5 skirtingų psichofarmakologinių

klasių reprezentatyvius vaistus, padarė išvadą, kad farmakologinis EEG vaizdas vaistų, veikiančių centrinės nervų sistemos bioelektrinį aktyvumą, poveikyje gali padėti nuspėti terapinį vaistų veiksmingumą pacientų ligos gydymui. Autorių nuomone, kiekybinis farmakologinės EEG įvertinimas yra vertingas metodas, norint nustatyti kaip, kada ir kokiomis dozėmis vartojamas vaistas bus centralizuotai veiksmingas bei taip pat turės potencialą parodyti psichotropinių vaistų poveikį žmogaus smegenims, kurio anksčiau nebuvo galima atpažinti (41). Topografinis farmako-EEG vaizdas padės išplėsti tyrimų sritį, siekiant geriau suprasti psichotropinių vaistų veikimo būdą žmogaus neuropsichofarmakologijoje (41).

Būtent toks tyrimas (42), kurio metu buvo stengiamasi nustatyti EEG pakitimų vaizdą, galintį padėti nuspėti gydymo atsaką ateityje, buvo atliktas 2011 metais. O. Benjamin ir kt. (42) tyrimo pateiktose išvadose pastebėtas ryšys tarp EEG dažnio pikų ir bangų komplekso iškrovų metu bei atsako į gydymą. Tyrimas buvo atliktas su 21 pacientu, sergančiu idiopatine generalizuota epilepsijos forma. Tyrimui buvo pasirinkti tie pacientai, kurių EEG buvo registruojami piko ir bangos kompleksai, trunkantys mažiausiai 4 sekundes. Pagal subtilų EEG dažnio skirtumą per pirmąsias dvi iškrovos sekundes, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes. Vaistų poveikio sukeltas klinikinis atsakas šiose grupėse išsiskyrė: per ateinančius 1–2 metus priepuoliai išnyko tai pacientų grupei, kurios piko ir bangos komplekso pradžios dažnis buvo $> 3,2$ Hz, o priepuoliai išliko tiems pacientams, kurių piko ir bangos komplekso pradžios dažnis buvo $< 3,2$ Hz (tyrimo jautrumas 75 %, specifiškumas 92 %) (42). Atsižvelgiant į šiuos skirtingus rezultatus santykinai mažoje tiriamųjų imtyje, reikalingi tolimesni EEG tyrimai, siekiant išsiaiškinti dažnio rodiklio prognozuojamąją reikšmę, galinčią numatyti gydymo atsaką.

Dar vienas tyrimas (7), kurio metu buvo iškelta hipotezė, kad gydymo rezultatus galima numatyti pagal EEG tyrimo duomenis, buvo publikuotas 2021 metais. Šio tyrimo (7) tikslas buvo nustatyti kiekybinius EEG atsakus anksčiau vaistų nevartojusių pacientų populiacijoje, sergančioje temporalinės skilties epilepsija ir pradėjusioje vartoti levetiracetamą kaip pirmąjį VNE. Buvo ištirti 23 pacientai, sergantys temporalinės skilties epilepsija, ir 25 sveiki kontroliniai asmenys. Po dvejų metų levetiracetamo terapijos, klinikiniai rezultatai buvo suskirstyti į dvi grupes: pacientus, kuriems priepuoliai išnyko, ir pacientus, kuriems priepuoliai išliko. EEG duomenys buvo lyginami tarp sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų ir pacientų, sergančių temporalinės skilties epilepsija, pirmąjį tyrimo dieną ir praėjus trims mėnesiams nuo VNE terapijos pradžios. Taip pat EEG duomenys buvo palyginti tarpusavyje pacientų, kurių epilepsijos priepuoliai išnyko, su pacientų, kurių priepuoliai išliko, EEG duomenimis. Šio tyrimo metu buvo sukurti specialūs „Imtuvo veikimo charakteristikų“ kreivių modeliai,

siekiant patikrinti, ar iš EEG, padarytos dar prieš vaistų vartojimą, galima numatyti rezultatą, kurį sukels vartojamas vaistas ateityje (7). Gauti rezultatai rodo, kad levetiracetamo vartojimas padidina EEG alfa galios aktyvumą ir sumažina teta galios bangas (7). Kiekybinė EEG analizė numatė rezultatus, kurie buvo gauti po 2 metų gydymo levetiracetamu, tikslumu, svyruojančiu nuo 65,2 % iki 91,3 %, iš EEG, darytos prieš vaisto vartojimą, ir tikslumu, svyruojančiu nuo 69,9 % iki 86,9 %, iš EEG, darytos praėjus 3 mėnesiams nuo terapijos levetiracetamu pradžios (7). Autorių išvada, kad terapija levetiracetamu pacientams, sergantiems temporalinės skilties epilepsija, sukelia EEG modifikacijas, kurias galima nuspėti ir numatyti dar prieš pradėdant vaisto vartojimą (7).

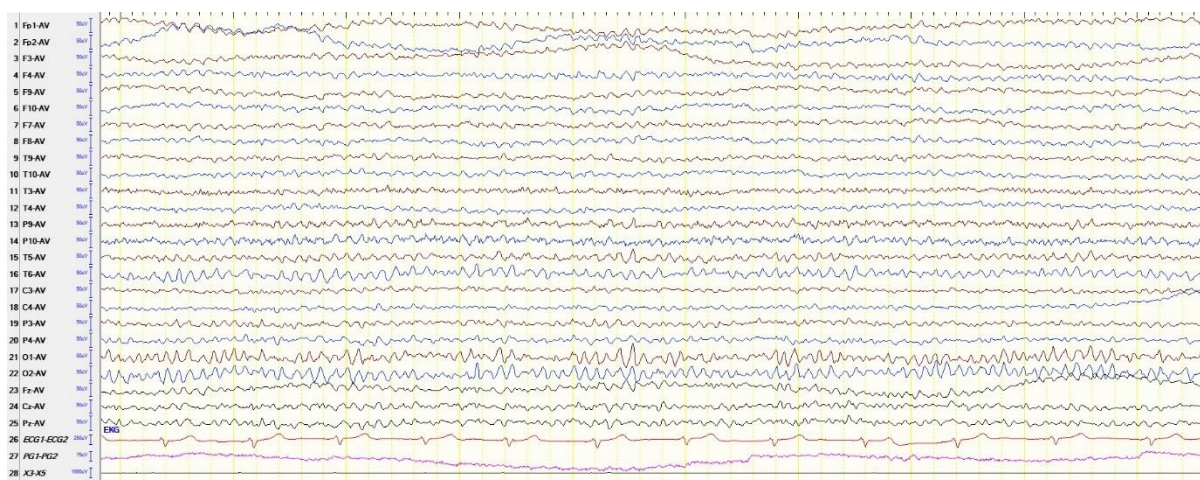
Dar vienas tyrimas (43), kuriame buvo siekiama nustatyti, kuris klinikinių ir elektroencefalografinių savybių derinys gali padėti numatyti, koks bus pacientų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, atsakas į VNE terapiją: VNE jautrus ar VNE atsparus, buvo atliktas su žymiai didesne pacientų imtimi nei anksčiau aptarti tyrimai. Tyrimo metu buvo išanalizuota 118 VNE atsparių ir 114 VNE jautrių pacientų atvejų. Klinikinės charakteristikos ir EEG tyrimo išvados buvo paimtos iš pačių pirmų šių pacientų įrašų, bei duomenys buvo palyginti su kontrolinėmis charakteristikomis, naudojant daugiamatę logistinę regresiją, kad būtų sukurtas nuspėjamas idiopatine generalizuota epilepsija sergančio ir gydymui VNE atsparaus paciento modelis (43). Rezultatai parodė, kad nepriklausomi VNE atsparumo veiksniai yra susiję su tam tikrais priepuolių tipo deriniais: absansų, miokloninių ir generalizuotų toninių-kloninių traukulių bei absansų ir generalizuotų toninių-kloninių traukulių, taip pat su EEG žymenimis: padidėjusių generalizuotų piko-bangos kompleksų iškrovomis miego metu ir generalizuotų polipikų serijų buvimu (43). Taigi, remiantis šio tyrimo duomenimis, galima teigti, kad vertinant, ar pacientas bus jautrus VNE terapijai, reikia gerai išanalizuoti paciento patiriamų priepuolių derinius ir EEG duomenis.

Remiantis visais aptartais tyrimais, galima teigti, kad kiekybinė EEG analizė gali padėti suprasti VNE poveikį centrinei nervų sistemai ir pasiūlyti naujus prognostinius biomarkerius pacientams, sergantiems epilepsija. Jei tokie biomarkeriai būtų nustatyti ir pradėti naudoti rutiniškai pacientų, sergančių epilepsija, gydyme, tai galima būtų numatyti gydymo veiksmingumą, remiantis EEG duomenimis, dar prieš pradėdant gydymą VNE ir taip galima būtų išvengti potencialiai žalingo ir brangaus vaistų vartojimo kelis mėnesius ar net metus bei iš karto parinkti numatomą patį veiksmingiausią gydymą konkrečiam pacientui.

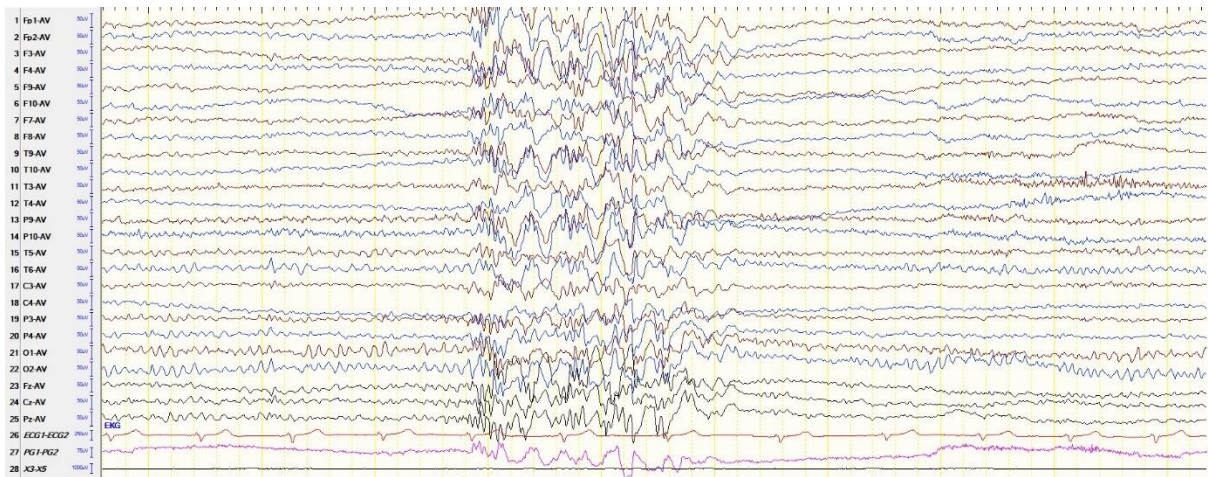
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

48 metų amžiaus moteriškos lyties pacientė konsultacijai pas neurologą atvyko po antrojo traukulių priepuolio. Surinkta pacientės anamnezė priepuolių metu apie: sąmonės būklę (išlikusi, išnykusi ar sutrikusi), židinius požymius (funkcinė asimetrija, sutrikusi kalba, automatizmas), šalutinius simptomus (galvos skausmas, galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas), priepuolio trukmę. Taip pat aptarta įvykių seka ir simptomų kaita, vykstanti priepuolio metu. Iš anamnezės žinoma, kad pacientei buvo diagnozuota generalizuota miokloninė epilepsija paauglystėje (15 metų amžiuje), skirtas gydymas valproine rūgštimi buvo veiksmingas ir priepuoliai (mioklonijos ir generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai) nesikartoję 30 metų. Gydymas buvo nutrauktas priepuoliams nesikartojant penkerius metus. Pacientei atliktas EEG tyrimas, kurio metu buvo registruotos generalizuotos epilepsiforminių potencialų iškrovos, patvirtinančios generalizuotos epilepsijos diagnozę (5a ir 5b pav.).

Pacientei pageidaujant, paskirtas gydymas valproine rūgštimi 500mg 2 k./d., kaip pirmo pasirinkimo vaistas generalizuotų epilepsijos formų gydymui. Paskirtas pakartotinis vizitas po 4 mėnesių.



5a paveikslas. „Pirmoji EEG – foninis aktyvumas“ – registruotas abipus simetriškas 10-11 Hz (alfa) dažnio aktyvumas, ryškiausios ir didžiausios 50-60 μ V amplitudės pakaušio srityse (elektrodai O1 ir O2) pamažu žemėjančios frontaliųjų sričių link.



5b paveikslas. „Pirmoji EEG – pataloginiai radiniai“ – matomi epilepsiforminiai potencialai: generalizuotos, 2 sekundes trunkančios iškrovos, kurias sudaro generalizuoti dauginiai aukštos amplitudės pikai bei dauginių pikų ir delta dažnio bangos kompleksai.

Antrojo vizito metu, pacientė pažymėjo, kad generalizuoti epilepsijos priepuoliai nesikartoja, bet išsakė naujai atsiradusius skundus, susijusius su kognityvinių funkcijų suprastėjimu. Pacientė teigė, kad paskutinius kelis mėnesius tapo sunku mąstyti, jaučiasi sulėtėjusi. Taip pat pacientė akcentavo, kad tuo pačiu metu negali atlikti kelių skirtingų darbų, ką galėdavo padaryti anksčiau, kai dar nevartojo vaistų. Atliktas pakartotinis EEG tyrimas.



6 paveikslas. „Antroji EEG – foninis aktyvumas“ – registruotas abipus simetriškas 8-9 Hz (alfa) dažnio aktyvumas, ryškiausios ir didžiausios 40-50 μ V amplitudės pakaušio srityse (elektrodai O1 ir O2) žemėjančios frontaliųjų sričių link. Epilepsiforminiai potencialai neregistruojami.

KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Apie valproato, pirmosios kartos VNE, poveikį epilepsija sergančių asmenų EEG buvo kalbama nuo tada, kai šis vaistas buvo pradėtas naudoti medicinoje. Nors yra gerai žinoma, kad visi VNE, įskaitant ir valproatą, sumažina priepuolių dažnį ir modifikuoja interiktalinio epileptiforminio aktyvumo dažnį, bet nagrinėjant VNE poveikį foniniam EEG ritmo dažniui, skirtingų autorių duomenys išsiskiria, todėl valproato poveikis EEG nėra iki galo aiškus (10).

Kai kurie autoriai teigia, kad terapinėmis dozėmis vartojami valproatai reikšmingai nekeičia EEG veiklos (28), o kai kurie EEG analizėje pastebėjo sumažėjusią sinchronizaciją delta ir teta bangų dažniuose (44), bet dauguma autorių sutaria, kad svarbiausias valproato sukeltas pokytis susideda iš generalizuotų pikų sumažėjimo ar net visiško išnykimo kartu su epilepsijos priepuolių skaičiaus sumažėjimu (45–49). Nustatyta, kad valproato vartojimas gali sukelti grįžtamąją klinikinę encefalopatiją, kuri dažniausiai yra siejama su foninio EEG aktyvumo sulėtėjimu (46).

Vienas iš svarbiausių EEG foninio aktyvumo bruožų ramybės būsenos metu yra foninis dominuojantis ritmas, kuris daugumai žmonių yra alfa aktyvumo intervale (8–12 Hz) (50). Įrodyta, kad viršutinis alfa aktyvumo dažnis (10-12 Hz) yra stabilus bruožas, individualus kiekvienam pacientui (51), bet taip pat galintis kisti, priklausomai nuo smegenų būklės (51,52). Naujame tyrime, kuris aprašytas 2021 metais, J.P. Zollner ir kt. (35) palygino valproato ir levetiracetamo poveikį, jau anksčiau minėtam, viršutiniam alfa aktyvumo dažniui. Gauti rezultatai rodo, kad gydymas valproatu, priklausomai nuo paros dozės, sumažina viršutinį alfa aktyvumo dažnį, bet šis dažnis išlieka toks pats levetiracetamo terapijos metu (35). Su valproato vartojimu susijęs foninio EEG ritmo sulėtėjimas buvo nustatytas net ir tiems pacientams, kuriems nebuvo nustatyta jokių elektroencefalografinių ar klinikinių encefalopatijos požymių (35).

Aprašyto klinikinio atvejo pacientė keturis mėnesius kiekvieną dieną vartoja po 1 000 mg valproato ir vaistų fone generalizuoti epilepsijos priepuoliai jai nesikartoja. Tai atsispindi ir po keturių mėnesių atliktoje elektroencefalogramoje, kurioje epilepsiforminiai potencialai neregistruojami. Taigi, lyginant skirtingų mėnesių elektroencefalogramas, stebimas interiktalinių polipikų išnykimas – būdingas požymis valproato terapijos metu.

Pacientės antrojo vizito metu išsakyti skundai, susiję su kognityvinių funkcijų pablogėjimu, atsirado pradėjus vartoti vaistus. Šie skundai taip pat labai gerai atsispindi elektroencefalogramoje. Lyginant pakartotinio vizito metu atliktą elektroencefalogramą su jau anksčiau atlikta elektroencefalograma, galima pastebėti, kad foninis smegenų bioelektrinis aktyvumas yra sulėtėjęs 1-2 Hz. Taigi, remiantis jau anksčiau aptartomis išvadamis apie

valproato poveikį ir šios pacientės duomenimis, galima teigti, kad valproato vartojimas sukėlė foninio EEG ritmo sulėtėjimą. Manoma, kad būtent šis smegenų bioelekcinio aktyvumo pokytis, kurį nulėmė vaisto nuo epilepsijos vartojimas, sukėlė pacientės išsakytus pažinimo funkcijų pablogėjimo skundus, keliančius sunkumų kasdienėje veikloje.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Apibendrinant vaistų nuo epilepsijos grupės poveikį, galima teigti, kad standartiniai vaistai nuo epilepsijos sulėtina foninį elektroencefalogramos ritmo dažnį net ir esant terapiniams vaisto lygmenims kraujo serume ir padidina teta ir delta bangų išplitimą būdravimo metu. Šie pokyčiai koreliuoja tiek su kognityviniu poveikiu, tiek ir su subjektyviais paciento skundais. Skirtingų vaistų nuo epilepsijos poveikis interiktaliniams pikams yra nevienodas, bet, analizuojant pacientų duomenis, pastebėta teigiama koreliacija tarp mažėjančio paciento patiriamų priepuolių skaičiaus ir mažėjančio pikų skaičiaus elektroencefalogramoje.

Elektroencefalogramos dažnių pokyčiai reikšmingai koreliuoja su vaistų nuo epilepsijos sukeliama nepageidaujama poveikiais, kurie pacientams pasireiškia pažinimo funkcijų sutrikimu. Kiekybinė elektroencefalogramos analizė gali padėti suprasti vaistų nuo epilepsijos sukeltą poveikį centrinei nervų sistemai, objektyviai nustatyti jų sukeltą neurotoksiškumą ir pasiūlyti naujus prognostinius biomarkerius, kurių pagalba būtų galima numatyti gydymo veiksmingumą ir išvengti potencialiai žalingo ir brangaus vaistų vartojimo kelis mėnesius ar net metus, jei iš anksto nuspėtume, kad tam tikri vaistai konkrečiam pacientui, pagal elektroencefalogramos duomenis, nesukels norimo poveikio.

Atkreipus dėmesį į nedidelę standartinės elektroencefalogramos kainą, platų prieinamumą ir tyrimo neinvaziškumą, galima pastebėti, kad visas farmakologinių elektroencefalogramos tyrimų potencialas epilepsijos srityje dar nėra iki galo išnaudotas. Be to, dauguma farmakologinių elektroencefalografijos tyrimų yra skirti senos kartos vaistų nuo epilepsijos poveikio nagrinėjimui, o naujai sukurtų vaistų nuo epilepsijos poveikis elektroencefalogramai vis dar išlieka nevisiškai aiškus. Taigi, reikėtų didinti farmakologinių tyrimų populiarumą epilepsijos srityje, siekiant didesnio kiekio publikacijų apie naujos kartos vaistų nuo epilepsijos poveikį elektroencefalogramai.

Priedas 1

LITERATŪROS SARAŠAS

1. Epilepsy [Internet]. [cited 2023 Apr 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens WE, et al. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants [Internet]. St. Louis EK, Frey LC, editors. Chicago: American Epilepsy Society; 2016 [cited 2023 Apr 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390354/>
3. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. In: International Review of Neurobiology [Internet]. Academic Press; 2007 [cited 2023 Apr 19]. p. 85–110. (The Neurobiology of Epilepsy and Aging; vol. 81). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774206810068>
4. Jobert M, Wilson FJ, Ruigt GSF, Brunovsky M, Prichep LS, Drinkenburg WHIM, et al. Guidelines for the recording and evaluation of pharmaco-EEG data in man: the International Pharmaco-EEG Society (IPEG). *Neuropsychobiology*. 2012;66(4):201–20.
5. Dahlin M, Knutsson E, Amark P, Nergårdh A. Reduction of epileptiform activity in response to low-dose clonazepam in children with epilepsy: a randomized double-blind study. *Epilepsia*. 2000 Mar;41(3):308–15.
6. Scollo-Lavizzari G. The clinical anti-convulsant effects of flumazenil, a benzodiazepine antagonist. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1988;2:129–38.
7. Ricci L, Assenza G, Pulitano P, Simonelli V, Vollero L, Lanzone J, et al. Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe Epilepsy: Predictive value of quantitative-EEG analysis. *Clinical Neurophysiology*. 2021 Jan 1;132(1):25–35.
8. Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC. Chapter 2 - Technological Basics of EEG Recording and Operation of Apparatus. In: Abhang PA, Gawali BW, Mehrotra SC, editors. Introduction to EEG- and Speech-Based Emotion Recognition [Internet]. Academic Press; 2016 [cited 2023 May 17]. p. 19–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128044902000026>
9. Marcuse LV, Fields MC, Yoo J (Jenna). 2 - The normal adult EEG. In: Marcuse LV, Fields MC, Yoo J (Jenna), editors. Rowan's Primer of EEG (Second Edition) [Internet]. London: Elsevier; 2016 [cited 2023 May 17]. p. 39–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323353878000020>

10. Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*. 1987;28(3):259–66.
11. Tuunainen A, Nousiainen U, Pilke A, Mervaala E, Partanen J, Riekkinen P. Spectral EEG during short-term discontinuation of antiepileptic medication in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995 Aug;36(8):817–23.
12. Zaveri HP, Pincus SM, Goncharova II, Novotny EJ, Duckrow RB, Spencer DD, et al. A decrease in EEG energy accompanies anti-epileptic drug taper during intracranial monitoring. *Epilepsy Res*. 2009 Oct;86(2–3):153–62.
13. Zaveri HP, Pincus SM, Goncharova II, Novotny EJ, Duckrow RB, Spencer DD, et al. Background intracranial EEG spectral changes with anti-epileptic drug taper. *Clin Neurophysiol*. 2010 Mar;121(3):311–7.
14. Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L. Evaluation of encephalotropic and psychotropic properties of gabapentin in man by pharmaco-EEG and psychometry. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986 Jul;24(7):362–73.
15. Sannita WG, Gervasio L, Zagnoni P. Quantitative EEG effects and plasma concentration of sodium valproate: acute and long-term administration to epileptic patients. *Neuropsychobiology*. 1989;22(4):231–5.
16. Salinsky MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2002 May;43(5):482–90.
17. Wilkus RJ, Dodrill CB, Troupin AS. Carbamazepine and the electroencephalogram of epileptics: a double blind study in comparison to phenytoin. *Epilepsia*. 1978 Jun;19(3):283–91.
18. Besser R, Hornung K, Theisohn M, Rothacher G, Krämer G. EEG changes in patients during the introduction of carbamazepine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992 Jul;83(1):19–23.
19. Meador KJ, Loring DW, Abney OL, Allen ME, Moore EE, Zamrini EY, et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*. 1993;34(1):153–7.
20. Salinsky MC, Oken BS, Morehead L. Intraindividual analysis of antiepileptic drug effects on EEG background rhythms. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994 Mar 1;90(3):186–93.

21. Frost JD, Hrachovy RA, Glaze DG, Rettig GM. Alpha rhythm slowing during initiation of carbamazepine therapy: implications for future cognitive performance. *J Clin Neurophysiol.* 1995 Jan;12(1):57–63.
22. Wu X, Xiao CH. Quantitative pharmaco-EEG of carbamazepine in volunteers and epileptics. *Clin Electroencephalogr.* 1996 Jan;27(1):40–5.
23. Clemens B, Ménes A, Nagy Z. Objective assessment of neurotoxicity while shifting from carbamazepine to oxcarbazepine. *Acta Neurol Scand.* 2004 May;109(5):324–9.
24. Clemens B, Ménes A, Piros P, Bessenyei M, Altmann A, Jerney J, et al. Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. *Epilepsy Res.* 2006 Aug;70(2–3):190–9.
25. Meador KJ, Loring DW, Boyd A, Echauz J, LaRoche S, Velez-Ruiz N, et al. Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav.* 2016 Sep;62:267–75.
26. Limotai C, Phayaph N, Pattanasilp B, Mokklaew J, Limotai N. Effects of antiepileptic drugs on electroencephalography (EEG): Insights and applicability. *Epilepsy Behav.* 2020 Sep;110:107161.
27. Fink M, Irwin P, Sannita W, Papakostas Y, Green MA. Phenytoin: EEG effects and plasma levels in volunteers. *Ther Drug Monit.* 1979;1(1):93–103.
28. Herkes GK, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Eadie MJ. Effects of antiepileptic drug treatment on the background frequency of EEGs in epileptic patients. *J Clin Neurophysiol.* 1993 Apr;10(2):210–6.
29. Chung SS, McEvoy LK, Smith ME, Gevins A, Meador K, Laxer KD. Task-related EEG and ERP changes without performance impairment following a single dose of phenytoin. *Clin Neurophysiol.* 2002 Jun;113(6):806–14.
30. Saletu B, Grünberger J. Early clinical pharmacological trials with a new anti-epileptic, milacemide, using pharmaco-EEG and psychometry. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1984 Jun;6(6):317–30.
31. Wu X, Ma JJ. Sodium valproate: quantitative EEG and serum levels in volunteers and epileptics. *Clin Electroencephalogr.* 1993 Apr;24(2):93–9.
32. Sannita WG, Balestra V, DiBon G, Hassan KM, Rosadini G. Ammonia-independent modifications of the background EEG signal and paradoxical enhancement of epileptic abnormalities in EEG after acute administration of valproate to epileptic patients. *Neuropharmacology.* 1993 Sep;32(9):919–28.

33. Wu X, Xiao CH. Quantitative pharmaco-EEG of sustained release valproate in epileptics. *Clin Electroencephalogr.* 1997 Apr;28(2):117–20.
34. Wang L, Wang XD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of clonazepam in children with epilepsy treated with valproate: a preliminary study. *Ther Drug Monit.* 2002 Aug;24(4):532–6.
35. Zöllner JP, Strzelczyk A, Rosenow F, Kienitz R. Valproate but not levetiracetam slows the EEG alpha peak frequency - A pharmaco-EEG study. *Clin Neurophysiol.* 2021 Jun;132(6):1203–8.
36. Veauthier J, Haettig H, Meencke HJ. Impact of levetiracetam add-on therapy on different EEG occipital frequencies in epileptic patients. *Seizure.* 2009 Jul 1;18(6):392–5.
37. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology.* 2012 May 1;123(5):883–91.
38. Savastano E, Pulitano P, Faedda MT, Davi L, Vanacore N, Mecarelli O. Clinical and Electroencephalography Assessment of the Effects of Brivaracetam in the Treatment of Drug-Resistant Focal Epilepsy. *Cureus.* 2021 May 13;13(5):e15012.
39. Salinsky MC, Oken BS, Storzbach D, Dodrill CB. Assessment of CNS effects of antiepileptic drugs by using quantitative EEG measures. *Epilepsia.* 2003 Aug;44(8):1042–50.
40. Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Otoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia.* 2011 Feb;52(2):264–72.
41. Saletu B, Grünberger J, Cepko H. Pharmaco-EEG and psychometric studies with a novel selective benzodiazepine agonist/antagonist Ro 23-0364. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1987 Aug;25(8):421–37.
42. Benjamin O, Colvin P, Kibuuka M, Alarcón G, Richardson MP, Terry JR. EEG frequency during spike-wave discharges may predict treatment outcome in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2011 Jun;52(6):e45-48.
43. Kamitaki BK, Janmohamed M, Kandula P, Elder C, Mani R, Wong S, et al. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2022 Jan;63(1):150–61.
44. Clemens B. Valproate decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure.* 2008 Apr;17(3):224–33.

45. Villarreal HJ, Wilder BJ, Willmore LJ, Bauman AW, Hammond EJ, Bruni J. Effect of valproic acid on spike and wave discharges in patients with absence seizures. *Neurology*. 1978 Sep;28(9 Pt 1):886–91.
46. Adams DJ, Luders H, Pippenger C. Sodium valproate in the treatment of intractable seizure disorders: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology*. 1978 Feb;28(2):152–7.
47. Bruni J, Wilder BJ, Bauman AW, Willmore LJ. Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid therapy on spike-and-wave discharges. *Neurology*. 1980 Jan;30(1):42–6.
48. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1982 Feb;32(2):157–63.
49. Braathen G, Theorell K, Persson A, Rane A. Valproate in the treatment of absence epilepsy in children: a study of dose-response relationships. *Epilepsia*. 1988;29(5):548–52.
50. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Mauguière F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:21–41.
51. Mierau A, Klimesch W, Lefebvre J. State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience*. 2017 Sep 30;360:146–54.
52. Haegens S, Cousijn H, Wallis G, Harrison PJ, Nobre AC. Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*. 2014 May 15;92:46–55.