

Epilepsiile și ADHD: interrelația din perspectiva examinărilor electrofiziologice

- Rezumatul tezei -

DOCTORAND

MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROF. DR. ILEANA BENGA

2010

Cuprins

I. Partea generală

1. Ce este ADHD?
 - 1.1. Definiția ADHD și poziționarea sindromului în mediul socio-cultural
 - 1.2. Epidemiologie
 - 1.3. Diagnosticul și clasificarea ADHD
 - 1.4. Mecanisme neurobiologice în curs de cercetare
 - 1.5. Tratatamentul ADHD
2. Principalele comorbidități ale ADHD
 - 2.1. Comorbidități psihiatrice
 - 2.1.1. Tulburările pervazive ale dezvoltării
 - 2.1.2. Tulburarea bipolară
 - 2.1.3. Tulburarea anxioasă
 - 2.1.4. Tulburările comportamentale
 - 2.1.5. Abuzul de substanțe ilicite
 - 2.1.6. Tulburări ale somnului
 - 2.1.7. Tulburări ale alimentației
 - 2.2. Comorbidități neurologice
 - 2.2.1. Boala Tourette și ticurile
 - 2.2.2. Epilepsia
3. ADHD și epilepsiile din perspectiva evaluărilor electrofiziologice
 - 3.1. ADHD
 - 3.1.1. ADHD și PEV prin tehnica pattern reversal
 - 3.1.2. ADHD și BAEP – potențiale evocate de trunchi cerebral
 - 3.1.3. ADHD și P300
 - 3.2. Epilepsiile
 - 3.2.1. Modificări ale PEV în epilepsii
 - 3.2.2. BAEP în epilepsii
 - 3.2.3. Elemente cognitive prin P300 în epilepsii

II. Partea specială

4. Modificări electrofiziologice în ADHD și epilepsii
 - 4.1. Metodologia cercetării
 - 4.1.1. Scopul studiului și ipoteze de lucru
 - 4.1.2. Metoda
 - 4.1.2.1. Participanți
 - 4.1.2.2. Parametrii neurofiziologici măsurați
 - 4.1.2.3. Procedură
 - 4.1.2.4. Prelucrarea statistică
 - 4.2. Rezultate
 - 4.2.1. Potențiale evocate vizuale - rezultate
 - 4.2.2. Potențiale evocate auditive, de trunchi cerebral – rezultate
 - 4.2.3. Potențiale evocate cognitive cu stimul auditiv, unda P300 – rezultate
 - 4.3. Discuții

-
- 4.3.1. Limitele studiului
 - 4.3.2. Potențialele evocate vizuale și comorbiditatea
 - 4.3.3. Efectul aditiv al comorbidității asupra potențialului evocat auditiv cu latență scurtă
 - 4.3.4. Unda P300 din perspectiva apariției concomitente al ADHD și al epilepsie
 - 4.3.5. Ipoteză
 - 4.3.5.1. Neurotransmisia GABA-ergică
 - 4.3.5.2. Sistemul P300
 - 4.3.5.3. Interrelația elementelor neurofiziologice în cadrul comorbidității

4.4. Concluzii

- 4.4.1. Electrofiziologie
- 4.4.2. Neurobiologie
- 4.4.3. Elemente clinice

4.5. Mulțumiri

Anexa I – grafice

Anexa II – formular de consimțământ

Tabele

Figuri

Tabel de abrevieri

Bibliografie

Cuvinte cheie: PEV, BAEP, P300, ADHD, epilepsie

Introducere

Potențialele evocate sunt înregistrate deasupra unor arii corticale diverse, generate ca răspuns la stimuli externi, sau ca o imagine a unui răspuns cognitiv indus de acești stimuli. Din punctul de vedere a parametrilor ce influențează caracteristicile potențialului evocat, aceștia sunt clasificați în două categorii majore: potențiale evocate dependente de stimuli (SRPs) și potențiale evocate dependente de eveniment (ERPs). Pentru ambele boli investigate, epilepsie și tulburare hiperkinetică cu deficit atențional (ADHD), au fost conduse multiple studii, atât prin SRPs cât și ERPs, dar cu insuficientă considerație asupra influenței combinate ale celor două.

Material și metodă

Studiul de față a fost condus pe copii între 6-12 ani, cu formarea a patru loturi, lotul I de control (n=10), lotul II, pacienți cu ADHD (n=10), lotul III epileptici (n=10), iar lotul IV (n=10) din subiecți cu diagnostic pozitiv atât pentru epilepsie, cât și pentru ADHD; ulterior pacienții au fost supuși evaluărilor prin PEV, BAEP și P300.

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 17, după calcularea mediilor și erorilor standard ($\bar{x} \pm s.e$), utilizând analiza de varianță (ANOVA) urmată de analiza post-hoc prin testul Scheffé pentru parametrii fiecărui grup, cu un prag de semnificație de $p < 0.05$. Pentru a crește acuratețea evaluărilor, a fost testată și asimetria înregistrărilor stângi, respectiv drepte, utilizând testul t-paired, și, dacă a fost posibil, a fost format un grup comun al evaluărilor.

Rezultate

Testarea asimetriei a fost efectuată pentru fiecare înregistrare cu date bilaterale, fără diferențe semnificative statistic, astfel au fost formate și grupele combinate.

Prima componentă înregistrată a PEV a fost unda N75, care nu a prezentat modificări semnificative de latență între loturile investigate. P100 este componenta cea mai reprezentativă și constantă a PEV prin pattern reversal. Latența acestei componente a prezentat o creștere semnificativă în cadrul grupului combinat, pacienții cu epilepsie prezentând o latență mai crescută față de control ($p=0,02$) și față de lotul cu ADHD ($p=0,04$), prezentând și o diferență semnificativă globală între loturi ($p=0,005$). Modificările nu au fost validate pe grupele individuale; se remarcă doar o tendință pentru măsurătorile singulare stângi și drepte. Pentru evaluările drepte, diferența globală a fost marginal semnificativă ($p=0,048$). În cazul componentei N135, diferența între lotul cu epilepsie și lotul de control se menține ($p=0,01$), pentru grupul comun, și totodată se observă modificări semnificative și pentru lotul prezentând comorbiditatea ($p=0,03$). Se observă și creșteri, nesemnificative, ale latențelor pentru lotul cu ADHD. Loturile au prezentat și o diferență semnificativă globală pentru grupul combinat ($p=0,001$), și pentru evaluările stângi ($p=0,03$), marginal semnificative pe dreapta. Nu au fost modificări relevante ale amplitudinilor.

Undele BAEP au fost evaluate privind undele principale, I-V, și parametrii derivați: intervalele I-III, III-V și I-V. Pentru componenta I nu au fost diferențe semnificative între loturi. Latența undei II este crescută în lotul cu comorbiditate pentru grupul combinat, față de lotul de control ($p=0,02$), și față de lotul cu ADHD ($p=0,0007$), cu o diferență globală înalt

semnificativă ($p=0.0004$). Semnificația față de pacienții cu ADHD se validează și pe evaluările unilaterale (stânga $p=0.048$; dreapta $p=0.04$), cu o diferență globală între grupe (stânga $p=0.04$; dreapta 0.03). Evaluările combinate sunt crescute și pentru componenta III ($p=0.02$), față de control, prezentând și o diferență globală semnificativă între loturi ($p=0.01$).

Unda IV nu a prezentat diferență semnificativă, deși tendința de creștere a latenței pentru lotul cu comorbiditate se observă și aici. Componenta V, pe de altă parte, prezintă o latență crescută pentru fiecare comparație față de lotul de control, evaluări stângi ($p=0.02$), drepte ($p=0.01$) și datele comune ($p=0.00003$) – validând de asemenea și diferențe globale (stânga $p=0.01$; dreapta $p=0.004$; stânga+dreapta $p=0.00001$). Pentru grupul comun se observă semnificații și față de lotul cu ADHD ($p=0.001$).

Considerând principalii parametri derivați, intervalul I-III nu a prezentat diferențe semnificative, doar o tendință de creștere pentru grupul cu epilepsie și ADHD. Aceeași tendință se observă și pentru intervalul III-V, dar în acest caz lotul cu comorbiditate a fost diferit semnificativ față de lotul de control ($p=0.04$) și față de lotul cu ADHD ($p=0.02$), validat pentru grupul de evaluări combinate, prezentând și o diferență globală relevantă ($p=0.005$). Intervalul I-V prezintă aceleași diferențe, o creștere față de lotul de control ($p=0.004$), și comparativ, față de lotul cu ADHD ($p=0.001$), cu o diferență globală între loturi ($p=0.0002$ / stânga $p=0.03$; dreapta $p=0.02$).

Unda P300 a fost înregistrată la Fz, Cz și Pz al sistemului 10-20. Latențele au fost comparate inițial între cele trei derivații, fără diferențe semnificative.

Latențele componenteii P300 au fost crescute pentru fiecare derivație pentru lotul cu comorbiditate față de lotul de control ($p_{Fz}=0.002$, $p_{Cz}=0.002$, $p_{Pz}=0.001$) și totodată față de lotul cu epilepsie ($p_{Fz}=0.001$, $p_{Cz}=0.001$, $p_{Pz}=0.002$), cu o diferență globală semnificativă între loturi ($p_{Fz}=0.0001$, $p_{Cz}=0.0002$, $p_{Pz}=0.0002$). Nu au fost diferențe relevante privind amplitudinile undeii.

În timpul înregistrării P300 a fost evaluată și procentul recunoașterilor corecte, numărul greșelilor și timpul de reacție. Recunoașterile corecte sunt reduse în lotul cu ADHD atât față de lotul de control ($p=0.003$), cât și față de lotul cu epilepsie ($p=0.03$), cu o diferență globală înalt semnificativă ($p=0.001$). Lotul cu comorbiditate prezintă o tendință spre o performanță mai bună față de lotul cu ADHD. Numărul greșelilor este crescut la lotul cu ADHD față de subiecții sănătoși ($p=0.03$), și prezintă o tendință de reducere în cazul prezenței concomitente a epilepsiei.

Ultimul parametru, timpul de reacție, este redus la pacienții cu epilepsie față de cei cu ADHD ($p=0.03$), iar prezența concomitentă a ADHD prezintă un efect „corector” și pentru această evaluare.

Discuții

Pentru început trebuie subliniat faptul că prin creșterea numărului de pacienți rezultatele pot fi validate cu o semnificație chiar mai crescută. Tendințele actuale par să fie corecte, fiind susținute și de rezultatele din raportul preliminar.

PEV. Latențele principalelor componente ale PEV prezintă o tendință de creștere în lotul pacienților epileptici, comparativ cu lotul de control și lotul cu ADHD. Prezența concomitentă a ADHD și epilepsiei reduce această creștere, ADHD prezentând un efect „protector”. Epilepsia prezintă un rol semnificativ asupra componentelor PEV, inducând o creștere a latențelor, semnificativă pentru componentele P100 și N135, corectată parțial de apariția concomitentă a ADHD – această relație dintre cele două boli ridică posibilitatea existenței unei legături importante între cele două mecanisme patogenetice.

Nu sunt diferențe semnificative referitoare la amplitudinea undelor PEV, în opoziție cu studii anterioare ale subiectului. Pentru investigarea porțiunii distale a căii optice și pentru stabilirea disfuncțiilor dopaminergice postulate de mai multe studii, propunem extinderea bateriei de evaluări și cu electroretinografie.

Creșterea indusă de prezența epilepsiei prezintă un trend global, chiar dacă pentru componenta N75 este validată doar o tendință, și nu este izolată la o componentă, relevând rezultate în contradicție cu studii prezentate de alți autori. Aceste modificări pot fi interpretate ca și consecințe electrofiziologice ale tratamentului antiepileptic, dar există și contraargumente: modificările sunt convergente, chiar în cazul heterogenității formelor clinice, aflate sub tratament diferit, tendințe menționate și în alte studii. Analiza spectrală a undelor obținute nu a fost efectuată, astfel datele nu sunt comparabile cu unele studii care menționau diferențe induse de prezența epilepsiei.

BAEP. Luând în considerare fiecare parametru utilizat, putem stabili o tendință de creștere a latențelor principalelor componente ale BAEP în prezența concomitentă a celor două patologii. Acest efect este relevant într-o manieră convergentă, semnificativă în cazul componentelor proximale, pentru generatoarele principalelor unde de la nivelul trunchiului cerebral, în acord cu literatura, dar este importantă și tendința de creșterea latenței componentelor distale, semnificativă pentru unda II. Efectul este marcant în prezența comorbidității, prezentând o creștere mai profundă decât în cazul prezenței singulare a epilepsiei sau a ADHD. Aceste date sunt în contradicție cu studiile care afirmă lipsa modificărilor BAEP în ADHD.

Studiile pretratament prin BAEP în epilepsie nu relevă diferențe semnificative față de control, dar există multiple evidențe privind creșterea latențelor sub tratament cu antiepileptice clasice în epilepsie, utilizate și la o parte a subiecților studiului de față. Rezultatele de față sugerează lipsa unor diferențe semnificative induse de medicația antiepileptică, în acord cu alți autori, deși aceștia își susțin afirmațiile privind antiepilepticele de generație nouă. Față de aceste considerații, lotul luat în studiu a fost heterogen atât în ceea ce privește tipul de epilepsie, cât și pentru tratamentul administrat, totuși, creșterea de

latență s-a validat, implicând o pato-fiziologie posibil comună în parte pentru toate tipurile de epilepsie, fără un efect cuantificabil al terapiei urmate.

P300. Unda P300 prezenta o creștere a latenței în prezența ADHD, fiind nemodificată la copiii epileptici. Creșterea însă nu a fost semnificativă, în acord cu unele studii anterioare. Alți autori consideră că există o creștere constantă, de altfel putem fi de acord, în mod paradoxal și cu acesta, deoarece ANOVA și testarea post-hoc prezintă doar o tendință, însă testarea non-parametrică (Kruskal-Wallis + Mann-Whitney) relevă o diferență semnificativă, iar discrepanța între cele două teste apare posibil datorită numărului de cazuri incluse. La pacienții cu comorbiditatea ADHD și epilepsie, creșterea latenței a fost mai pronunțată comparativ cu subiecții doar cu ADHD. Chiar dacă epilepsia nu prezintă efecte dacă apare singular, în opoziție cu unele studii, în cazul asocierii modificările sunt mai profunde față de lotul cu ADHD, implicând necesitatea unei influențe intricate ale celor două boli asupra propriilor mecanisme, o posibilă morbiditate combinată a două rețele inhibitorii interconectate, implicând cel puțin o cale reglatoare dopamin- și una GABA-ergică. Amplitudinea undei nu a prezentat diferențe semnificative, în opoziție cu studii anterioare, dar, pentru înregistrările posterioare (Pz) testele non-parametrice au validat o reducere a amplitudinii, conform literaturii.

Parametrii de feedback, procentul indicărilor corecte, numărul greșelilor și timpul de reacție, subliniază reducerea performanțelor la copiii cu ADHD, și un efect de corecție în cazul comorbidității, iar copiii cu epilepsie având o performanță semnificativ mai bună decât lotul cu ADHD.

Concluzii

Comorbiditatea ADHD și epilepsie produce un pattern caracteristic asupra potențialelor evocate aplicate: PEV nu este modificat față de grupul de control, dar acesta se datorează unui efect „corector” al asocierii ADHD, BAEP prezintă o creștere pronunțată a latențelor, iar latența P300 este și ea crescută. Modificările combinate sugerează indirect un mecanism intricat a două rețele interconectate, implicând probabil disfuncția dopaminergică descrisă în ADHD ca fiind conectată cu un deficit de inhibiție întâlnit în epilepsii, indus prin alterarea rețelilor GABA-ergice. Totodată patternul caracteristic oferă un posibil mijloc diagnostic, utilizabil în context clinic.

CURRICULUM VITAE

Informații personale

Nume	MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND
Data nașterii	31 martie 1980
Locul nașterii	Cluj-Napoca, Romania
Telefon:	0740-075796
E-mail:	majorzsiga@yahoo.com

Studii

- 1994 – 1998 – Liceul Teoretic „Báthory István”, profil informatică
- 1998 – 2004 – Diplomă de licență la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Medicină Generală, titlul tezei: „Aspecte terapeutice în sindromul de hiperactivitate-deficit de atenție”
- 2004 – 2005 – Diplomă de Master în Farmacologie Clinică la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Facultatea de Medicină Generală, Departamentul de Farmacologie și Toxicologie, titlul tezei: “Sindromul de hiperactivitate-deficit de atenție. Încercări terapeutice experimentale”
- 2005 – 2010 – Doctorand la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Departamentul de Neurologie Pediatrică, titlul tezei: „Epilepsiile și ADHD: interrelația din perspectiva examinărilor electrofiziologice”

Experiență profesională

- 01.01.2005. – 30.06.2005. - Medic stagiar la Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Medicală nr. II, Cluj-Napoca
- 01.07.2005. – 31.10.2005. - Medic stagiar la Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Chirurgică nr. II, Cluj-Napoca
- 03.01.2006. – 01.08.2007. - Medic rezident Neurologie Pediatrică
- 01.08.2007. – prezent - Medic rezident Neurologie
- 03.03.2008. – prezent - Asistent universitar la Catedra II, disciplina Farmacologie, Toxicologie și Farmacologie Clinică al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca

Studii/cursuri de perfecționare

- 25.02.-26.02.2005.-, „Noutăți în pneumoftiziologie-strategia dots cu includerea întregii rețele medicale” – curs postuniversitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 13.03.-17.03.2006.-, „Electroneurografie și electromiografie” – curs postuniversitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 20.09.2006.-, „New aspects in childhood epilepsy” – curs EUREPA, parte al European Certification in Epileptology for Medical Doctors, Neptun, Romania
- 19.09.2007.-, „Focal epilepsies in childhood” – curs EUREPA, parte al European Certification in Epileptology for Medical Doctors, Sinaia, Romania
- 23.02.2007.-, „Patologia pulmonară secundară-răsunetul patologiei cardiovasculare asupra plămânului” – curs postuniversitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 22.10.-27.10.2007. – „EMG, EEG și Polisomnografie” – curs postuniversitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 22.04.-23.04.2008.-, „Meet the professor - Intensive epileptology training” – workshop Epilepsy Center Erlangen (ZEE), Germania
- 19.07. – 27.07.2008.-, „7th Summer School of Myology” – Institut de Myology, Hopital Pitie-Salpetriere, Paris, Franța
- 13.05.2010.-, „Durerea la copil și adolescent” – curs postuniversitar UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 14.05.2010.-, „Farmacologie, Algeziologie” – curs postuniversitar UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 15.05.2010.-, „Algeziologie și farmacologie pentru studenți și tineri medici” – curs postuniversitar UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 31.05.-04.06.2010.-, „Teaching and Learning, a course for medical educators” – PRIME course, Cluj-Napoca, Romania
- 16.09.2010 „The multidisciplinary approach to NMDs: towards a harmonized practice”, Milano, Italia – TREAT-NMD training

Membru în proiecte:

- **FARMACYCYP** - Implicații farmacogenomice ale polimorfismelor genelor CYP2C9, CYP2C19, MDR1 în aprecierea eficacității terapeutice a medicamentelor antiepileptice în epilepsia idiopatică - nr. 41-082, 2007-2010
- **TROMBOGEN** - Impactul farmacogenomic al determinării polimorfismelor genelor VKORC1 și CYP2C9 asupra eficacității, siguranței și costurilor tratamentului anticoagulant oral – nr. 42-127, 2008-2011
- **ERIC** - Elucidarea mecanismului de reglare fină a răspunsului imun în patologia neoplazică și inflamatorie umană, în vederea elaborării unor terapii inovative - nr. 42-147, 2008-2011

Membru în asociații profesionale:

- Societatea Națională de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului
- Societatea Română de Algeziologie

Limbi vorbite:

Maghiară, română, engleză (Council of Europe Level B2), germană

Memoriu științific:**Lucrări comunicate:**

- Criste M, Dancea C, Major ZZs, Luca C. Efectele furosemidei în ulcerile gastrice experimentale la șobolan. Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” 6-7 decembrie 2001, Cluj-Napoca, România
- Popescu C, Major ZZs, Luca C. The effect of β_2 – adrenergic drugs in experimental hypertension. MEDIS 2002. The 6th International Medical Students and Young Doctors Meeting 16-18 May 2002, Timișoara, România
- Dancea CD, Vlaicu S, Criste M, Major ZZs, Luca C. Efectul rifampicinei în inflamația acută la șobolani. Sesiunea de comunicări științifice pentru studenți și tineri medici, 24-26 mai 2002, Craiova, România
- Major ZZs, Sandor VI. Modificări morfometrice în interacțiunea guanetidina-amantadina la șobolanul nou-născut – Săptămâna Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” 6-10 decembrie 2004, Cluj-Napoca, România
- Major ZZS. Valoarea predictivă a undei P300 în tratamentul ADHD. Zilele academice clujene 26 iun. – 14 iul. 2006, Cluj-Napoca, România
- Major ZZs, Țibire V, Rociu C, Benga I. Sindrom Stiff-man. Caz clinic. Prima conferință națională de neurologie, psihiatrie dezvoltamentală și recuperare. 9-11 Noiembrie 2006, Sibiu, România
- Rociu C, Major ZZs, Benga I. Potențiale evocate cognitive în studiile comportamentale la copii. Prima conferință națională de neurologie, psihiatrie dezvoltamentală și recuperare 9-11 Noiembrie 2006, Sibiu, România
- Orza D, Major ZZs, Mărginean L. Miotonie congenitală. Caz clinic. Al VII-lea Congres SNPCAR, 20-24 Septembrie 2006, Neptun, România
- Major ZZs, Corețchi A, Moga B, Nagy K. Sindrom Stiff person. Considerente terapeutice. Al VIII-lea Congres SNPCAR, 19-23 Septembrie 2007, Sinaia, România
- Berecki M, Major ZZs, Benga I. Poliradiculopatie demielinizantă inflamatorie cronică. Al VIII-lea Congres SNPCAR, 19-23 Septembrie 2007, Sinaia, România
- Major ZZs, Rociu C, Benga I. Valori normale ale vitezelor de conducere nervoase în rândul populației pediatrice din cazuistica Clinicii. Al VIII-lea Congres SNPCAR, 19-23 Septembrie 2007, Sinaia, România
- Major ZZs, Mărginean I. Valoarea investigației video-EEG în epilepsii. EpiExpert, Octombrie 2008, Cluj-Napoca, Romania
- Văcăraș V, Popescu D, Major ZZs, Mărginean M, Antonescu R, Mărginean I. The neuroprotective effect of neurotrophic factors in Charcot-Marie-Tooth disease. Second Joint Congress of GCNN and SSNN, 1-3 March 2009, Viena, Austria
- Major ZZs, Mărginean I, Văcăraș V, Krausz LT, Popescu D, Mărginean M. Abnormal waveforms of the flash VEPs in subjects with MS. Second Joint Congress of GCNN and SSNN, 1-3th March 2009, Viena, Austria
- Șandor VI, Scurtea DM, Andreșan-Marele FC, Goșa D, Butură A, Major ZZs, Kenéz EA. Influența tolperisonei asupra efectelor stricninei la broască și șoarece. Pain and drug research – Zilele medicamentului Ediția a XIX-a, 13-15 Mai 2010, Iași, România
- Major ZZs. Evoked potentials in epilepsy-ADHD co-morbidity. International PhD Conference, 17-18 May 2010, Szeged, Ungaria

Lucrări publicate în abstract:

- Orza D, Mărginean L, Major ZZs. Miotonie congenitală-considerente pe marginea unui caz clinic. *Revista SNPCAR*. 2006;9(3):54.
- Sandor VI, Craciun C, Major ZZs, Voștinariu O, Tamas M. Effects of HYPERICUM PERFORATUM L. Alcoholic extract on reserpine immobility in open field test in the rat. *Romanian Biological Sciences*. 2007;5(1-2) :116-118.
- Major ZZs, Rociu C, Benga I. Normal values of the motor and sensitive nerve conduction velocities (MNVC and SNCV) among the pediatric population of the clinic's cases. *Revista SNPCAR*. 2007;10(3):60.
- Major ZZs, Corețchi A, Moga B, Nagy K. Sindrom Stiff-person. Considerente terapeutice. *Revista SNPCAR*. 2007;10(3):97.
- Berecki M, Major ZZs, Benga I. Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică – caz clinic. *Revista SNPCAR*. 2007;10(3):109.
- Tomescu-Baciu A, Krausz LT, Major ZZs. Immune receptor and cytokine expression in PMBC of Multiple Sclerosis patients. *Romanian Journal of Biochemistry*. 2009;46(Supplementa):69.
- Șandor VI, Niculae CE, Pătrulescu AM, Magyar DS, Major ZZs. The effects of fenoldopam in immobilization-induced gastric ulcers. *Therapeutics pharmacology and clinical toxicology*. 2010;14(Supplement 3):39.
- Șandor VI, Danciu MM, Major ZZs, Gheban D, Sabin O, Butură A, Trîmbițaș S. Histo-chemical changes produced by reserpine and dopamine in the adrenal medulla. *Therapeutics pharmacology and clinical toxicology*. 2010;14(Supplement 3):37.

Lucrări publicate in extenso:

- Baniias-Palaghita L, Diaconescu L, Gavris AD, Kory Mercea B, Sandor V, Major ZZs. Rolul metaloproteinazelor in geneza anevrismelor. *Acta Neurologica Transilvaniae*. 2001;2:55-59.
- Sandor VI, Glod EV, Birt MA, Gavris AD, Safta L, Cristea V, Major ZZs. Piracetam-isoprenaline interactions in the open field test in rats. *Clujul Medical*. 2004;77(1):76-77.
- Sandor VI, Volda M, Bocsan CI, Sandor C, Meszaros I, Major ZZs, Krausz LT. Comparative effects of keto-phenylbutazone and streptokinase on UV-induced skin inflammation in guinea-pig. *Timisoara Medical Journal*. 2006;56(Supplement 2):280-283.
- Bocsan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. The influence of lamotrigine on rats behaviour. *Proceedings of the 9th EACPT Congress*. 2009;(Repr):39-45.
- Major ZZs, Benga I. Treatment options in ADHD. *Clujul Medical*. 2009;82(4):484-487.
- Baniias-Palaghita L, Major ZZs, Catana C, Krausz TL, VI Sandor. Terapia cu fumarati în scleroza multiplă. *Medicina moderna*. 2009;16(Suppl1):65-67.
- Major ZZS, Benga I. Stimulus related potentials in ADHD-epilepsy comorbidity in children. Preliminary report. *Clujul Medical*. 2010;83(2):313-317.
- Bocsan C, Major ZZs, Maier C, Popp R, Iuga C, Trifa A, Militaru FC, Buzoianu AD. Study of the phenotypic variation expression in the metabolizing status of Romanian epileptic patients. *Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology*. 2010,3: in press.

Capitole de cărți, cărți publicate:

- Krausz L., Krausz LT., Major KA., Major ZZs., Salamon A. *Semiologie medicală*. Editura Status. M-Ciuc. 2009

Epilepsies and ADHD: interrelation from the perspective of electrophysiological testing

- Summary of the thesis -

PHD STUDENT

MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND

SCIENTIFIC ADVISOR

PROF. DR. ILEANA BENGA

2010

Contents

I. General part

1. what is ADHD?
 - 1.1. Definition of ADHD and the position of the syndrome in the socio-cultural environment
 - 1.2. Epidemiology
 - 1.3. Diagnosis and classification of ADHD
 - 1.4. Neuro-biological mechanisms under research
 - 1.5. The treatment of ADHD
2. Main co-morbidities of ADHD
 - 2.1. Psychiatric co-morbidities
 - 2.1.1. Pervasive developmental disorders
 - 2.1.2. Bipolar disease
 - 2.1.3. Anxiety disorder
 - 2.1.4. Conduct disorder
 - 2.1.5. Drug abuse
 - 2.1.6. Sleep disorders
 - 2.1.7. Eating disorders
 - 2.2. Neurological co-morbidities
 - 2.2.1. Tourette's syndrome and tics
 - 2.2.2. Epilepsy
3. ADHD and epilepsies from the perspective of electrophysiological testings
 - 3.1. ADHD
 - 3.1.1. ADHD and pattern reversal VEPs
 - 3.1.2. ADHD and BAEPs
 - 3.1.3. ADHD and P300
 - 3.2. Epilepsies
 - 3.2.1. VEP changes in epilepsies
 - 3.2.2. BAEPs in epilepsies
 - 3.2.3. Cognitive elements through P300 in epilepsies

II. Special part

4. Electrophysiological changes in ADHD and epilepsies
 - 4.1. Method
 - 4.1.1. Purpose of the study and working hypotheses
 - 4.1.2. Method
 - 4.1.2.1. Subjects
 - 4.1.2.2. The measured neuro-physiological parameters
 - 4.1.2.3. Procedure
 - 4.1.2.4. Statistical analysis
 - 4.2. Results
 - 4.2.1. VEPs - results
 - 4.2.2. BAEPs – results
 - 4.2.3. P300 – results
 - 4.3. Discussions
 - 4.3.1. Limitations of the study

4.3.2. VEPs and the co-morbidity
4.3.3. The additive effect of the co-morbidity on the BAEPs
4.3.4. P300 from the perspective of concomitant ADHD and epilepsy
4.3.5. Hypothesis
4.3.5.1. GABA-ergic neurotransmission
4.3.5.2. The P300 system
4.3.5.3. Interrelation of the neuro-physiological elements in case of the comorbidity
4.4. Conclusions
4.4.1. Electrophysiology
4.4.2. Neurobiology
4.4.3. Clinical elements
4.5. Acknowledgements
Annex I – graphics
Annex II – informed consent template
Tables
Figures
Table of abbreviations
References

Keywords: VEP, BAEP, P300, ADHD, epilepsy

Introduction

The evoked potentials are recorded over diverse cortical areas, generated as a response to external stimuli, or as an image of a cognitive response induced by these stimuli. Considering the parameters influencing the characteristics of the evoked potentials, these are classified in two major categories: stimulus related potentials (SRPs) and event related potentials (ERPs). In both of the investigated diseases, epilepsy and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), there were performed several studies on either the SRPs or the ERPs, but with little considerations regarding the combined influence of the two diseases.

Methods

The present study was performed on children between 6-12 years, and four groups were formed, group I of healthy controls (n=10), group II, patients with ADHD (n=10), group III (n=10) of epileptics and group IV (n=10) of subjects with a positive diagnostic of both ADHD and epilepsy, then VEPs, BAEPs and P300 evaluation were conducted.

Statistical analysis was performed using SPSS version 17, after the calculation of means and standard errors ($\bar{x} \pm s.e$), using variance analysis (ANOVA) followed by post-hoc analysis, Scheffé's test, for the parameters of each group, with a threshold for significance of $p < 0.05$. To increase the accuracy of the evaluations, the asymmetry between left- and right-sided recordings was compared also, using the t-paired test, and a common group of the recordings was formed, if it was possible.

Results

The asymmetry testing was performed for every record that had bilateral data, but there was no parameter satisfying the criteria for the asymmetry, no statistical significance, so the combined groups were formed.

The first recorded component of the VEPs was the N75 wave, which has no significant changes regarding the latency, between the investigated groups. P100 is the most representative and constant component of the pattern reversal VEPs. The latency of this component showed a significant prolongation in the combined group, epilepsy patients having more increased latency than the control group ($p=0,02$) and the ADHD group ($p=0,04$), showing also a global difference between the groups ($p=0,005$). The changes were not validated on the individual groups; only a tendency is appearing regarding the measurements taken singularly on the left and right. For the right side the global difference was marginally significant ($p=0,048$). In the case of the N135 component, the difference between epilepsy group and control group is maintained ($p=0,01$), for the combined evaluations, and there is also a significant change compared with the group showing the comorbidity ($p=0,03$). There are also increased, still not significant prolongations of the latencies recorded for the ADHD group. The groups showed also a difference on the global comparison ($p=0,001$) for the combined group, and ($p=0,03$) for the left sided measures, only marginally significant on the right. There were no relevant changes considering the amplitudes.

BAEP waveforms were evaluated regarding the main waves, I-V, and the derived parameters: the I-III, III-V and I-V intervals. For wave I there were no significant differences between the groups. The second wave was prolonged in the case of the combined evaluations versus the control group ($p=0,02$), and versus the ADHD group ($p=0,0007$), with a highly significant

global difference ($p=0.0004$). The difference compared with the ADHD patients is validated on the one-sided evaluations also (left $p=0,048$; right $p=0,04$), with global differences between the groups (left $p=0,04$; right $0,03$). The combined evaluations (left+right) for the comorbidity group are increased for the III component also ($p=0,02$), compared with the control group, showing also a significant global difference ($p=0,01$).

Wave IV showed no statistically significant difference, although the tendency for prolongation of the latencies in the case of the comorbidity is still preserved. The fifth component (V), on the other hand, has a prolonged latency for each comparison made versus the control group, left evaluations ($p=0,02$), right recordings ($p=0,01$) and combined data ($p=0,00003$) – also validating global differences (left $p=0,01$; right $p=0,004$; left+right $p=0,00001$). In the case of the combined testing, the difference between the comorbidity and ADHD group is also validated ($p=0,001$).

Considering the main derived parameters, the I-III interval presented no relevant differences, only a tendency toward latency increase in the group affected by both epilepsy and ADHD. The same tendency is observed also for the III-V interval, but in this case the comorbidity group was significantly different from the control group ($p=0,04$) and from the ADHD group ($p=0,02$), validated in the case of combined evaluations, having a relevant global difference also ($p=0,005$). The I-V interval shows the same differences, an increase versus the control group ($p=0,004$), and compared with the ADHD group ($p=0,001$), with a global difference between the groups ($0,0002$ / left $0,03$; right $0,02$).

The P300 wave was recorded at Fz, Cz and Pz of the 10-20 system. The latencies were compared at first between the three derivations, without significant differences regarding latencies.

The latencies of the P300 component were prolonged in each derivation for the comorbidity group versus the control group ($p_{Fz}=0,002$, $p_{Cz}=0,002$, $p_{Pz}=0,001$) and compared with the epilepsy group also ($p_{Fz}=0,001$, $p_{Cz}=0,001$, $p_{Pz}=0,002$), with a significant global difference between the groups ($p_{Fz}=0,0001$, $p_{Cz}=0,0002$, $p_{Pz}=0,0002$). There were no relevant changes considering the amplitudes of the wave.

During the P300 evaluation the percentage of the correct hits, number of false hits and the reaction time was recorded. The correct hits are reduced in the ADHD group versus both the control ($p=0,003$) and epilepsy groups ($p=0,03$), with a highly significant global difference ($p=0,001$). The comorbidity group shows a tendency to a better performance as the ADHD group. The number of false hits is increased in the ADHD group compared with the healthy subjects ($p=0,03$), and shows a tendency of reduction in the concomitant presence of epilepsy.

The last parameter, the reaction time, is significantly reduced in epilepsy patients compared with ADHD ($p=0,03$), and the concomitant presence of ADHD shows a “correcting” effect for this evaluation also.

Discussion

For the beginning, the possibility that the obtained results could be more significantly validated in case of higher number of subjects should be emphasized. The current tendencies seem to be valid, supported also by the results of the preliminary report of this study.

VEPs. The latencies of the main components of the VEPs present a tendency to increase in the group of epileptic patients compared with the control group and ADHD group. Concomitant presence of ADHD and epilepsy reduces the prolongation, ADHD showing a „protective” effect. Epilepsy has a significant role on the VEP components, inducing a prolongation of the latencies, significantly on the P100 and N135 components, partially corrected by the co-occurrence of ADHD – this relationship between the two diseases rises, as a functional argument, the possibility to consider that there is a consistent link between the two patho-genetic mechanisms.

There are no significant differences regarding the amplitude of the VEP waves, in opposition with previous studies on the subject. To investigate the distal parts of the optic pathway, and establish the intensity of the dopaminergic disturbances announced in several studies, we propose to extend the battery of evaluations to electroretinography also.

The prolongation induced in the presence of epilepsy shows a global trend, even if for the N75 only a tendency is validated, and it is not isolated to a particular component, revealing results in contradiction with data presented by other authors. These changes could be interpreted also as electro-physiological consequences of the antiepileptic treatment, but there are contra arguments: the modifications are convergent, even in the case of heterogeneous clinical forms of epilepsy, under different medications, tendencies mentioned in other studies also. Spectral analysis of the obtained waves was not performed, so the data are not comparable with studies that announced differences induced by the presence of epilepsy.

BAEPs. Considering every used parameter, we can establish a trend of prolongation for latencies of the main BAEP components in the concomitant presence of the two diseases. This effect is revealed in a convergent, significant manner, in the case of proximal, brainstem generators of the main waves, consistent with the literature, but it is important that distal components are also showing a tendency toward prolongation, even with significance for wave II. The effect is marked in the presence of the comorbidity, showing a more profound prolongation than in the case of epilepsy or ADHD alone. These data are in contradiction also with the studies affirming no differences of the BAEP parameters in ADHD.

Pre-treatment studies on BAEPs in epilepsy showed no significant differences versus the control group, but there are also multiple evidences of the BAEPs prolongation in case of epilepsy under classical antiepileptic drugs, also used in some of

the cases of the present study. The present results suggest that there are no significant differences induced by the antiepileptic therapy, in accordance with other authors, although they stated the findings for new generation antiepileptics. In addition to these considerations, the present study group was heterogeneous for both the type of epilepsy and the applied treatment, and the prolongation still appeared, involving a possible common patho-physiology for all types of seizures, without a quantifiable effect of the ongoing treatment.

P300. P300 wave appeared with a prolongation of the latency in the presence of ADHD, without modifications in epileptic children. The prolongation was not significant, in accordance with other studies performed in the past. Other authors consider that there is a constant prolongation of the latency, paradoxically agreeable by the present study also, because the post-hoc ANOVA test shows only a tendency, but non-parametric tests (Kruskal-Wallis + Mann-Whitney) do reveal a significant difference, and the discrepancy between the two possibly appeared given by the number of the included cases. In patients with the comorbidity of ADHD and epilepsy, the latency increase was more pronounced even compared with the ADHD children. Even if epilepsy shows no effect, opposed by previous studies, if it occurs alone, in case of association, the changes are more profound than the ADHD group, involving the necessity of shared influence of the two diseases on their own mechanisms, possibly a combined morbidity of two interconnected inhibitory networks, involving at least a dopamine- and a GABA-ergic regulatory pathway. The amplitude of the wave presented no significant differences, being opposed with previous studies in the field, although, for the posterior recordings (Pz) non-parametric tests revealed reduction of the amplitude, according to other authors.

The feedback parameters, percentage of the correct hits, number of false hits and reaction time, underlines the reduction of performances in children with ADHD, and a correcting effect in the case of the comorbidity, epilepsy children having a significantly better performance than the ADHD group.

Conclusions

The comorbidity of ADHD and epilepsy produces a characteristic pattern of the applied evoked potentials: VEPs are not modified compared to the control group, but this is due to a “corrective effect” of the associated ADHD, BAEPs show a pronounced prolongation and P300 latency is also increased. The combined changes suggest indirectly a linked mechanism of two interconnected pathways, probably involving the dopaminergic dysfunction, described in ADHD linked with an inhibitory deficiency met in most of the epilepsies, induced by alterations of GABA-ergic networks. The characteristic pattern offers a possible diagnostic tool, useable in clinical settings.

CURRICULUM VITAE

Personal data

Name	MAJOR ZOLTÁN ZSIGMOND
Date of birth	31st March 1980
Place of birth	Cluj-Napoca, Romania
Phone:	0740-075796
E-mail:	majorzsiga@yahoo.com

Education

- 1994 – 1998 – „Báthory István” Highschool, informatics
- 1998 – 2004 – Licensed at the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Faculty of General Medicine, title of the thesis: „Therapeutical aspects in attention deficit-hyperactivity disorder”
- 2004 – 2005 – Masters degree in Clinical Pharmacology at the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Faculty of General Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, title of the thesis: “Attention deficit-hyperactivity disorder. Experimental therapeutic options”
- 2005 – 2010 – PhD student of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Faculty of General Medicine, Department of Pediatric Neurology, title of the thesis: „Epilepsies and ADHD: interrelation from the perspective of electrophysiological testing”

Professional experience

- 01.01.2005. – 30.06.2005. - intern at the 2nd Medical Clinic of the Cluj County Emergency Hospital, Cluj-Napoca
- 01.07.2005. – 31.10.2005. - intern at the 2nd Surgical Clinic of the Cluj County Emergency Hospital, Cluj-Napoca
- 03.01.2006. – 01.08.2007. – Resident of Pediatric Neurology
- 01.08.2007. – present – Resident of Neurology
- 03.03.2008. – present – assistant lecturer at the 2nd Department, Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Courses/workshops/trainings

- 25.02.-26.02.2005.- [News in pneumo-physiology-The dots strategy with the inclusion of the whole medical network] [Romanian] – post-university training course, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 13.03.-17.03.2006.- [Electroneurography and electromyography] [Romanian] – post-university training course, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 20.09.2006.- „New aspects in childhood epilepsy” – EUREPA training course, part of the European Certification in Epileptology for Medical Doctors curriculum, Neptun, Romania
- 19.09.2007.- „Focal epilepsies in childhood” – EUREPA training course, part of the European Certification in Epileptology for Medical Doctors curriculum, Sinaia, Romania
- 23.02.2007.- [Secondary pulmonary pathology-the effect of cardiovascular pathology on the lungs] [Romanian] – post-university training course, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 22.10.-27.10.2007. – [EMG, EEG and polysomnography] [Romanian] – post-university training course, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Romania
- 22.04.-23.04.2008.- „Meet the professor - Intensive epileptology training” – workshop Epilepsy Center Erlangen (ZEE), Germany
- 19.07. – 27.07.2008.- „7th Summer School of Myology” – Institut de Myology, Hopital Pitie-Salpetriere, Paris, France
- 13.05.2010.- [Pain in children and adolescents] [Romanian] – post-university training course UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 14.05.2010.- [Pharmacology, Algesiology] [Romanian] – post-university training course UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 15.05.2010.- [Algesiology and pharmacology for students and young doctors] [Romanian] – post-university training course UMF „Gr. T. Popa” Iași, Romania
- 31.05.-04.06.2010.- „Teaching and Learning, a course for medical educators” – PRIME course, Cluj-Napoca, Romania
- 16.09.2010 „The multidisciplinary approach to NMDs: towards a harmonized practice”, Milano, Italy – TREAT-NMD training

Member in research projects:

- **FARMACYP** – [Pharmacogenomic involvement of the CYP2C9, CYP2C19, MDR1 gene polymorphisms in appreciating the therapeutic efficacy of antiepileptic drugs in idiopathic epilepsy] [Romanian] - nr. 41-082, 2007-2010
- **TROMBOGEN** – [Pharmacogenomic impact of the polymorphisms of the VKORC1 and CYP2C9 genes on the efficacy safety and costs of the oral anticoagulant therapy] [Romanian] – nr. 42-127, 2008-2011
- **ERIC** – [Elucidating the fine-tuning of the immune response in the human neoplastic and inflammatory pathology, in order to elaborate innovative therapies] [Romanian] - nr. 42-147, 2008-2011

Member of professional associations:

- National Society of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry
- Romanian Society of Algesiology

Spoken languages:

Hungarian, Romanian, English (Council of Europe Level B2), German

Scientific activity:**Scientific communications, posters:**

- Criste M, Dancea C, Major ZZs, Luca C. [The effects of furosemide on experimental gastric ulcers in rats] [Romanian]. Days of UMF „Iuliu Hațieganu” 6-7th December 2001, Cluj-Napoca, Romania
- Popescu C, Major ZZs, Luca C. The effect of β_2 – adrenolytic drugs in experimental hypertension. MEDIS 2002. The 6th International Medical Students and Young Doctors Meeting 16-18th May 2002, Timișoara, Romania
- Dancea CD, Vlaicu S, Criste M, Major ZZs, Luca C. [The effect of riphampicin on the acute inflammation in rats] [Romanian]. Session of scientific communication for students and young doctors, 24-26th May 2002, Craiova, Romania
- Major ZZs, Sandor VI. [Morphometric changes made by the guanethidine-amantadine interaction in newborn rats] [Romanian] – Week of UMF „Iuliu Hațieganu” 6-10th December 2004, Cluj-Napoca, Romania
- Major ZZs. [Predictive value of the P300 wave in the treatment of ADHD] [Romanian]. Cluj Academic Days 26th June – 14th July 2006, Cluj-Napoca, Romania
- Major ZZs, Țibre V, Rociu C, Benga I. [Stiff-man syndrome. Clinical case] [Romanian]. First national conference of neurology, developmental psychiatry and rehabilitation. 9-11th November 2006, Sibiu, Romania
- Rociu C, Major ZZs, Benga I. [Evoked potentials in comportamental studies on children] [Romanian]. First national conference of neurology, developmental psychiatry and rehabilitation. 9-11th November 2006, Sibiu, Romania
- Orza D, Major ZZs, Mărginean L. [Congenital Myotony. Clinical case] [Romanian]. The 7th congress of SNPCAR, 20-24th September 2006, Neptun, Romania
- Major ZZs, Corețchi A, Moga B, Nagy K. [Stiff person syndrome. Therapeutical approaches] [Romanian]. The 8th Congress of SNPCAR, 19-23th September 2007, Sinaia, Romania
- Berecki M, Major ZZs, Benga I. [Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. [Romanian]. The 8th Congress of SNPCAR, 19-23th September 2007, Sinaia, Romania
- Major ZZs, Rociu C, Benga I. [Normal values of the nerve conduction velocities of the pediatric population met in the cases of the Clinic] [Romanian]. The 8th Congress of SNPCAR, 19-23th September 2007, Sinaia, Romania
- Major ZZs, Mărginean I. [Value of video-EEG investigation in epilepsies] [Romanian]. EpiExpert, October 2008, Cluj-Napoca, Romania
- Văcăraș V, Popescu D, Major ZZs, Mărginean M, Antonescu R, Mărginean I. The neuroprotective effect of neurotrophic factors in Charcot-Marie-Tooth disease. Second Joint Congress of GCNN and SSNN, 1-3rd March 2009, Vienna, Austria
- Major ZZs, Mărginean I, Văcăraș V, Krausz LT, Popescu D, Mărginean M. Abnormal waveforms of the flash VEPs in subjects with MS. Second Joint Congress of GCNN and SSNN, 1-3th March 2009, Vienna, Austria
- Șandor VI, Scurtea DM, Andreșan-Marele FC, Goșa D, Butură A, Major ZZs, Kenéz EA. [Influence of tolperisone on the effect of strychnine in frogs and mice] [Romanian]. Pain and drug research – Days of medicine 19th edition, 13-15th May 2010, Iași, Romania
- Major ZZs. Evoked potentials in epilepsy-ADHD co-morbidity. International PhD Conference, 17-18th May 2010, Szeged, Hungary

Papers published in abstract:

- Orza D, Mărginean L, Major ZZs. [Congenital myotony-oppinions on the margin of a clinical case] [Romanian] Revista SNPCAR. 2006;9(3):54.
- Sandor VI, Craciun C, Major ZZs, Voștinaru O, Tamas M. Effects of HYPERICUM PERFORATUM L. Alcoholic extract on reserpine immobility in open field test in the rat. Romanian Biological Sciences. 2007;5(1-2) :116-118.
- Major ZZs, Rociu C, Benga I. Normal values of the motor and sensitive nerve conduction velocities (MNVC and SNCV) among the pediatric population of the clinic's cases. Revista SNPCAR. 2007;10(3):60.
- Major ZZs, Corețchi A, Moga B, Nagy K. [Stiff-person syndrome. Therapeutic approaches] [Romanian]. Revista SNPCAR. 2007;10(3):97.
- Berecki M, Major ZZs, Benga I. [Chronic inflammatory demyelinating poly-radiculo-neuropathy – Clinical case] [Romanian]. Revista SNPCAR. 2007;10(3):109.
- Tomescu-Baciu A, Krausz LT, Major ZZs. Immune receptor and cytokine expression in PMBC of Multiple Sclerosis patients. Romanian Journal of Biochemistry. 2009;46(Supplementa):69.
- Șandor VI, Niculae CE, Pătrulescu AM, Magyar DS, Major ZZs. The effects of fenoldopam in immobilization-induced gastric ulcers. Therapeutics pharmacology and clinical toxicology. 2010;14(Supplement 3):39.
- Șandor VI, Danciu MM, Major ZZs, Gheban D, Sabin O, Butură A, Trîmbițaș S. Histo-chemical changes produced by reserpine and dopamine in the adrenal medulla. Therapeutics pharmacology and clinical toxicology. 2010;14(Supplement 3):37.

Papers published in extenso:

- Bantias-Palaghita L, Diaconescu L, Gavris AD, Kory Mercea B, Major ZZs, Sandor VI. [The role of metalloproteinases in the genesis of aneurisma] [Romanian]. Acta Neurologica Transilvaniae. 2001;2:55-59.
- Sandor VI, Glod EV, Birt MA, Gavris AD, Safta L, Cristea V, Major ZZs. Piracetam-isoprenaline interactions in the open field test in rats. Clujul Medical. 2004;77(1):76-77.
- Sandor VI, Volda M, Bocsan CI, Sandor C, Meszaros I, Major ZZs, Krausz LT. Comparative effects of keto-phenylbutazone and streptokinase on UV-induced skin inflammation in guinea-pig. Timisoara Medical Journal. 2006;56(Supplement 2):280-283.
- Bocsan IC, Buzoianu AD, Militaru FC, Major Z. The influence of lamotrigine on rats behaviour. Proceedings of the 9th EACPT Congress. 2009;(Repr):39-45.
- Major ZZs, Benga I. Treatment options in ADHD. Clujul Medical. 2009;82(4):484-487.
- Bantias-Palaghita L, Major ZZs, Catana C, Krausz TL, VI Sandor. [Fumarate therapy in multiple sclerosis] [Romanian]. Medicina moderna. 2009;16(Suppl1):65-67.
- Major ZZS, Benga I. Stimulus related potentials in ADHD-epilepsy comorbidity in children. Preliminary report. Clujul Medical. 2010;83(2):313-317.
- Bocsan C, Major ZZs, Maier C, Popp R, Iuga C, Trifa A, Militaru FC, Buzoianu AD. Study of the phenotypic variation expression in the metabolizing status of Romanian epileptic patients. Therapeutics Pharmacology and Clinical Toxicology. 2010,3: in press.

Book chapters, books:

- Krausz L., Krausz LT., Major KA., Major ZZs., Salamon A. [Medical semiology] [Romanian]. Editura Status. M-Ciuc. 2009