

Temporális lebeny epilepszia és generalizált rohamok

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Bóné Beáta

Pécsi Tudományegyetem

Neurológiai Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Janszky József

Klinikai és Humán Idegtudományok Program

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof.Dr. Komoly Sámuel

Pécs, 2014

Tartalom

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
BEVEZETÉS.....	5
Temporális lebeny epilepszia	5
Generalizált tónusos-klónusos rohamok.....	7
Generalizált tónusos-klónusos rohamok és a temporális lebeny epilepszia.....	8
A hippocampus és annak károsodása	9
Temporális lebeny epilepszia, lázgörcs és a hippocampalis sclerosis összefüggései.....	12
CÉLKITŰZÉSEK.....	Hiba! A könyvjelző nem létezik.
MÓDSZEREK	18
Módszerek az 1. kérdésselvetésnél.....	18
Módszerek a 2. és 3. kérdésselvetésnél.....	21
EREDMÉNYEK	24
1. Van-e összefüggés a lázgörcs és a hippocampalis károsodás között önmagában, anélkül, hogy epilepszia kialakulna? Okozhat-e egyszerű lázgörcs hosszú távon is hippocampalis eltéréseket?	24
2. Miben különböznek azok a temporális lebeny epilepsziás betegek, akiknek rendszeresen van generalizált tónusos-klónusos rohamja azoktól, akiknek nem?.....	31
3. Miben mások azon komplex parciális rohamok, melyek másodlagosan generalizálódnak, mint azok, amelyekből nem fejlődik ki másodlagosan generalizált tónusos-klónusos roham?	35
MEGBESZÉLÉS.....	38
Lázgörcs és hippocampalis károsodás.....	38
Generalizált tónusos-klónusos rohamok temporális lebeny epilepsziában	42
ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	45
IRODALOMJEGYZÉK	46
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK.....	54
Közlemények	54

Előadások, posztetek.....	54
A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI	55
Közlemények	55
Előadások	56
SZCIENTOMETRIAI ADATOK.....	57
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....	59

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AI: aszimmetria index

ABS: abszolút érték

APR: automatisms with preserved consciousness: automatizmus megtartott tudat (ill. reakciókészség) mellett.

ARBS: ability to react before seizures (roham előtti/preiktális reakciókészség)

HS: hippocampalis sclerosis

TLE: temporális lebeny epilepszia

MTLE: mesiális temporális lebeny epilepszia

NAA/Cr: N-acetyl-aspartát/kreatinin hányados (MR spektroszkópiás méréseknél)

GTKR: generalizált tónusos-klónusos (grand mal) roham

GEFS+: lázgörccsel járó genetikai epilepszia (genetic epilepsy with febrile seizure plus)

KPR: komplex parciális roham

LG: lázgörcs

SGTKR: szekunder generalizált tónusos-klónusos roham

SPECT: single photon emission tomography

SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy (hirtelen epilepsziás halál)

MTLE-HS: mesiális temporális epilepszia hippocampalis sclerosissal

VNS: vagus ideg stimuláció

BEVEZETÉS

Temporális lebeny epilepszia

Az epilepszia prevalenciája a teljes népességben 0,5- 1%. A felnőttkori *gyógyszer-rezisztens* epilepsziák 60-70%-a temporális lebeny epilepszia (Halász, 1997; Janszky és mtsai, 2001). A temporális lebeny epilepszia (TLE) gyermekkorban vagy kamaszkorban kezdődik (Janszky és mtsai, 2004a). Az epileptogén régió elhelyezkedése alapján a klinikai gyakorlatban mesialis és neocorticalis/laterális formára osztjuk fel (French és mtsai, 1993; Ebner, 1994). A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) legutóbbi epilepszia klasszifikációja azonban nem tesz ilyen különbséget és kizárólag a „mesiális temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosissal” (MTLE-HS) jelöli meg, mint önálló epilepszia szindrómát (Berg és mtsai, 2010). Ezen dolgozatban továbbra is használjuk a „neokortikális/laterális TLE” ill. „mesiális TLE” szindrómák fogalmát és az MTLE-HS-t a mesiális TLE egyik alcsoportjaként tárgyaljuk. Mindezt azért, mert véleményünk szerint ezen felosztásnak továbbra is van klinikai létjogosultsága, másrészt a dolgozat alapjául szolgáló közleményekben is használtuk e fogalmakat.

A TLE jellegzetes rohamformája a komplex parciális roham (KPR). Ezt legtöbbször gasztrikus aura előzi meg. Máskor szaglási, dysmnestikus (például *deja vu*, *jamais vu* vagy flashback), vagy affektív aura (félelem, szorongás, ritkán boldogságérzet) jelentkezik (French és mtsai, 1993; Janszky és mtsai, 2004b). Az aurák előfordulhatnak önmagukban is, de követheti őket KPR, melyet tudatzavar, manuális és orális automatizmus jellemez. Fontos leszögezni, hogy sem a tudatzavar sem az automatizmus nem kötelező eleme a KPR-nek. Az automatizmusok rendkívül változatosak lehetnek: nyeldekülés, nyelvöltögetés, cuppogás, rágás, exploráló mozgások, úgymint ritmusos kopogás, ujjakkal való játszadozás, pedálozó, ambulatoros vagy verbális automatizmusok (Willamson és mtsai, 1993; Wieser és mtsai, 2004). Másodlagosan generalizált (azaz fokálisan induló) tónusos-klónusos roham viszonylag ritkán fordul elő. Az interiktális EEG-n gyakran egy- vagy kétoldali elülső temporális tüskefókusz mutatkozik (Willamson és mtsai, 1993).

Mesiális TLE-ben a leggyakoribb patológiai eltérés a hippocampalis sclerosis (HS, Babb és Brown, 1987), melyhez a mesiotemporalis struktúrák érintettsége miatt

sokszor memóriazavar is társul. Ezen elváltozás MRI vizsgálattal kimutatható: a hippocampust méretcsökkenés, valamint magas T2 és FLAIR jelintenzitás jellemzi (Wieser és mtsai, 2004).

A mesialis TLE betegek több mint 50%-ában lázgörcs szerepel az anamnézisben. Nem teljesen tisztázott még a pontos összefüggés lázgörcs, hippocampalis sclerosis és a TLE között (French és mtsai, 1993; Wieser és mtsai, 2004).

A mesialis TLE-nek létezik egy ritka monogénes, többnyire inkomplett penetranciájú autoszomális domináns öröklődést mutató formája, a familiáris mesialis temporális lebeny epilepszia, mely NEM jár együtt sem hippocampalis sclerosisal, sem lázgörccsel (Crompton és mtsai, 2010). Ezzel szemben a lázgörccsel járó genetikai epilepszia (genetic epilepsy with febrile seizure plus GEFS+) gyakran TLE formájában jelentkezik, ahol nem ritka a hippocampalis sclerosis (Salzmann és Malaffose, 2012).

A TLE betegek egy része antiepileptikus kezelés mellett rohammentes lesz (Gyimesi és mtsai, 2013a). Gyógyszer-rezisztens TLE-ben sokszor a rezektív műtéti eljárás vezethet gyógyuláshoz (Bóné és mtsai, 2006). Mesialis TLE-ben a leggyakoribb műtéti eljárás a részleges elülső temporális lobectomia (Janszky és mtsai, 2001). Helyes műtéti indikáció esetén a műtött betegek 60-90%-a rohammentes lesz. A műtét előtti kivizsgálás két fontos eleme az epilepszia specifikus protokollal készített MRI vizsgálat és a többnapos videó-EEG monitorozás.

A neocorticalis TLE-t –szemben a mesialis formával - leggyakrabban agyi hemangioma cavernosum (cavernoma), arteriovenosus malformáció, corticalis dysplasia, trauma, stroke, encephalitis vagy tumor okozza (Barsi és mtsai, 1995; Janszky és mtsai, 2001; Janszky és mtsai, 2006; Bóné és mtsai, 2006). A neocorticalis/laterális TLE-ben sokszor azonban nem tudunk epileptogén léziót kimutatni. Létezik monogénes öröklődésű formája is, az autoszomális domináns neocorticalis temporális lebeny epilepszia, melyet leggyakrabban az LGI1 gén mutációja okoz (Kalachikov és mtsai, 2002). Neocorticalis TLE-ben gyógyszer-rezisztencia esetén is szóba jön a műtéti megoldás. Sokszor nincs szükség részleges temporális lobektómiára, hanem elég a lézió (ún. lezionektómia) vagy a lézió és azt övező epileptogén agyszövet eltávolítása (ún. kiterjedt lezionektómia).

Amikor a gyógyszer-rezisztens TLE betegnél nem jön szóba a rezektív műtét – illetve az sikertelen volt -, akkor további kezelési lehetőség a krónikus vagus ideg stimuláció. (Müller és mtsai, 2010). Újabb alternatíva a mélyagyi stimuláció (Fischer és

mtsai, 2010), mely Közép-Európában először centrumunkban, a Pécsi Tudományegyetemen (PTE) alkalmaztak (Bóné és mtsai, 2012; Bóné 2013; Bóné és mtsai 2014). Ilyenkor a terápiarezisztens fokális epilepsziás betegeknél mélyagyi stimuláció a thalamus elülső magjában történik. A mélyagyi stimulátor feltehetőleg a limbikus rendszer neuromodulációjával, a Papez körön keresztül fejti ki rohamgátló hatását, ezért felmerül, hogy hatékonyabb lehet TLE-ben, mint más epilepsziákban (Janszky és mtsai, 2011; Bóné, 2013).

Generalizált tónusos-klónusos rohamok

A generalizált tónusos-klónusos roham (GTKR) szakirodalmát áttekintve, tudományos szintű igényességgel viszonylag kevés tanulmány foglalkozik. Kiemelendő Theodore és munkatársainak (1994) átfogó tanulmánya, mely 47 beteg videó felvételét elemezte, és 120 GTKR-t vizsgált. A szerzők elsősorban a roham hosszára és klinikai lefolyására fókuszáltak.

A GTKR rohamokat hét fázisra osztották fel: Az **1. fázis:** *simplex parciális roham*. A **2. fázis:** *KPR* vagy egyéb *fokális*, esetleg absence roham. A **3. fázis** a *generalizáció kezdeti szakasza*, mely egy rövid bevezető periódus a megelőző szakaszok és a kifejlett grand mal roham között. Ebben a szakaszban jelenik meg a „négyes jel”, fej verzió, törzs elfordulás és a vokalizáció. A **4. fázis** a *pretonusos-clonusos szakasz*, melyet irreguláris és aszimmetriás clonusok jellemeznek, és melyeket Gastaut és Broughton korábban preictalis myoclonusoknak írt le. Az **5. fázis** a *tónusos szakasz*. Ez a test összes izmának tartós kontrakcióját jelenti. Néhány klónusos rángás is kísérheti a tónusos összehúzódás kezdetét. A **6. fázis** a *remegéses szakasz*. A tónusos izom kontrakció ekkor már kezd oldódni, magas frekvenciájú, kis amplitúdójú clonusok észlelhetők. Gastaut és Broughton mindezt „vibrációs szakasznak” nevezte. A tónusos szak, a „remegés” és a clonusos szakasz folyamatában követik egymást, így elkülönítésük nehéz lehet. A **7. fázis** a *klónusos szak*. Ekkor szabályos, ritmusos klónusok kezdődnek, frekvenciájuk stabilan számolható, a tónusfokozódás teljes mértékben eltűnik, sőt fokozott mértékű izomtónus *csökkenés* észlelhető.

Theodore és munkatársai (1994) tanulmányában a tényleges (szűkebben értelmezett) GTKR hossza (azaz 3-7. fázis) átlagosan 62 másodperc volt. A felsorolt

fázisok azonban jelentős heterogenitást mutatnak a rohamok során. Csak 48%-ban volt például megfigyelhető a generalizáció kezdeti szakasza és a 4. fázis, míg a tónusos és klónusos szak 95% ill. 98%-ban jelentkezett. Összességében a rohamok 27%-nál jelentkezett mind az öt (3-7.) fázis. Ez a klinikai inhomogenitás a rohamterjedés többféle corticalis és subcorticalis útját feltételezi.

Schindler és munkatársai (2007) az intrakraniális EEG –t elemezték GTKR-ben. A 93 vizsgált rohamból 26%-ban nem tudtak intrakraniális EEG regisztrátum során rohammintát elvezetni, melyből arra következtettek, hogy a „klinikailag” generalizált tónusos-klónusos roham neurofiziológiai szempontból nem feltétlen generalizált.

Blumenfeld és munkatársai (2009) fokálisan induló (másodlagosan generalizálódó) GTKR rohamokat elemeztek SPECT vizsgálattal. A generalizációt megelőzően először a temporális cortexben észleltek emelkedett véráramlást (feltehetőleg azért itt, mivel a legtöbb betegük TLE-ben szenvedett). A generalizáció szakaszában azonban már individuálisabb volt a SPECT mintázat: emelkedett véráramlás volt észlelhető a cerebellum, a thalamus és a basalis ganglionok területén. Eredményeik arra utaltak, hogy egy többrétegű subcorticalis-corticalis hálózat játszik szerepet a fokális rohamok generalizálódásában.

Generalizált tónusos-klónusos rohamok és a temporális lebeny epilepszia

Mint említettük, TLE-ben a szindrómára jellemző KPR másodlagosan generalizálódhat, azaz a GTKR-ba mehetnek át: ez a szekunder generalizált tónusos-klónusos roham (SGTKR). Ugyanakkor – elméletben - a mesialis TLE egyik lehetséges oka az elhúzódo GTKR, különösen a lázgörcs. Tehát a GTKR mint rohamfajta és a TLE mint epilepszia-szindróma közötti kapcsolat sokrétű.

Említettük azt is, hogy a TLE a leggyakrabban előforduló gyógyszer-rezisztens epilepszia. A gyógyszer rezisztencia egyik fő rizikófaktora a hirtelen epilepsiás halálnak, a SUDEP-nek, mely a fiatal felnőtt epilepsiás betegek elsőszámú halál oka (Szűcs és mtsai, 2006). A SUDEP másik fő rizikófaktora a GTKR. (Tennis és mtsai, 1995; Walczak és mtsai, 2001; Langan és mtsai, 2005)

Egy korábbi vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a GKTR-nek nagyobb hatása a postictalis szívfrekvencia variabilitás csökkenésre (mely potenciális rizikófaktora a hirtelen szívhalálnak), mint a nem-generalizálódó KPR-nek. Részben ez magyarázhatja, miért fordul elő SUDEP gyakrabban SGTKR, mint KPR rohamot követően (Tóth és mtsai, 2010).

Súlyos sérülés - mely akár halálhoz is vezethet -, hétszer gyakrabban fordul elő epilepsziában, mint a normál populációban. Ez az arány gyógyszer-rezisztens TLE-ben még nagyobb, a betegek 57%-ában fordul elő súlyos sérülés (Lings, 2010; Tomson és mtsai, 2004). TLE-ben háromszor nagyobb a rizikó a súlyos koponyasérülésnek, mint az extratemporalis epilepsziában (Friedman és Gilliam, 2010). A legsúlyosabb sérülések GTKR alatt fordulnak elő, és a GTKR a legjelentősebb rizikófaktora az epilepsziás betegek súlyos koponyasérülésének (Lawn és mtsai, 2004; Tiamkao and Shorvon 2006).

Összefoglalva, GTKR és a másodlagos generalizáció jelenségének kutatása TLE-ben nemcsak elméleti, hanem klinikai szempontból is igen fontos kérdésnek tűnik. Fontos, hogy **kiszűrjük azon TLE betegeket, akik hajlamosak SGTKR rohamokra**, hiszen ők – még az epilepszián belül is - egy fokozottan veszélyeztetett betegcsoport. **Kérdés, hogy mi a magyarázata annak, hogy egyes TLE betegeknél megjelennek az életet veszélyeztető SGTKR rohamok, míg másoknál nem.**

Tudomásunk szerint ez idáig csak Rektor és munkatársai (2009) vizsgálták a fokális rohamok másodlagos generalizációjának, azaz GTKR-be történő átmenetének lehetséges patofiziológiáját, azonban ők kizárólag elektrofiziológiai vizsgálatokra szorítkoztak. Megválaszolatlan **kérdés, hogy a fokális rohamok klinikuma magyarázattal szolgáltat-e arra, hogy egyes fokális rohamok miért mutatnak másodlagos generalizációt, míg mások nem.**

A hippocampus és annak károsodása

A hippocampus a limbikus rendszer ősi paleocorticalis összetevője, tempomedialisán helyezkedik el. Hosszú és vékony, több görbületet mutató struktúra. A hippocampus részei a fej, a test és a fark. A fejhez szorosan illeszkedik egy másik, epileptológiai szempontból is jelentős szürkeállomány struktúra, az amygdala. A hippocampus két egymásba kapcsolódó C betű alakú szürkeállomány rétegből, az

Ammon-szarvból és a gyrus dentatusból, valamint az ezekhez kapcsolódó fehérállományból áll (Duvernoy, 2005). A legfőbb fehérállomány réteg a hippocampus felszínén elhelyezkedő alveus, amely medialisán a fimbria hippocampiban szedődik össze. A fimbria a farok végénél átalakul fornix-szá, amely a corpus mammillareban végződik, létrehozva a Papez-kört. A hippocampusnak kiterjedtek a kapcsolatai a mély agyi magvakkal és a neocortex-szel. Az Ammon-szarv keresztmetszeti képen a benne elhelyezkedő neuronok sajátosságai alapján négy szektorra (CA1-4) tagolódik (Barsi és mtsai, 2000; Barsi, 2001; Duvernoy, 2005). A hippocampus és a körülette lévő mesiotemporális struktúrák elsődlegesen a memóriafolyamatokban játszanak fontos szerepet, különösen az emlékezeti konszolidációban, szerepe az emlékek tárolásában csak átmeneti, idővel az emléknyomok neuronális reprezentációja átszerveződik (Clemens, 2004).

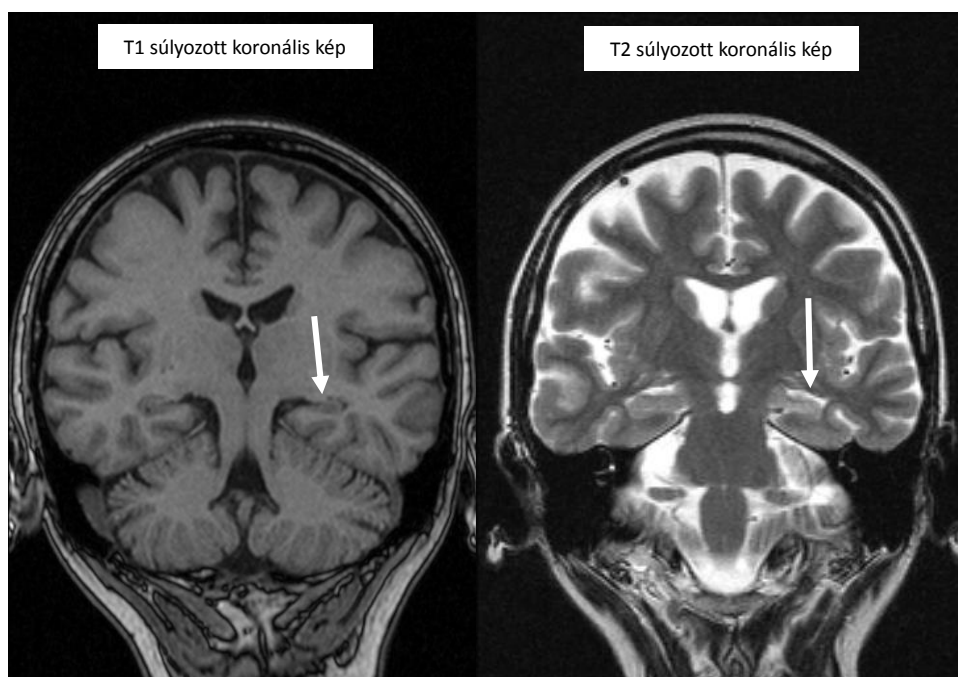
TLE-ben a leggyakoribb elváltozás a HS. Mesialis TLE-ben - a műtétek során vett mintákból - 80%-ban mutatható ki hisztológiai elváltozás a hippocampusban (Meencke és Veith, 1991; Babb és Brown, 1987; VanPaesschen és mtsai 1995).

A HS hisztológiai értelemben neuron vesztést és másodlagos asztrogli proliferációt jelent. Makroszkóposan a hippocampus állományának zsugorodása látható. A sclerosis mértéke a hippocampus régióiban eltérő mértékű. A neuronok, főként a CA1, CA3 és CA4 szektorokban, különösen érzékenyek külső károsító hatásokkal szemben (Diehl és mtsai, 2000; Babb és Brown, 1987). Pusztulásuk, a következményes gliózis, atrófia, fornix atrófia, temporalis szarv tágulat, esetenként corpus mammillare atrófia a patológiai lényege a hippocampalis sclerosisnak. A kórszövettani elváltozások speciális MR protokollal készült koronális MR képeken jól láthatók (1. **ábra**). A megbízható jelek az atrófia, a hippocampus-fej digitációjának eltűnése, a T2-FLAIR jelfokozódás és T1 jelcsökkenés, a belső struktúra elmosódottsága, míg kevésbé állandó jelek a temporalis szarv tágulat, a fornix és corpus mammillare atrófia (Barsi és mtsai, 2000; Barsi, 2001). Az is valószínű, hogy a HS nem egységes kategória. Az endfolium sclerosis kizárólag a hippocampus CA4 szektorát érinti, míg a „klasszikus” HS-ben legérintettebb a CA1, a CA3 régió és az endfolium, míg a legellenállóbb a CA2 régió és a subiculum (Diehl B. és mtsai 2000; Babb és Brown, 1987).

Nemcsak a különböző régiók érzékenysége lehet eltérő, hanem maga a hippocampus sérülékenysége is különböző mértékű az életkor függvényében. A hippocampusban a legsúlyosabb neuron vesztés a 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél

jelentkezik, de HS csak a három hónapos kor után jelentkező rohamoknál alakul ki. Ennek háttérében azt feltételezik, hogy a korai életkorban az aszpartát és glutamát (kainát) receptorok még nem fejlődtek ki, emiatt az idegsejtek ellenállóak a neurotoxikus hatásoknak (Peterson és mtsai 1989; Sperber és mtsai 1990).

A hippocampus leggyakoribb fejlődési rendellenessége az *izolált* hippocampalis malrotatio (HIMAL), melyet a világon elsőként Barsi Péter írt le (Barsi és mtsai, 2000). Bár önmagában valószínűleg nem okoz epilepsziát, mégis epileptológiai jelentősége lehet: jelezheti az érintett hemispherium fejlődési zavarát vagy károsodását. A normális hippocampus fekvő ovális alakú, az agyfélteke fejlődésével felgyűrődő temporalis lebeny hossz tengely szerinti forgása révén relatív lateralis helyzetű, a sulcus collateralis közel vízszintes lefutású, a két fornix azonos vastagságú és helyzetű. Malrotatióban a hippocampus medialisabb helyzetű, átmetszete kerekded, a belső szerkezet eltűnik. Jelintenzitás eltérés legtöbbször nincs. A sulcus collateralis meredek lefutású, a fornix mélyebben áll. A megjelenése ugyanolyan, mint corpus callosum agenesiában, de legtöbbször féloldali és a corpus callosum normális.



1. Ábra: Hippocampalis sclerosis típusos MRI képe. A T1 súlyozott felvétel a bal oldali hippocampus megkisebbedését, a T2 súlyozott felvétel a jelintenzitás növekedését mutatja.

Temporális lebeny epilepszia, lázgörcs és a hippocampalis sclerosis összefüggései

Említettük, hogy mesiális TLE-ben igen gyakori a lázgörcs az anamnézisben. A lázgörcsel járó genetikai epilepszia (GEFS+) gyakran mesiális TLE formájában jelentkezik, ahol nem ritka a hippocampalis sclerosis (Salzmann és Malaffose, 2012).

A lázgörcs a kisgyermekek 2-5%-ában fordul elő. Két fő formáját különböztetjük meg: simplex (egyszerű), és az összetett (komplikált) lázgörcsöt. A simplex lázgörcs 15 percnél rövidebb, generalizált, és 24 óra alatt nem ismétlődik. A komplikált forma 15 percnél hosszabb és/vagy 24 óra alatt egynél többször fordul elő, és/vagy fokálisan indul. A lázgörcs 5%-ban status epilepticusként jelentkezik (Ahmad és Marsh, 2010).

Hamati-Hadded és Abou-Khalid (1998) szerint TLE-ben 25%-ban, idiopátiás generalizált epilepsziában 11%-ban, míg az extratemporális fokális epilepsziában

mindössze 5,6%-ban fordul elő lázgöcs. Azoknál a TLE betegeknél, akiknél HS is kimutatható, 70%-ban szerepel gyermekkori lázgörcs az anamnézisben (French és mtsai, 1993).

Nem világos, hogy a HS oka vagy okozója a lázzal vagy láz nélkül jelentkező rohamoknak (Cendes és mtsai, 1993), azaz **nem világos a TLE, HS és lázgörcs közötti ok-okozati viszony**. Számos vizsgálat tanulmányozta az összefüggést, mely számos – egymással sokszor szöges ellentétben álló - teóriát eredményezett:

(1) Egyik lehetőség, hogy a **lázgörcs maga okozza a hippocampalis károsodást**. Ezt a folyamatot nemcsak lázgörcs, hanem más, nem-specifikus kisgyermekkori-csecsemőkori noxa, az ún. elsődleges károsító károsodás (initial precipitating injury, IPI). Ez lehet trauma, meningitis, vagy encephalitis is, de csak akkor vezet MTLE-HS-hez, ha fél és 6 éves kor között jelentkeznek. Ezen a kezdeti károsodást (tehát IPI-t) követően szinaptikus reorganizáció indul el a hippocampusban, mely egy idő után a HS kialakulásához vezet. (Maher és McLachlan, 1995). Ha valóban a HS a TLE oka, akkor feltételezhetjük, hogy a HS maga az epileptogén lézió, a rohamok generátora (Meencke és Veith, 1991). Ezt alátámasztja, hogy egyetértő ikerpárokat vizsgálva HS és TLE csak azokban az ikrekben fordul elő, akiknél komplikált lázgörcs szerepel az anamnézisben (Jackson és mtsai, 1998; Schulz és Ebner, 2001). Maher és McLachlan (1995) egyértelmű összefüggést mutattak ki a lázgörcs hossza és a HS jelenléte között, és a hosszan tartó lázgörcs a patkány hippocampus CA1 és CA3 régiójának morfológiai abnormalitását okozza (Tóth és mtsai, 1998). Mindezen vizsgálatok a lázgörcs elsődleges oki szerepét támasztják alá.

(2) Lehetséges az is, hogy a lázgörcs és a HS, valamint annak későbbi következménye a TLE egymástól függetlenül létrejövő, fejlődő, esetleg ugyanarra az etiológiára visszavezethető jelenségek. Ez lehet egy infekcióra vagy akár magára a lázra adott abnormális neuroimmun válasz (Kanemoto és mtsai, 2000). Néhány tanulmány szerint a humán herpesz vírus egyik fajtája (HHV-6B) szerepet játszik a HS kifejlődésében. Donati és munkatársai (2003) a HS esetek 50%-ában mutatták ki a HHV-6B jelenlétét. Ráadásul a lázgörcsök jelentős részét HHV-6B okozza. Ezen teória szerint a vírusok a lázgörcssel járó fertőzés alatt átjutnak a hippocampusba, és később szerepet játszhatnak a HS és az azt követő TLE kialakulásában. Tehát a HHV-6B vírus

egy közös kiváltó faktora lehet a lázgörcsnek és a HS-nek is, de a lázgörcs megjelenése, ill. a HS kialakulása között nincs feltétlen ok-okozati összefüggés (Epstein és mtsai 2012).

A „közös etiológia” teóriát erősíti Kasperaviciute és munkatársai (2013) vizsgálata, akik feltételezik, hogy a TLE, HS és lázgörcs együttes előfordulásáért genetikai predispozíció felelős, mivel az egyik a feszültségfüggő Na^+ csatornát kódoló gén, az SCN1A genetikai variációját találták, amennyiben MTLE-HS mellett gyermekkori lázgörcs szerepel az anamnézisben. Ez a genetikai variáció ugyanakkor nincs jelen, ha MTLE-HS-ben nincs adat gyermekkori lázgörcsre, és nem mutatható ki azon lázgörcsön átesett gyermekekben sem, akiknél nem alakult ki epilepszia.

(3) Egy harmadik teória szerint korai hippocampalis abnormalitás - például dysgenesis - generálja a lázgörcsöt, és lázgörcs – a már eleve érintett hippocampusban – HS-t indukál (Fernandez és mtsai, 1998; Barsi és mtsai, 2000). Egyik követéses vizsgálatban gyermekeknél a lázgörcs után 2 napon belül, majd a 2. és az 5. nap között végeztek MRI-t a roham után (Scott és mtsai 2002). A vizsgált paraméterek a T2 relaxációs idő illetve a hippocampalis volumen volt, melyek növekedése az ödémára utalhat. A roham után 2 napon belüli idő intervallumban történt vizsgálatnál T2 relaxációs időt szignifikánsan megnyúltak találták, a hippocampalis térfogat pedig a kontroll populációval összehasonlítva *megnőtt*. A 2 napon túl, de 5 napon belül végzett vizsgálatnál már azt találták, hogy a T2 relaxációs idő visszatért a normális szintre, de a volumetria még mindig nagyobb méretű hippocampust mutatott mindkét oldalon. Feltételezhető volt, hogy a hippocampalis volumen azért nem csökkent, mert már a lázgörcs előtt is fennállhattak morfológiai elváltozások a hippocampusban. Scott és munkatársai (2003) a vizsgálatot tovább folytatatták: néhány hónappal a lázgörcs után T2 időben nem volt változás a kontroll populációval összehasonlítva, a hippocampalis volumetria azonban erőteljes aszimmetria-növekedést mutatott az előző vizsgálatokhoz és a normál kontrollhoz képest. Tehát a HS MRI kritériumai (volumencsökkenés és megnyúlt T2 relaxációs idő) közül csak az atrófia volt igazolható. Ezek alapján Scott és munkatársai (2002, 2003) kétféle feltételezésre jutottak: (i) A lázgörcs előtt már történt valamilyen szubklinikai egyik oldali hippocampust károsító esemény, mely az adott struktúrát szelektívebben érzékenyebbé tette, így a convulsio (mely primeren mindkét oldali hippocampust érintette) az érintett hippocampust jobban károsította, és ez vezetett

a későbbi aszimmetria-növekedéshez. (ii) A hippocampalis aszimmetria már a lázgörcs előtt is jelen volt, de a lázgörcs következtében fellépő akut ödéma „maszkolta” az eltérést a közvetlenül roham után készült MRI felvételeken. Az ödéma oldódásával visszatért az akut esemény előtti állapot, így az aszimmetria újra láthatóvá vált (Scott és mtsai 2003).

Grünwald és munkatársai (2001) hasonló eredményekre jutottak. 14 nappal az első komplikált lázgörcs lezajlása után vizsgáltak gyermekeket, akiknél 50%-ban hippocampalis aszimmetriát találtak a T2 relaxációs idő eltérése nélkül. Három esetben ez az aszimmetria az MRI vizuális értékelésével is egyértelmű volt. Arra következtettek, hogy a komplikált lázgörcsnek károsító hatása lehet a hippocampusra, de azt is feltételezték, hogy a lázgörcs egy már előzetesen meglévő agyi elváltozás miatt lépett fel a páciensek egy részében. Ezt megerősíti, hogy MTLE-HS betegek családtagjaira jellemző a hippocampus aszimmetria és volumencsökkenés, T2 relaxációs zavar nélkül (Tsai és mtsai, 2013).

Lázgörcsből álló status epilepticus esetén gyakoribb az epilepszia előfordulása a családtagoknál és ezeknél a betegeknél sokszor a lázgörcsöt megelőzően is neurológiai rendellenesség áll fenn (Ahmad és Marsh, 2010).

(4) Negyedik lehetőség, hogy a korábban már fennálló HS okozza mind a lázgörcsöt, mind a TLE-t. Ez a lehetőség a legvalószínűtlenebb (Davies és mtsai, 1996; Bower és mtsai, 2000).

Lezajlott lázgörcs után több hosszmetzeti vizsgálat történt, mely a hippocampus morfológiai változásait követte nyomon MRI-vel. Ezen vizsgálatok zöme a lázgörcs után néhány naptól néhány hónapig tartott. Annak ellenére, hogy a mesialis TLE 40%-ban több mint 15 évvel a lázgörcsöt követően kezdődik (Janszky és mtsai, 2004a), nem találtunk olyan MRI vizsgálatot, amely évtizedekkel a lázgörcs után elemezte volna a hippocampalis morfológiát.

Komoly probléma, hogy a lázgörcs – TLE – hippocampalis károsodás összefüggéseit kutató humán vizsgálatok esetében a normál kontroll hiánya. Mivel kisgyermekről van szó, az MRI vizsgálat során az anesztézia ill. szedált állapot alkalmazása elengedhetetlen lenne. Emiatt csak olyan kontroll személyeket tudnak bevonni, akiknél egyéb neurológiai eltérés vagy panasz miatt amúgy is szükséges a koponya MRI elvégzése (Szabó és mtsai, 1999). Ráadásul a hosszmetzeti

utánkövetéses vizsgálatok komplikált lázgörcsre fókuszáltak, feltételezve, hogy az egyszerű lázgörcs ártalmatlan.

Csak egyetlen hosszmetzeti tanulmányról van tudomásunk, mely átlagosan 12,3 évvel a lázgörcsöt követően vizsgálta a hippocampus morfológiát. Ebben a vizsgálatban azonban a komplikált lázgörcsös átesett beteg kontrolljai az egyszerű lázgörcsön átesett betegek voltak, ami nem tűnik ésszerű megközelítésnek. Ebben a vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között (Tarkka és mtsai 2003), de ez nem bizonyítja, hogy a lázgörcs ne lenne ártalmatlan, hiszen két, lázgörcsön átesett csoportot hasonlítottak össze, normál kontrollok nélkül.

Bár számos tanulmány arra utalhat, hogy a komplikált lázgörcs jobban predisponál a TLE kialakulására, mint az egyszerű lázgörcs (Schulz és mtsai 2001; Maher és McLachlan, 1995), Bower és munkatársai (2000) azonban azt találták, hogy legtöbb gyermeknek egyszerű lázgörcse volt, akinek lázgörcsöt követően később TLE-je lesz HS-sel. Azon felül, a hippocampus szövettani vizsgálata nem mutatott különbséget a betegeknel, akik egyszerű vagy komplikált lázgörcsön estek át.

Experimentális vizsgálatok igazolták, hogy a hyperthermia rohamok nélkül is növeli a hippocampalis excitabilitást (Liebregts és mtsai, 2002, Tancredi és mtsai, 1992, Dube és mtsai, 2000). Ez a jelenség ugyan magyarázhatja a lázgörcs patomechanizmusát, de azt is felveti, hogy a hippocampus rohamtól függetlenül funkcionálisan károsulhat a láztól (Liebregts és mtsai, 2002).

A fentiekből is látható, hogy számos kutatócsoport foglalkozott a TLE, gyermekkori lázgörcs és a HS kérdésével, sokszor egymásnak ellenmondó következtetésekre jutva, többféle hipotézist felállítva, ám ma sem világos az ok-okozati kapcsolat. Ennek jelentősége pedig fontos lenne, hiszen a mesialis TLE a leggyakoribb gyógyszer rezisztens epilepszia, ezért patofiziológiai hátterének feltérképezése nagyon fontos lenne neuroprotektív stratégia, prevenció kidolgozása céljából.

Mindezen adatok arra utalnak, hogy **a lázgörcs-MTLE-HS közötti ok-okozati összefüggés vizsgálata ma is időszerű és a kérdést nem egyszerűsíthetjük le pusztán a komplikált lázgörcs tanulmányozására.**

CÉLKITŰZÉSEK

A bevezetőben felvetett és három, eddig megválaszolatlan kérdésre kerestünk választ:

1. **Van-e összefüggés a lázgörcs és a hippocampalis károsodás között önmagában**, anélkül, hogy epilepszia kialakulna? **Okozhat-e egyszerű lázgörcs hosszú távon is hippocampalis eltéréseket?** Keresztmetszeti vizsgálatunk kérdésfelvetése, hogy előfordul-e hippocampalis abnormalitás egészséges személyekben 15-20 évvel az egyszerű lázgörcsöt követően.

2. Miben különböznek azok a **temporális lebeny epilepsziás betegek**, akiknek rendszeresen van **generalizált tónusos-klónusos rohama** azoktól, akiknek nem?

3. Miben mások azon komplex parciális rohamok, melyek **másodlagosan generalizálódnak**, mint azok, amelyekből nem fejlődik ki másodlagosan generalizált tónusos-klónusos roham?

MÓDSZEREK

Módszerek az 1. kérdésfelvetésnél

A PTE karainak hirdetőtábláira kirakott hirdetésekkel kerestünk vizsgálatunkhoz olyan egészséges személyeket, akiknek gyermekkorukban legalább egy alkalommal lázgörcsük zajlott, de epilepszia nem alakult ki náluk, és a lázas rohamról/rohamokról megfelelő orvosi dokumentációval rendelkeztek. A vizsgálat önkéntes alapon történt. A vizsgálati személyeknek előzetesen tájékoztatást adtunk a vizsgálat menetéről, hozzájárulásukat az MRI elvégzéséhez aláírásukkal igazolták. Az önként jelentkezők közül egy páciensnél klausztofóbiás reakció lépett fel a vizsgálat alatt, egy másik alanynak nem szimplex, hanem komplikált lázgörcse volt gyermekkorában, valamint további egy személynek szerepelt az anamnézisében lázzal nem járó roham is. Ezt a három személyt kizártuk a vizsgálatból.

A szimplex lázgörcsöt akkor tekintettük igazoltnak, ha ennek folyamatáról egyértelműen tájékozódhatunk az előzetes orvosi dokumentációból ill. megfelelő szülői heteroanamnéziséből. Ez azt jelenti, hogy a lázgörcs hossza nem volt több 15 percnél, és fokális jel nem jelentkezett a roham alatt, ill. után. A vizsgálatba végül 8 személyt vettünk be, akik egyetemisták, egészségesek és kizárólag szimplex lázgörcs szerepel az anamnéziséjükben (LG+ csoport). Nyolc kontroll személyt (LG- csoport) kerestünk még a vizsgálatunkhoz, akiknek MR eredményeit később párosíthattuk a LG+ csoport vizsgálati adataival, úgy, hogy minden egyes LG+ alanyhoz egy azonos nemű és közel azonos korú LG- kontroll személy tartozott. A kontroll csoport tagjai olyan egészséges emberek voltak, akinek anamnézisében nem szerepelt sem lázgörcs, sem láz nélkül zajló epilepsziás roham. A két csoport tehát korban, (maximális korkülönbség az LG+ és LG- „párok” között 3 év volt), nemi arányokban egyezett az LG+ csoporttal, valamint tagjai szintén egyetemünk graduális vagy posztgraduális képzésében résztvevő diákokból kerültek ki. A teljes vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem etikai bizottságának jóváhagyásával készült.

MRI vizsgálatok

Három különböző megközelítést használtunk:

- Az MRI felvételek vizuális megtekintése
- Automatikus volumetria
- T2 relaxációs idő mérése.

Az MRI vizsgálatokat 1 T Siemens Magnetom Harmony gépen (Siemens AG, Erlangen, Germany) történtek és ugyanazt az MRI protokollt használtuk minden vizsgált személy esetében.

T2 súlyozott axiális, FLASH 3D T1 súlyozott, T2 súlyozott coronális, coronális FLAIR, és multi-contrast spin-echo szekvenciákat eltérő echo időekkel, melyek a következő paramétereket követték:

T2 súlyozott axiális felvételek

2D turbo spin echo szekvencia, TR: 6600 ms, TE: 98 ms, flip angle: 150°, spektrális ablak sávszélesség: 130 Hz, szeletvastagság: 4 mm, 0,8 mm szeletek közti távolsággal, voxel mérete: 0,9 mm x 0,9 mm

FLASH 3D T1 súlyozott (coronális, axiális, sagittalis síkokból rekonstruált)

TR: 2100 ms, TE: 3 ms, flip angle: 15°, spektrális ablak sávszélesség: 130 Hz, szeletvastagság: 2 mm 0,8 mm szeletek közti távolsággal, voxel mérete: 0,9 mm x 0,9 mm

T2 súlyozott coronális

2D turbo spin echo szekvencia, TR: 5000 ms, TE: 11 ms, flip angle: 180°, spektrális ablak sávszélesség: 130 Hz, szeletvastagság: 4 mm 0,8 mm szeletek közötti távolsággal, voxel méret: 0,9 mm x 0,9 mm

FLAIR

TR: 6320 ms, TE: 57 ms, TI: 2000 ms, flip angle: 150°, spektrális sávszélesség 200 Hz, szeletvastagság: 4 mm 0,8 mm szeletek közötti távolsággal, voxel méret: 0,9 mm x 0,9 mm

Multi-contrast spin echo szekvenciák

Azonos repetíciós idő (TR), de különböző echo idők (TE) mellett végeztük a méréseket. TE: 4000 ms, flip angle: 180°, szeletvastagság: 3 mm, 3 mm szeletek közötti távolsággal, voxel méret: 1,72 mm x 1,72 mm szeletek száma: 15. Hús

különböző echo időt használtunk 12.7 ms-ról indulva ugyanannyival (12,7 ms) növeltük 254-ig.

Az alkalmazott MRI protokoll olyan standard szekvenciákból áll, amelyek a hippocampust megfelelően ábrázolják, és ezek automatizált T2 relaxometriára és volumetriára is felhasználhatók. Valamennyi MRI felvételt DVD lemezen tároltuk, melyek ABC sorrendben voltak elhelyezve, függetlenül attól, hogy valaki a LG+, vagy a LG- csoportba tartozott-e. A felvételek vizuális értékelését, olyan neuroradiológus végezte, aki az epileptogén léziók felismerésének a terén megfelelő szakértelemmel rendelkezik (Dr. Barsi Péter). A vizuális elemzés vakon történt, így a neuroradiológus nem tudhatta, hogy az értékelendő felvételek közül melyik volt LG+ ill. melyik LG-páciensé.

Az MRI volumetriánál a képeket SPM5 szoftver segítségével normalizáltuk a standard MNI térben (Friston és mtsai, 1995). A volumetriához T1 súlyozott 3D FLASH szekvenciákat használtunk fel. A hippocampalis térfogat automatizált meghatározásához IBASPM-et (Individual Brain Atlas using SPM) használtunk (Fischl és mtsai, 2004). Az aszimmetriát a kétoldali hippocampus között az aszimmetria index abszolút értékével jellemeztük:

$$ABS(AI)=ABS((bHV-jHV)/(bHV+jHV))$$

/b:bal oldal, j:jobb oldal, HV: hippocampus volumen, AI:aszimmetria index,
ABS: abszolút érték/

A T2 relaxometriánál multi-kontraszt spin echo szekvenciákat használtunk. A kapott nyers felvételeket a standard MNI térhez normalizáltuk SPM5 szoftver segítségével. A T2 relaxáció függvényét ($I_0 \cdot \exp(-TE/T_2)$) minden szignál intenzitására ráillesztettük a változó TE értékeknek megfelelően. Így megkaptuk az összes voxelhez tartozó T2 értékeket. Ezután az IBASPM segítségével atlaszt illesztettünk a normalizált T2 képekhez, ezáltal minden alany hippocampusában meghatározható volt az átlagos T2 érték. Ezáltal megkaptuk minden vizsgálati alany individuális T2 térképét. A T1 súlyozott képeket ko-regisztráltuk a T2 térképekhez illesztettünk, szintén SPM5-öt használva. IBASPM segítségével individuális atlasz készült a központi idegrendszerrel

a T1 súlyozott képekből az individuális T2 képek alkalmazásával. Ebben az individuális atlaszban a hippocampus három egyenlő részre lett osztva: elülső, középső és hátsó rész.

Statisztikai értékeléshez Wilcoxon tesztet használtuk a hippocampus volumen és T2 relaxációs idő differenciálására az életkorban és nemben illesztett lázgörcsön átesett és kontroll személyek között. Mivel több korábbi vizsgálat is utal arra, hogy a férfiak és nők rohamai eltérően érinthetik a hippocampust, a lehetséges nemi különbség ismeretében, nemcsak az egész csoportot, hanem a nőket és férfiakat külön-külön is vizsgáltuk (Briellmann és mtsai, 2001; Janszky és mtsai 2004c).

Módszerek a 2. és 3. kérdésfelvetésnél

A retrospektív vizsgálatban 171 beteget vizsgáltunk (79 férfi, 16 és 59 év között, átlagéletkor $34,4 \pm 10$, átlagos életkor az epilepszia kezdetekor $12,3 \pm 9$ év, tartomány: 1 és 39 éves kor), akik epilepszia sebészeti kivizsgálás során video EEG monitorozáson, azt követően temporális lobectomián estek át mesialis vagy neocorticalis TLE miatt. Valamennyi betegnek egyoldali temporo-lateralis (neocorticalis) vagy mesialis temporális léziója volt az MR felvételen. Csak azon betegeket választottuk be, akiknek a video felvételén KPR vagy SGTKR volt. 141 betegnek mesialis, 30 betegnek neocorticalis temporális lebeny epilepsziája volt. Az epilepsziás fókusz lateralizációját (jobb vs. bal) és lokalizációját (mesialis vs. laterális TLE) a lézió elhelyezkedése illetve a műtét helye alapján határoztuk meg.

Amikor a betegek felvételre kerültek a video-EEG monitorozó részlegre, az anamnézis és a heteroanamnézist rögzítettük. Ez alapján határoztuk meg az SGTKR előfordulásának gyakoriságát. A betegek legalább 2 napig tartó video-EEG monitorozáson mentek keresztül. Az EEG elektródák a 10-20-as rendszer szerint voltak feltéve. Valamennyi betegnél 1.0 vagy 1,5 Tesla Siemens Magnetom készüléken történt az MRI vizsgálat speciális epilepszia protokoll szerint.

82 esetben jobb oldali, 89 esetben bal oldali műtét történt. Valamennyi beteg több mint 2 éves posztoperatív követési időszakkal rendelkezett (tartomány: 3-13 év). 101 beteg (59.1%) lett teljesen rohammentes ("Engel 1a" kategória), további 19

betegnél csak aurák maradtak fenn, így 120 beteget a tágabb értelemben vett „rohammentes” (Engel 1) kategóriába soroltunk.

A hisztopathológiai elemzés 129 esetben hippocampalis sclerosist, 27 esetben benignus tumort (20 ganglioglioma, 4 dysembrioplastikus neuroepithelialis tumor, 2 low-grade astrocytoma, egy esetben oligodendroglioma), 5-5 esetben corticalis dysplasiát ill. cavernomát, míg 3 esetben poszttraumás léziót mutatott.

A betegek kiválasztását követően a kórrajzban rögzített videó-EEG elemzést nem vettük figyelembe, hanem prospektív módon, minden egyes betegnél újraelemztük és újraértékeljük az archivált rohamfelvételeket. Ha egy betegnek több mint 3 rosszulléte volt a monitorozás során, akkor csak az első három rohamot elemeztük. Így betegenként 1-3 roham volt beválasztva a vizsgálat további szakaszában. Összesen 402 rohamot elemeztünk.

Akkor tekintettük rendszeresnek az SGTKR előfordulását, ha a betegeknél az adekvát antiepileptikus terápia mellett egynél több SGTKR fordult elő évente. Így, ha a betegnek évente csak egy SGTKR rosszulléte van, illetve a monitorozás során a gyógyszerredukció mellett fordult csak elő, akkor az SGTKR előfordulását nem tekintettük rendszeresnek.

Jelen tanulmányhoz azon az EEG, MRI, klinikai és roham-szemiológiai adatokat választottuk ki, amelyek a korábbi kutatások alapján illetve logikai alapon összefüggésben lehetnek a SGTKR előfordulásával.

Egy korábbi vizsgálatunk szerint a roham előtti reakciókészség (ability to react before seizures: ARBS) összefüggést mutatott a SGTKR hiányával (Gyimesi és mtsai, 2007). Ezt a jelenséget e korábbi vizsgálatunkban úgy határoztuk meg, hogy akkor tekintettük a beteget reakcióképesnek, ha a KPR előtt meg tudja nyomni a rohamot jelző gombot. A rohamjelző gomb megnyomása egy, a beteggel történő világos, és előre megbeszélte feladat a video EEG monitorozás során. Direkt klinikai jelentőséggel, tehát a beteg biztos lehet benne, hogy ez nagyon fontos az ő sebészeti kivizsgálása során, így megfelelő „fokmérője” a rohamok előtti reakciókészségnek.

Mivel a vokalizáció a GTKR típusos eleme, ezért kizárólag a „tisza iktális vokalizációt” vizsgáltuk, mely NEM *közvetlenül* a GTKR előtt jelentkezik. A tiszta iktális vokalizációt korábbi tanulmányunk szerint definiáltuk: Eszerint egy hangadás akkor definiálható így, ha nyilvánvalóan iktális jelenség, nincs beszéd jellege, nem társul hozzá *közvetlenül* apnoe, GTKR vagy klónusos roham. (Horváth és mtsai, 2009).

Azokat a roham-szemiológiai elemeket, melyek – a korábbi irodalom és a tapasztalatok alapján egyértelműen – gyakorlatilag 100%-ban – csak GTKR-rel együtt fordulnak elő, azt megelőzve: például 4-es jel, fej verzió, száj deviáció (Horváth és mtsai, 2008): nem vettük figyelembe, mert redundáns információt nyújtana, és így nem tudtuk volna elvégezni a multivariáns statisztikai elemzéseket.

A statisztikai értékeléshez a kategorikus változókat Khi négyzet és Fisher exact teszttel vizsgáltuk. Folyamatos változóknál Mann-Whitney tesztet végeztünk. A multivariáns analízishez, logisztikus regressziót használtuk SPSS 15,0 szoftver csomaggal (SPSS Inc., Chicago, IL).

EREDMÉNYEK

1. Van-e összefüggés a lázgörcs és a hippocampalis károsodás között önmagában, anélkül, hogy epilepszia kialakulna? Okozhat-e egyszerű lázgörcs hosszú távon is hippocampalis eltéréseket?

Lázgörcsön átesett alanyok (LG+ csoport)

Öt férfi és három nő lett beválasztva. Átlagos életkoruk $23,5 \pm 4$ év (tartomány: 18 és 29 év között). Az átlagos életkor a lázgörcs idejében 1 év és 7 hónap (tartomány: 3 hónap és $3,5$ év között). Az átlagosan eltelt idő a lázgörcs és az MRI vizsgálat között $21,8 \pm 4,3$ év (tartomány: 15 és 29 év között). A korábbi orvosi dokumentáció és a szülőktől felvett heteroanamnézis alapján a lezajlott lázgörcsök megfelelnek egyszerű lázgörcsnek. Egy 22 éves fiatal nőnek 4 alkalommal volt lázgörcse, míg a többi vizsgálati alanynak csak egyetlen alkalommal zajlott le lázas convulsio. Egyetlen alanynak sem volt láz nélküli epilepsziás rosszulléte, sem egyéb súlyos betegsége. Fizikális vizsgálat negatív volt. Memória, kognitív deficit vagy tanulási problémája nem volt egyik vizsgálati alanynak sem.

Kontroll csoport (LG- csoport)

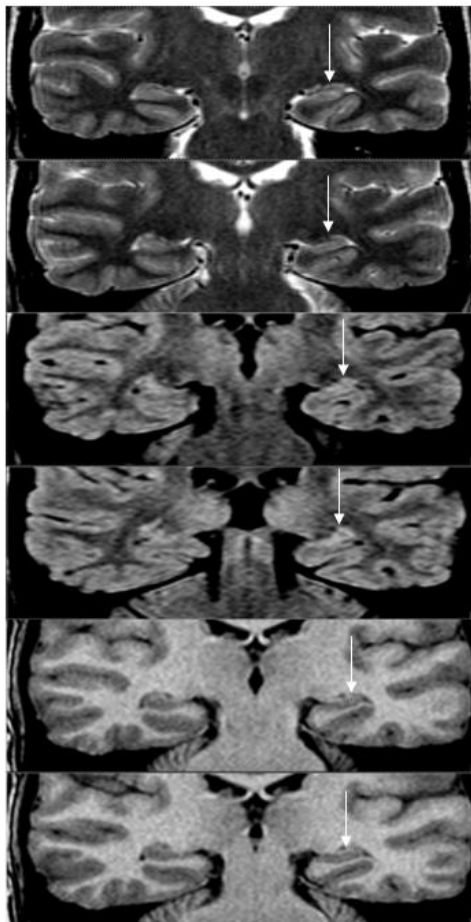
Öt egészséges férfiből és három egészséges nőből állt a kontroll csoport. Az átlagos életkoruk $24,0 \pm 3,8$ év (tartomány: 21-32 év között). Egyikük anamnézisében sem szerepelt epilepsziás rosszullét vagy egyéb súlyos betegség. Neurológiai, belgyógyászati fizikális vizsgálatuk negatív volt.

A nemi megoszlás a vizsgálati módszertanban leírtaknak megfelelően egyforma volt a két csoportban, az életkorban mutatkozott minimális különbség nem volt szignifikáns.

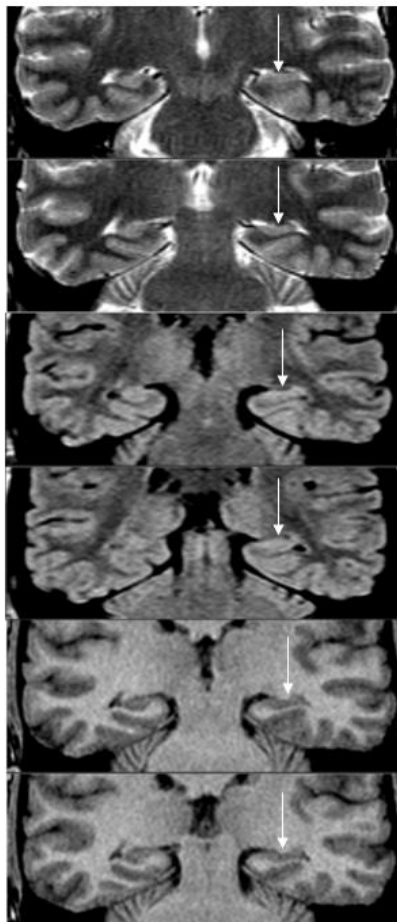
Vizuális elemzés

A lázgörcsön átesett **öt férfiből három esetben volt látható hippocampalis abnormalitás** vizuális elemzés során: két esetben bal oldali (2. és 3. **ábra**), egy esetben jobb oldali enyhe hippocampalis sclerosis és bal oldali hippocampalis dysgenesis (HIMAL: 4. **ábra**). Sem a lázgörcsön átesett nőknél sem a kontroll személyeknél nem mutatkozott hippocampalis abnormalitás. Annál a vizsgálati alanyánál, akinek több

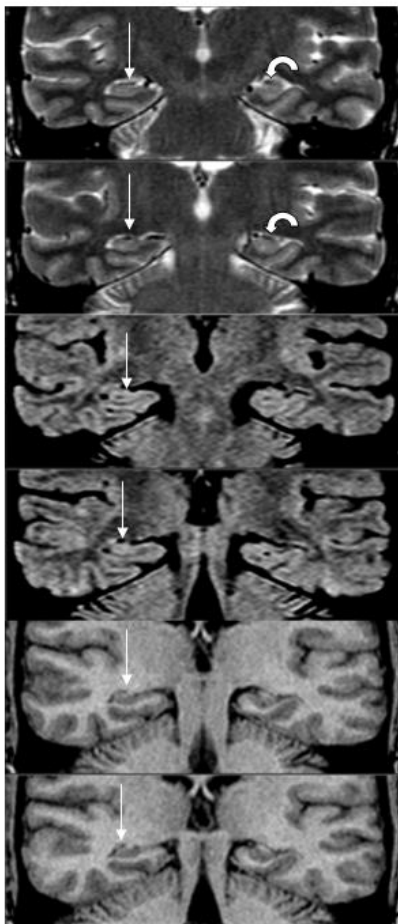
alkalommal volt lázgörcse, nem volt abnormalitás sem a vizuális megtekintés, sem az automatikus volumetria, sem a T2 relaxometria vizsgálat során.



2. ábra. Vizuális elemzés. Az öt lázgörcsön átesett férfi közül három esetben mutatkozott hippocampalis abnormalitás. Az ábra az első esetet mutatja: a T2 coronális (felső kettő), FLAIR (középsők), és T1 súlyozott (alsó kettő) felvételek, a T2 képeken enyhe atrófia és T2 szignál fokozódás észlelhető, a FLAIR felvételeken pedig a bal oldali hippocampusban enyhe fokú hippocampalis sclerosisnak megfelelő elváltozás (fehér nyilak) ábrázolódik.



3. ábra. Vizuális elemzés. Az ábra a második esetet mutatja, amikor a gyermekkori lázgörcs után bal oldali hippocampalis sclerosis mutatkozott a felnőttkorban végzett MRI felvételen: T2 Coronális (felső kettő), FLAIR (középsők), és T1 súlyozott (alsó kettő) felvételek, a T2 képeken enyhe atrófia és T2 szignál fokozódás észlelhető, a FLAIR felvételeken pedig a bal oldali hippocampusban enyhe fokú hippocampalis sclerosisnak megfelelő elváltozás (fehér nyilak) ábrázolódik.



4. ábra. Vizuális elemzés. Az ábra a harmadik esetet mutatja, amikor a gyermekkori lázgörcs után jobb oldali hippocampalis sclerosis és bal oldali HIMAL mutatkozott a felnőttkorban végzett MRI felvételen. T2 coronális (felső kettő), FLAIR (középsők), és T1 súlyozott (alsó kettő) felvételek, a T2 képeken enyhe atrófia és T2 szignál fokozódás észlelhető, a FLAIR felvételeken pedig a jobb oldali hippocampusban enyhe fokú hippocampalis sclerosisnak megfelelő elváltozás (egyenes nyilak) ábrázolódik. Bal oldalon pedig hippocampalis malrotatio észlelhető (görbe nyilak).

MR volumetria

A bal oldali hippocampus átlagos térfogata $2,39 \pm 0,6 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban, míg $3,01 \pm 0,8 \text{ cm}^3$ a kontroll csoportban. A különbség nem mutatkozott szignifikánsnak ($p=0,21$). A jobb oldali hippocampus átlagos térfogata $2,96 \pm 0,74 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban, és $3,62 \pm 0,72 \text{ cm}^3$ volt a kontroll csoportban. Ez a különbség sem volt szignifikáns ($p=0,093$). Az átlagos össztérfogata a két hippocampusnak $5,36 \pm 1,33 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban és $6,63 \pm 1,46$

cm³ volt a kontroll csoportban, ez a különbség szintén nem volt szignifikáns. Az aszimmetria index nem mutatott különbséget a két csoport között: ABS(AI) a lázgörcsön átesett csoportban $0,11 \pm 0,005$, a kontroll csoportban $0,11 \pm 0,007$ volt.

Nemi különbségek

Nők

A bal oldali hippocampus átlagos térfogata $2,5 \pm 0,78$ cm³ volt a lázgörcsön átesett nők esetében, míg $2,32 \pm 0,18$ cm³ a kontroll csoportban. A jobb oldali hippocampus átlagos térfogata $2,82 \pm 0,74$ cm³ volt a lázgörcsön átesett, és $2,9 \pm 0,4$ cm³ a kontroll csoportban. A két hippocampus átlagos össztérfogata $5,32 \pm 0,15$ cm³ a lázgörcsön átesett, és $5,23 \pm 0,41$ cm³ volt a kontroll csoportban. Ezen kis különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak.

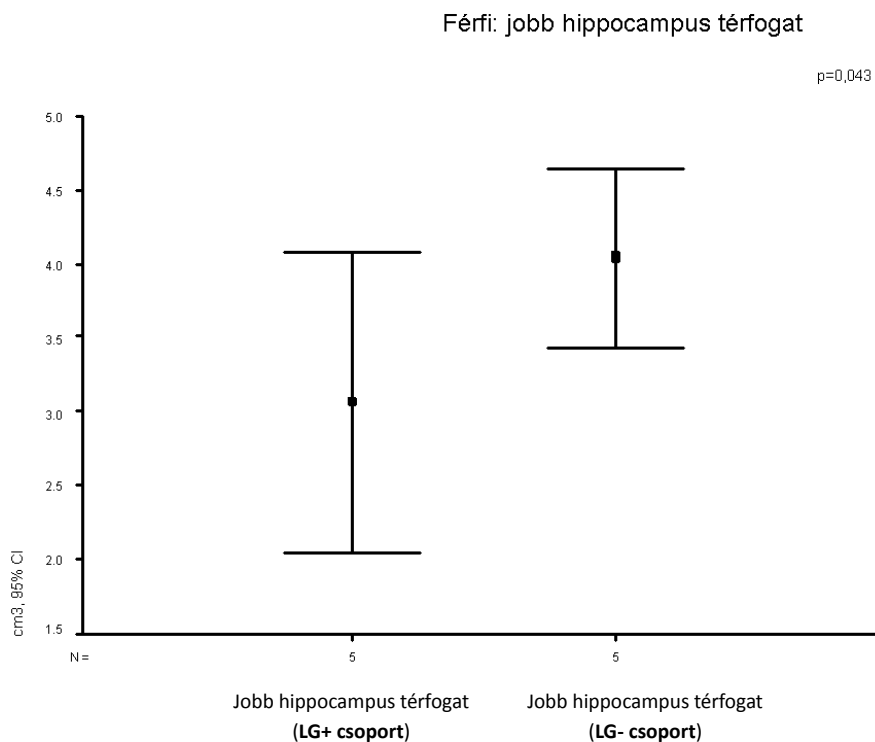
Férfiak

A bal oldali hippocampus átlagos térfogata $2,34 \pm 0,6$ cm³ a lázgörcsön átesett férfiak esetében, míg $3,43 \pm 0,9$ cm³ a kontroll csoportban. Ez a különbség nem volt szignifikáns. **A jobb oldali hippocampus átlagos térfogata $3,05 \pm 0,8$ cm³ a lázgörcsön átesett és $4,05 \pm 0,48$ cm³ a kontroll csoportban** ($p=0.043$, 5. ábra). **A két hippocampus átlagos össztérfogata $5,38 \pm 1,4$ cm³ a lázgörcsön átesett, míg $7,48 \pm 1,14$ cm³ a kontroll csoportban** ($p=0,043$, 6. ábra).

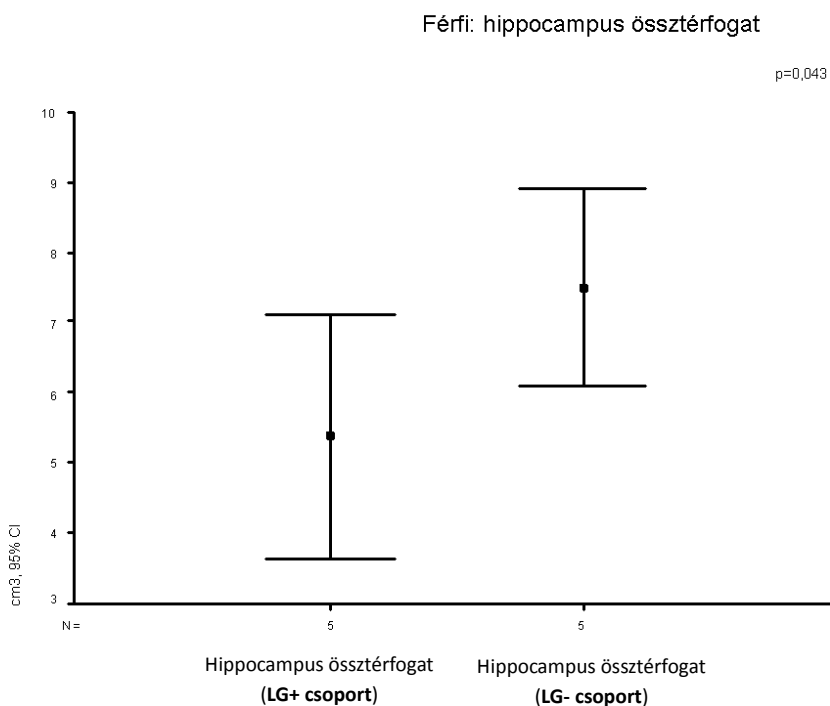
Semelyik csoportban illetve nemben nem volt különbség az aszimmetria indexben.

T2 relaxometria

A **T2 relaxációs idő** a bal oldali hippocampus elülső, és a jobb hippocampus középső részében **emelkedett volt a lázgörcsön átesett vizsgálati személyek esetében** (1. táblázat).



5. ábra: A lázgörcsön átesett férfiak **jobb oldali** hippoampususa kisebb, mint a lázgörcsön át nem esett kontroll férfi csoportban ($p=0.043$)



6. ábra: A lázgörcsön átesett férfiak **kétoldali** hippocampusának össztermege kisebb, mint a lázgörcsön át nem esett kontroll férfi csoportban ($p=0.043$)

1. Táblázat. T2 relaxációs idők a hippocampus három (elülső, középső, hátsó) részében a lázgöcsön átesett (LG+) és kontroll (LG-) csoportban.

	Átlag (SD) T2 érték (ms) LG+ csoport	Átlag (SD) T2 érték (ms) LG- csoport	Szignifikancia szint (p)
Bal hippocampus, elülső rész	147.9 (11.1)	136.2 (3.1)	0.036
Bal hippocampus, középső rész	146.5 (14.2)	143.7 (7.4)	0.674
Bal hippocampus, hátsó rész	136.8 (4.7)	137.9 (11.4)	0.674
Jobb hippocampus, elülső rész	145.5 (13.5)	142.1 (7.9)	0.484
Jobb hippocampus, középső rész	157.7 (19.6)	140.3 (7.1)	0.025
Jobb hippocampus, hátsó rész	135.5 (3.9)	137.9 (12.4)	0.484

2. Miben különböznek azok a temporális lebeny epilepsziás betegek, akiknek rendszeresen van generalizált tónusos-klónusos rohama azoktól, akiknek nem?

Ha pusztán a betegek anamnézisének vesszük figyelembe, akkor a HS (az MR felvételen) és a sikertelen epilepszia-műtét fordult elő gyakrabban azoknál a TLE betegeknél, akiknél rendszeres SGTKR jelentkezett (2. táblázat). Ha a videó-EEG monitorozás során nyert adatokat is figyelembe vesszük, akkor a pedális automatizmus és a roham alatti beszéd szignifikánsan ritkábban, míg a videó-EEG monitorozás során is jelentkező SGTKR szignifikánsan gyakrabban jelentkezett azoknál, akiknél rendszeresen fordul elő SGTKR (3. táblázat). Logisztikus regressziót alkalmaztunk annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy ezen összefüggések közül melyik tekinthető függetlennek. A fenti szignifikáns összefüggést mutató változók mindegyikét belevettük a modellbe, kivéve a videó-EEG alatt jelentkező SGTKR-t és a posztoperatív

rohamkimenetelt. Ez utóbbi ugyanis nem tekinthető biológiai változónak, orvosi beavatkozást feltételez, így a multivariáns elemzést tekintve félrevezető lehet.

Vizsgálatunk ugyan megerősíti, hogy a SGTKR jelenléte az epilepsziáműtétek negatív prediktora (Benzon és mtsai, 1968; Blume és mtsai, 1994; Janszky és mtsai, 2005), de ez egyrészt korábban is ismert volt, másrészt nem szerepelt a kérdésfelvetések között. A logisztikus regresszió alapján a HS ($p=0.02$), a pedális automatizmus ($p=0.03$), és a roham alatti beszéd ($p<0.001$) mutatott *független összefüggést* a GTKR rendszeres jelentkezésével TLE betegeknél.

2. Táblázat. Klinikai és képalkotó adatok összehasonlítása. GTKR+ (azon betegek, akiknél GTKR van jelen), és GTKR- (akiknél nincs GTKR) csoportok összehasonlítása

	Betegek száma (%)	Betegek száma (%)	p érték
	GTKR+	GTKR-	
	N=88	N=83	
Női nem	46 (52%)	46 (56%)	0.68
Bal oldali fókus	46 (52%)	43 (52%)	0.95
Mesialis TLE	75 (85%)	66 (80%)	0.33
HS az MRI felvételen	71 (80%)	56 (67%)	0.048
Lázgörcs az anamnézisben	30 (35%)	28 (34%)	0.96
Aurák hiánya	10 (11%)	6 (7.2%)	0.35
Abdominális aura	49 (56%)	47 (57%)	0.9
Affektív aura	18 (20%)	18 (22%)	0.84
Mnesztikus aura	8 (9.1%)	9 (11%)	0.7
Posztoperatív teljes rohammentesség (Engel 1a kategória)	45 (51%)	56 (67%)	0.054
Tágabb értelemben vett posztoperatív rohammentesség (Engel 1 kategória)	56 (64%)	64 (77%)	0.03
	Átlag (SD)	Átlag (SD)	
	GTKR+	GTKR-	
Életkor (évek)	34.6 (10)	34.2(11)	0.92
Epilepszia fennállása (évek)	22.3 (11)	21.9 (11)	0.79
Posztoperatív követés (évek)	6.5 (2)	6.4 (2)	0.9

3. Táblázat. Videó-EEG adatok összehasonlítása

	Betegek száma (%)	Betegek száma (%)	p érték
	GTKR+	GTKR-	
	N=88	N=83	
Alvás alatti roham	41 (47%)	43 (52%)	0.49
Roham előtti reakciókészség	44 (50%)	43 (52%)	0.81
Orális automatizmus	67 (76%)	56 (68%)	0.21
Manuális automatizmus	55 (63%)	43 (52%)	0.16
Pedalis automatizmus	9 (10%)	19 (23%)	0.025
Repetitív vokalizáció	17 (19%)	20 (24%)	0.45
Automatizmus megtartott tudat mellett	10 (11%)	13 (16%)	0.41
Roham alatti beszéd	3 (3%)	15 (18%)	0.002
Iktális dystonia	33 (37.5%)	35 (42%)	0.53
GTKR a videó-EEG alatt	41 (47%)	15 (18%)	<0.001
Egyoldali spike fókus	64 (73%)	59 (71%)	0.81
Nem-lateralizált rohamminta	13 (15%)	14 (17%)	0.71

3. Miben mások azon komplex parciális rohamok, melyek másodlagosan generalizálódnak, mint azok, amelyekből nem fejlődik ki másodlagosan generalizált tónusos-klónusos roham?

Fontos megértenünk, hogy szemben a 2. kérdésfelvetéssel, ez a kérdés a rohamokra fókuszált, s nem a betegekre (a komplex parciális rohamok azon jellegzetességeit kerestük, melyek valószínűsítik, hogy a roham másodlagosan generalizálódik, azaz GTKR-be megy át). Erre a kérdésre való válaszhoz figyelembe vettük mind a 402 analizált rohamot. Roham előtti reakciókészség, orális és pedális automatizmus, ictalis beszéd, ictalis vokalizáció, valamint a megtartott reakciókészség melletti automatizmus negatív, míg az életkor, alvás alatt rohamok és az anamnézisben szereplő SGTKR pozitív összefüggést mutatott a video EEG monitorozás során előforduló SGTKR-rel (4. táblázat).

Azon célból, hogy kimutassuk azon változókat, amelyek egymástól függetlenül is összefüggést mutatnak a video EEG monitorozás során előforduló grand mal rohammal, lépcsőzetes logisztikai regressziót alkalmaztunk, azokat a változókat vizsgáltuk, amelyek a bivariáns tesztekkel (4. táblázat) szignifikáns összefüggést mutattak. Logisztikai regresszió alapján az életkor ($p=0,038$), APR ($p=0,027$), ARBS ($p=0,007$), orális ($p=0,007$) és a pedális automatizmus ($p=0,005$), valamint az ictalis vokalizáció ($p=0,015$) egymástól *függetlenül* mutatott összefüggést a videó-EEG monitorozás során előforduló SGTKR-rel, míg az ictalis beszéd és az alvás alatt kialakuló roham nem.

4. Táblázat. Videó-EEG-n észlelt SGTKR rohamok összefüggése a klinikai adatokkal és a másodlagos generalizációt megelőző rohamszakasz jellemzőivel

Betegek száma:	akiknél SGTKR mutakozott a videó-EEG-n	SGTKR <u>NEM</u> mutakozott a videó-EEG-n	p érték
	N=90	N=312	
Nők	48 (53%)	173 (55%)	0.72
Bal oldali epilepszia	49 (51%)	159 (51%)	0.56
Mediális TLE	69 (77%)	263 (84%)	0.093
Hippocampalis sclerosis	67 (74%)	236 (76%)	0.81
Lázgörcs	28 (31%)	106 (34%)	0.61
Aura hiánya	11 (12%)	27 (9%)	0.31
Abdominalis aura	55 (56%)	174 (58%)	0.97
Affectív aura	21 (23%)	59 (19%)	0.35
Mnesticus aura	11 (12%)	26 (8%)	0.26
GTKR az anamnézisben	67 (74%)	135 (43%)	0.001
Antiepileptikum csökkentés a video-EEG monitorozás alatt	83 (92%)	271 (87%)	0.17
Alvás alatti roham	39 (43%)	100 (32%)	0.047
Preictalis reaktivitás (ARBS)	21 (23%)	122 (39%)	0.006
Orális automatizmus	44 (49%)	197 (63%)	0.015
Manuális automatizmus	34 (38%)	142 (45%)	0.19
Pedális automatizmus	3 (3.3%)	47 (15%)	0.003
Vokalizáció	8 (9%)	62 (20%)	0.015

4. Táblázat. (folytatás)

Betegek száma:	SGTKR mutatkozott a videó-EEG-n	SGTKR <u>NEM</u> mutatkozott a videó- EEG-n	p érték
	N=90	N=312	
reakciókészség mellett (APR)			
Roham alatti beszéd	2 (2.2%)	30 (10%)	0.022
Ictalis dystonia	31 (34%)	89 (29%)	0.28
Ictalis köpés	0 (0%)	3 (0.96%)	1.0
Nem-lateralizált rohamminta	18 (20%)	47 (15%)	0.26
Egyoldali interiktális epileptiform kisülések	68 (76%)	221 (71%)	0.38
	Átlag (SD)	Átlag (SD)	
	<u>SGTKR</u> mutatkozott	<u>SGTKR</u> mutatkozott	
Életkor (év)	36.7 (9)	33.8 (10)	0.013
Epilepszia fennállása (év)	22.2 (11)	22.6 (11)	0.68

MEGBESZÉLÉS

Lázgörcs és hippocampalis károsodás

A gyermekkori lázgörcsön átesett, egészségesek szisztematikus, évtizedekig tartó követése mind a kooperáció, mind a vizsgáló team összetételének változása, de különösen az MRI készülékek és technikák szinte évről évre történő változása miatt gyakorlatilag lehetetlen feladatnak tűnik. Ezeket figyelembe véve, egy keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk olyan magasan képzett egészséges felnőtteknél, akiknek gyermekkori lázgörcsük volt, de soha nem fordult elő láz nélküli epilepsziás rohamuk. Így nyílt arra lehetőség, hogy elsőként vizsgáljuk a leggyakoribb típusú lázgörcs (szimplex vagy egyszerű lázgörcs), és a hippocampalis morfológia közötti kapcsolatot egészséges felnőttekben. Legfontosabb következtetéseink:

A. A szimplex lázgörcs járhat hippocampalis eltéréssel epilepszia nélkül is, olyan magasan iskolázott emberekben, akiknek soha nem volt láz nélkül zajló epilepsziás rohama. Ezt azonban egyértelműen csak férfiak esetében tudtuk bizonyítani. Ennek egyik oka lehet a viszonylag kicsi esetszám. A kontroll csoporttal összehasonlítva, férfi vizsgálati alanyok esetében szignifikánsan kisebb jobb oldali és kisebb totális (kétoldali) hippocampus volument találtunk. Nők esetében a volumetria nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. Az MRI felvételek vizuális értékelésénél az 5 lázgörcsön átesett férfi felvételei közül háromnál találtunk eltérést. Két férfinél enyhe bal oldali HS-t, egy férfinél pedig enyhe jobb oldali HS-t, valamint a bal oldalon hippocampalis dysgenesist (HIMAL-t) is. Ezen kívül, a T2 relaxometria is hippocampus érintettséget jelzett a lázgörcsön átesett csoportban. Mivel mind a hippocampalis volumen csökkent, mind a T2 relaxációs idő megnyúlt, ezért a leírt hippocampalis eltérések megfelelnek a HS MR kritériumainak, ugyanakkor mértékük kisebb, mint a klasszikus, műtéti kivizsgálás során látott gyógyszer-rezisztens MTLE-HS betegekénél.

B. A hippocampus különböző morfológiai elváltozásai nem feltétlenül járnak kognitív deficittel, hiszen valamennyi vizsgálati személy - beleértve a

kontrollokat is -, egyetemre járt vagy egyetemet végzett, függetlenül attól, hogy az MR mutatott-e hippocampalis érintettséget.

A gyermekkori lázgörcs a populáció 2-5%-ban jelenik meg, és növeli a későbbi epilepszia kialakulásának az esélyét (Annegers és mtsai, 1979). Komplikált lázgörcs után 6-8 % az esély a későbbi epilepszia kialakulására, szimplex lázgörcs után valamivel kevesebb, 2,4% (Annegers és mtsai, 1987). Mégis, a legtöbb embernek, akinek lázgörcs után alakul ki epilepsziája, az anamnézisében szimplex lázgörcs szerepel (Nelson és mtsai, 1978) hiszen a szimplex lázgörcs sokkal gyakoribb, mint a komplikált. MTLE-HS a populáció 0.2%-ban alakul ki (Wieser és mtsai, 2004), tehát a lázgörcsös rohamot átélt pácienseknek csak nagyon kis százalékában jelenik meg ez a morfológiai és funkcionális eltérés. A rövid és a hosszú távú követéses vizsgálatok - amelyek a lázgörcs szerepét kutatták a HS létrejöttében – kizárólag a komplikált lázgörcsre fókuszáltak, és kizárólag gyermekkorban végezték őket.

Tanulmányunkban olyan egészséges embereknél találtunk hippocampalis eltérést a lázgörcs után 15 – 25 évvel, akiknek sem kognitív deficitjük, sem epilepsziás rohamuk nem volt. A bevezetésben ismertetett vizsgálatokban viszonylag rövid követési időket alkalmaztak és a vizsgált pácienseknél az epilepszia kialakulása extrém ritka volt. Ennek oka az is lehet, hogy a HS-sel járó TLE (MTLE-HS) megjelenése a betegek 40%-ban a lázgörcs után több mint 15 évvel jelentkezik (Janszky és mtsai, 2004). Tehát a vizsgálati alanyoknál a későbbi MTLE-HS megjelenése nem zárható ki, de nem is igazolható a rövid követési idő miatt. Ezzel szemben, jelen vizsgálatunk alanyainál a későbbi MTLE-HS megjelenése nem valószínű, mert az irodalmi adatok szerint kevesebb, mint 8%-ban jelentkezik az MTLE-HS felnőttkorban (Janszky és mtsai 2004). Tehát vizsgálatunk valószínűsíti, hogy a lázgörcsöt követő hippocampalis eltérés nem feltétlenül jár epilepsziával.

Korábbi vizsgálatok is felvetették, hogy a *komplikált* lázgörcs okozhat HS-t MTLE megjelenése nélkül is. Például Dravet szindrómában (súlyos csecsemőkori mioklonusos epilepsziában), melyben gyakori a komplikált (féloldali) lázgörcs (a láz nélküli rohamok mellett). Ilyenkor a lázgörcs után néhány hónappal HS alakulhat ki, de a szindrómában a HS jelenléte sem EEG sem klinikai lefolyás szempontjából nem jár együtt MTLE-vel. (Siegler Zsuzsa és munkatársai, 2004). Más vizsgálatok is találtak HS-t, olyan kora gyermekkori rohamokat követően, amelyek a hippocampustól

távolabbi régióban indultak. (Riney és mtsai, 2006). A mi vizsgálatunk ezen felül azt igazolta, hogy a lázgörcs okozta HS-sel nemhogy MTLE-HS, de epilepszia sem jár feltétlen együtt.

Tanulmányunk megjelenését követően, illetve azzal párhuzamosan publikált vizsgálatokban Heuser és munkatársai (2011) nem találtak egyértelmű különbséget a komplikált és az egyszerű lázgörcs között az MTLE-HS-sel való összefüggésre vonatkozólag, míg Colosimo és munkatársai (2007) olyan familiáris MTLE-HS-ben szenvedő családot publikáltak, ahol kizárólag egyszerű lázgörcs volt jelen. Ez utóbbi családban a betegséget okozó mutáció SCN1A gén funkciókiesést okozta.

Jelen tanulmányunkban magasan képzett személyeket vizsgáltunk jó kognitív funkciókkal, mégis hippocampalis eltéréseket tudtunk kimutatni. Ez azt is jelenti, hogy a vizsgálati populációnk nem teljesen reprezentatív, hiszen a vizsgált alanyok képzettsége *nem* a populációs átlagnak megfelelő. Egyetlen olyan közleményt találtunk, mely említi annak lehetőségét, hogy a lázgörcsön átesett gyermekek kognitív teljesítménye jobb lehet a kontroll gyermekpopulációhoz képest (Chang és mtsai, 2001)

Vizsgálatunkban a hippocampus morfológiai elváltozása csak a lázgörcsön átesett férfiaknál volt jelen. Más vizsgálatok is megerősítik, hogy a férfiak hippocampusa a nőkénél sérülékenyebb (Briellmann és mtsai, 2000). Ennek egyik oka az lehet, hogy a férfiaknál az epilepsziás rohamok súlyosabbak (Janszky és mtsai, 2004). A másik ok pedig az lehet, hogy a hippocampus érzékenysége a rohamokra nemenként eltérő (Briellmann és mtsai, 2000)

A jobb oldali hippocampus térfogatcsökkenését vizsgálatunkban kifejezettebbnek találtuk a bal oldaliénál. Ez egybevág egy korábbi vizsgálati eredménnyel, hogy bár TLE-ben a bal oldali HS *összességében* (lázgörcstől függetlenül) gyakoribb, mégis, lázgörcs esetén a HS a jobb oldalt preferálja (Janszky és mtsai 2003a). Tanulmányunk megjelenése után egy prospektív vizsgálat is megerősítette, hogy amennyiben lázgörcsöt követően hippocampalis károsodás alakul ki, az jobb oldalon gyakoribb (Shinnar és mtsai, 2012).

Vizsgálatunk retrospektív módon, a lázgörcs idején, ill. a megelőző időszakban nem követte a vizsgálati alanyokat, hanem keresztmetszeti jelleggel a roham után kb. 20-25 évvel a páciensek jelenlegi állapotában vizsgálta a lázgörcs esetleges következményeit. Ez pedig azt jelenti, hogy nem zárható ki egyértelműen az a lehetőség, hogy a hippocampalis elváltozás a hippocampalis térfogatcsökkenéseként

már a lázgörcsöt megelőzően jelen volt és esetleg a későbbi lázgörcsös rohamot is ez az eltérés okozta. Egy vizsgálati alanynál hippocampalis dysgenesist (HIMAL-t) találtunk. Valóban néhány közlemény feltételezi, hogy a hippocampalis dysgenesis a lázgörcsös betegekben már előzetesen megvan, és a későbbi roham kialakulásában feltételezhetően szerepet játszik. Fernandez és munkatársai (1998) két családból 23 pácienszt vizsgáltak meg, akikből 13-nak zajlott gyermekkori lázgörcse, 10-nek pedig nem. A 10 lázgörcsös alanyból kettőnél fejlődött ki MTLE. Az összes vizsgálati alanyt tekintve, a lázgörcsös csoportban *minden esetben*, de még a lázgörcsön át nem esett családtagok közül is hatnál mutatott az MRI hippocampalis aszimmetriát normál T2 szignállal. Tehát elképzelhető, hogy e két családban ez a hippocampalis eltérés, már a lázgörcsöt megelőzően jelen volt, és a dysgenesist érintő későbbi lázgörcs vezetett végül a hippocampalis sclerosishoz. (Fernandez és mtsai, 1998). Tsai és munkatársai (2013) ugyancsak felvetették, hogy öröklődő hippocampalis fejlődési rendellenesség hajlamosít MTLE-HS-re, mivel MTLE-HS betegek családtagjainál aszimmetrikus, és egyben bilaterálisan kisebb hippocampust találtak. Egy, a tanulmányunk megjelenése után publikált prospektív vizsgálat ugyancsak megerősíti, hogy lázgörcs esetében a HIMAL jelenléte szokatlanul gyakori (Shinnar és mtsai, 2012).

Mindazonáltal, a kétoldali hippocampalis volumencsökkenés – aszimmetria nélkül - az általunk vizsgált lázgörcsön átesett csoportban arra is utalhat, hogy a hippocampalis eltérést a lázgörcs okozhatta, mivel a két oldali hippocampalis dysgenesis ritka. Következésképpen, tanulmányunk alapján továbbra is elképzelhető az ok-okozati összefüggést a lázgörcs és a hippocampus morfológiai elváltozásai között, mint ahogy az is, hogy a hippocampalis térfogatcsökkenés már a lázgörcs előtt jelen lett volna.

Vizsgálatunk alapján feltételezhető, hogy a gyermekkori szimplex lázgörcs és a hippocampus morfológiai elváltozása között létezik ok - okozati viszony, és ezek jelenléte nem feltétlenül vezet TLE megjelenéséhez. Tehát az irodalomban sokszor együtt szereplő hippocampalis aszimmetria, HS és TLE nem egy “kötelező” együttállás: HS epilepsziás rohamok és kognitív zavarok megjelenése *nélkül* is létrejöhet. Eredményeinkből kiindulva folytatjuk vizsgálatainkat a lázgörcshöz kapcsolt hippocampalis elváltozásokat epilepsziás és egészséges, lázgörcsön átesett felnőtteken vas-érzékeny MR szekvenciák alkalmazásával.

Vizsgálatunk publikálását követően egy többközpontú prospektív vizsgálat kezdődött el, melynek célja a gyermekkori komplikált lázgörcs következményeinek felmérése: a FEBSTAT vizsgálat (consequences of prolonged febrile seizures in childhood). Ennek keretében hosszmetzeti MR követés is történt, mely megerősítette, hogy a lázgörcs akutan – morfológiai értelemben átmenetileg - okoz hippocampalis károsodást, és ezen betegek egy részénél 1 év múlva HS alakulhat ki (Lewis és mtsai, 2014). Ritkábban, de olyan betegekben is kialakulhat HS, akiknél nem volt kimutatható akut hippocampalis károsodás. Mivel a hosszmetzeti vizsgálat egyelőre csak relatíven rövid időintervallumra terjed ki, ezért nem lehet tudni, hogy ezen betegekben később kialakul-e a későbbiekben TLE vagy sem.

Generalizált tónusos-klónusos rohamok temporális lebeny epilepsiában

Vizsgálataink két legfontosabb eredménye:

(1) *Hippocampalis sclerosis* esetében gyakoribb volt a SGKTR előfordulása, míg *iktális beszéd és pedális automatizmus* ritkábban fordult elő SGKTR-rel.

(2) Magasabb *életkor* esetén gyakrabban fordul elő szekunder generalizáció TLE-ben, azaz a KPR rohamok gyakrabban mennek át SGKTR-be. Ezzel szemben *ARBS, orális automatizmus, pedális automatizmus, iktális vokalizáció és APR* esetén a szekunder generalizáció ritkább.

Bár a hippocampalis sclerosis és az SGKTR közötti pozitív összefüggést nem tudjuk egyértelműen magyarázni, az egyik lehetséges magyarázat, hogy a generalizált rohamok – a lázgörcshöz hasonlóan - súlyosabb hippocampalis károsodást okoznak, mint a KPR vagy egyéb rohamok. Szekunder generalizáció kezdetekor gyakori a rohamterjedés a hippocampalis területek felé (Rektor és mtsai, 2009), és ez a gyakori terjedés elvileg okozhat akár hippocampalis károsodást is. Esetismertetésekéből tudjuk, hogy láz nélküli, ritkán előforduló GTKR rohamok is HS-t okozhatnak (Briellmann és mtsai, 2001). Gyakori GTKR rohamoknál az MR Spektroszkópia alacsonyabb NAA/Cr hányadost mutat a hippocampusban és az MR volumetria is hippocampalis térfogatcsökkenést mutathat, ami felveti, hogy a GTKR rohamok hosszú távú hippocampalis károsodással járnak (Tasch és mtsai, 1999). Tanulmányunk

megjelenésével egy időben Heuser és munkatársai (2011) ugyancsak kimutatták, hogy MTLE-HS-ben a GTKR gyakoribb, mint HS nélküli TLE-ben.

Ugyancsak nem tudjuk egyértelműen megmagyarázni az életkor és a másodlagos generalizáció közötti kapcsolatot. Ráadásul ez az összefüggés csak videó-EEG monitorozás során látott SGTKR esetén volt igaz, az anamnézisben szereplő SGTKR nem függött össze az életkorral. Elképzelhető, hogy ez az összefüggés a gyógyszerrezisztens TLE progresszív voltát jelzi (Jokeit és mtsai, 1999; Fuerst és mtsai, 2003; Janszky és mtsai, 2005).

Egyes feltételezések szerint a pedális automatizmusokért felelős agyi régió a fronto-orbitális kéregben helyezkedik el (Swartz, 1994). Az iktális beszéd kiváltható az amygdala direkt elektromos stimulációjával (Driver és mtsai, 1965). Talairach és munkatársai (1973) szerint a TLE-ben megfigyelhető orális automatizmusért felelős terület az elülső cingulum. Vizsgálatunkban a fent említett mindhárom (beszéd-, orális-, pedális) automatizmus a másodlagos generalizáció hiányával függött össze, felvetve annak a lehetőségét, hogy az amygdala-orbitofrontalis ill. a cingularis rohamterjedés ritkán torkollik SGTKR-be, sőt gátolhatja a fokális rohamok SGTKR-be történő átmenetét, azaz a másodlagos generalizációt. Enev és munkatársai (2007) szerint az elektrokonvulzív terápia során kiváltott GTKR-nél a cingulumban hipoperfúzió mutatható ki SPECT-tel, ami tovább erősíti azt a feltevést, hogy a cingulum gátló hatással bírhat a másodlagos generalizációra. Rektor és munkatársai (2009) a fokális-generalizált rohamok közötti átmenetet sztereo-EEG-vel vizsgálva azt találták, hogy TLE-ben mind a cingulum, mind a frontoorbitális cortex lassú aktivitást mutat, mely valószínűleg egyfajta gátlást jelezhet ezekben a régiókban. Ez az eredmény is megerősíti a mi hipotézisünket, hogy a cingulum és frontoorbitális cortex gátlódik, gátol, vagy legalábbis nem vesz részt a másodlagos generalizáció folyamatában.

Jelen vizsgálatunkban mind a roham előtti (ARBS), mind a roham alatti (APR) reakciókészség – egymástól függetlenül – negatívan függött össze a másodlagos generalizáció jelenségével. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatában már kimutatta az ARBS és az SGTKR közötti negatív kapcsolatot TLE-ben (Gyimesi és mtsai, 2007). Abban a vizsgálatban feltételeztük, hogy az ARBS egy körülírt rohamtevékenységet ill. epileptogén régiót tükröz, hiszen az SGTKR hiánya mellett lateralizált rohamkezdettel és jobb epilepszia-műtéti kimenetellel járt. Az APR a nem-domináns TLE rohamok jól ismert jellegzetessége (Ebner és mtsai, 1995), de egyben körülírt rohamtevékenységre is

utal, mely kizárólag csak az egyik oldali temporális lebenyt érinti, ellenoldali rohamterjedés nélkül (Park és mtsai, 2001; Janszky és mtsai, 2003b). Mind a jelen munkánk, mind a korábbi vizsgálataink összességében azt sugallják, hogy amennyiben a rohamaktivitás egy körülírt területen marad egy adott ideig, addig, amíg létrejöhet az ARBS vagy APR jelensége, akkor már ritkán indul be a másodlagos generalizáció folyamata. Más szavakkal, feltételezhetjük, hogy roham kezdeti terjedési sebessége befolyásolhatja a roham későbbi terjedését.

Hirtelen epilepsziás halál (SUDEP) előfordulás videó-EEG monitorozás során igen ritka (centrumunkban még nem fordult elő szerencsére), de mégis, néhány eset leírásra került. A közölt halálesetek jó része SGKTR rohamok után következtek be (Bateman és mtsai, 2010; Lanz és mtsai, 2011). Így jogosnak tűnik az a törekvés, hogy a videó-EEG monitorozás során kerüljük a másodlagos generalizációt, hiszen az egyrészt nem szolgáltat további információval az epilepszia-műtéti kezelést illetően, másrészt növeli a traumák és a SUDEP rizikóját. Ráadásul a monitorozás során megjelenő rohamok, így az SGTKR is sokszor antiepileptikum-csökkentés után jelentkezik, tehát mesterségesen “provokált” roham: a belőlük eredő sérülés, status epilepticus vagy netán SUDEP valamilyen szinten iatrogén ártalom (Szűcs és mtsai, 2006; Gyimesi és mtsai 2013b). Így a másodlagos generalizáció patomechanizmusának és rizikó faktorainak tanulmányozása direkt gyakorlati következtetésekhez vezethet: azon betegeknél, akiknél a másodlagos generalizáció kialakulásának több rizikófaktora is fennáll, az antiepileptikum-csökkentést nem, vagy csak kellő óvatossággal szabad végrehajtani. A magas SGTKR rizikójú betegeknél (például idősebb betegeknél, vagy orális/pedális automatizmusok ill. preiktális reaktivitás hiánya esetén) ugyancsak fel kell készülni a videó-monitorozás során a roham alatti sérülések elhárítására és ellátására, továbbá a magasabb SUDEP rizikó miatt a reszusztitációra. Tanácsos, hogy ezen betegcsoportban a videó-monitorozás átmeneti megszakítása minél ritkábban történjen és ezen szünetekben is valamilyen szintű felügyelet legyen.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Elsőként igazoltuk, hogy a gyermekkori egyszerű lázgörcs felnőttkorban is kimutatható hippocampalis eltéréssel járhat, azoknál is, akiknek soha nem volt epilepsziájuk.

2. A hippocampus morfológiai elváltozásai nem feltétlenül járnak a mindennapokat érintő kognitív deficittel.

3. Temporális lebeny epilepsziában olyan betegeknél fordulnak elő másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamok, akiknél az MR hippocampalis sclerosist mutat, míg ezen rohamok ritkábbak azoknál, akiknél a rohamok során automatizmusok figyelhetők meg. Ezeket az eredményeket javasoljuk a videó-EEG monitorozás során figyelembe venni: a másodlagos generalizációra magas rizikójú betegeknél így elkerülhetjük a generalizált rohamokat illetve azok potenciális súlyos szövődményeit megelőzhetjük.

4. Magasabb életkor esetén gyakrabban fordul elő szekunder generalizáció, azaz a komplex parciális rohamok gyakrabban mennek át másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamba. Ezzel szemben a rohamok előtti és alatti reakciókészség, az automatizmusok és az iktális vokalizáció esetén a szekunder generalizáció ritkább. Ez az eredmény is megerősíti azt a hipotézist, hogy a cingulum és a frontoorbitális cortex gátlódik a másodlagos generalizáció folyamatában. Eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy roham kezdeti terjedési sebessége befolyásolhatja a roham későbbi terjedési sebességét.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ahmad S, Marsh ED (2010) Febrile status epilepticus: current state of clinical and basic research. *Semin Pediatr Neurol* 17:150-154.
2. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT (1979) The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*. 29:297-303.
3. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT (1987) Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Eng J Med*. 316:493-498.
4. Babb TL, Brown WJ (1987) Pathological findings in epilepsy. In: *Surgical Treatment of Epilepsies* Ed: Engel J. Raven Press, New York, pp. 511-540.
5. Barsi P, Kenéz J, Várallyai G és mtsai. (1995) Epilepsziát okozó agyi fejlődési rendellenességek CT-MR diagnosztikája. *Ideggyogy Sz* 48: 364-373.
6. Barsi P, Kenéz J, Solymosi D, Kulin A, Halasz P, Rasonyi G, Janszky J, Kaloczkai A, Barcs G, Neuwirth M, Paraicz E, Siegler Z, Morvai M, Jerney J, Kassay M, Altmann A (2000) Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity? *Neuroradiology*. 42:339-345.
7. Barsi P. (2001) Epilepsziát okozó agyi fejlődési rendellenességek képalkotó diagnosztikája. PhD értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest
8. Bateman LM, Spitz M, Seyal M. (2010) Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia* 51:916-20.
9. Bengzon ARA, Rasmussen T, Gloor P, Dussault J, Stephens M. (1968) Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epileptics. *Neurology* 18: 717-731.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, és mtsai. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-85.
11. Blume WT, Desai HB, Girvin JP, McLachlan RS, Lemieux JF. (1994) Effectiveness of temporal lobectomy measured by yearly follow-up and multivariate analysis. *J Epilepsy* 7: 203-214.
12. Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, és mtsai (2009) Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 132:999-1012.
13. **Bóné B**, Horváth Zs, Gyimesi Cs, Deli G, Salamon Lászlóné, Karádi K, Barsi P, Gömöri É, Ábrahám H, Komoly S, Dóczi T, Seress L, Janszky J. (2006)

Epilepszia Sebészeti Program Pécssett: az első év tapasztalatai. Magyar Epilepszia Liga Kongresszusa Pécs 2006. Május 25-27.

14. **Bóné B**, Balás I, Kovács N, Janszky J (2012) Epilepszia mélyagyi stimulációs kezelése III. Neurostimulációs szimpózium, Pécs, 2012.10.12-13.
15. **Bóné B**. ANT DBS for epilepsy in Pécs Hungary (2013) 4th Medtronic DBS for Epilepsy Ambassadors Meeting Bécs, Ausztria, 2013. Szeptember 27.
16. **Bóné B**, Kovács N, Balás I, Janszky J. (2014) Epilepszia DBS kezelése- saját eseteink és update Magyar Epilepszia Liga XII. kongresszusa, Szeged, 2014. jún.5-7
17. Bower SP, Kilpatrick CJ, Vogrin SJ, Morris K, Cook MJ (2000) Degree of hippocampal atrophy is not related to a history of febrile seizures in patients with proved hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69:733-8.
18. Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD (2000) Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology*. 55:1479-1485.
19. Cendes F, Andreman F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, Jones-Gotman M, Robitaille Y, Evans A, Peters T (1993) Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: Cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 34:795-801.
20. Chang YC, Guo NW, Wang ST, Huang CC, Tsai JJ. (2001) Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology* 57:37-4.
21. Clemens Z (2004) A temporális lebeny epilepszia és az alvás: vizsgálatok az interiktális tüskék és a memóriakonzolidáció szempontjából. PhD értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest
22. Colosimo E, Gambardella A, Mantegazza M, és mtsai (2007) Electroclinical features of a family with simple febrile seizures and temporal lobe epilepsy associated with SCN1A loss-of-function mutation. *Epilepsia*. 48:1691-6.
23. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, és mtsai (2010) Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain* 133: 3221-31.
24. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR (1996) Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*. 24:119-26.
25. Diehl B, Lüders HO (2000) Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed? *Epilepsia* 41: S61-74.
26. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, Cermelli C, Cassiani-Ingoni R, Vortmeyer A, Heiss JD, Cogen P, Gaillard WD, Sato S, Theodore WH, Jacobson S (2003) Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology* 61:1405-11.

27. Driver MV, Falconer MA, Serafetinides EA. (1965). Ictal speech automatism reproduced by activation procedures - a case report with comments on pathogenesis. *Neurology* 14:455-463.
28. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmadi M, Brunson K, Soltesz I, Baram TZ (2000) Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 47:336-44.
29. Duvernoy, HM (2005) The human hippocampus. Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag
30. Ebner A. (1994) Lateral (neocortical) temporal lobe epilepsy. In: Wolf P (ed): Epileptic seizures and syndromes London, John Libbey Ltd; 375-382.
31. Ebner A, Dinner DS, Noachtar S, Lüders H. (1995) Automatismes with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45:61-64.
32. Enev M, McNally KA, Varghese G, Zubal IG, Ostroff RB, Blumenfeld H. (2007) Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures. *Epilepsia* 48:238-244.
33. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, és mtsai. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1481-8.
34. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B. és mtsai (1998) Hippocampal malformation as a cause of familiar febrile convulsion and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 50: 909-17.
35. Fisher R, Salanova V, Witt T, és mtsai (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908.
36. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, és mtsai. (2004) Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 14:11-22.
37. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD (1993) Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774-80.
38. Friedman DE, Gilliam FG (2010) Seizure-related injuries are underreported in pharmaco-resistant localization-related epilepsy. *Epilepsia* 51:43-47.
39. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KP (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Map*. 2:189-210. [ftp:// ftp.fil.ion.ucl.ac.uk](ftp://ftp.fil.ion.ucl.ac.uk)).
40. Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. (2003) Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. *Ann Neurol*. 53:413-416.

41. Grünewald RA, Farrow T, Vaughan P, Rittey CD, Mundy J (2001) A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:638-42.
42. Gyimesi C, Fogarasi A, Kovacs N, Toth V, Magalova V, Schulz R, Ebner A, Janszky J (2007) Patients' ability to react before complex partial seizures. *Epilepsy Behav.* 10:183-186.
43. Gyimesi C, **Bóné B**, Tóth M, Horváth R, Komoly S, Janszky J (2013a) Antiepileptic drugs in treatment of epilepsy and follow up of their efficacy. *Ideggyogy Sz* 66:76-88.
44. Gyimesi C, Juhos V, Horváth R, **Bóné B**, Tóth M, Fogarasi A, Komoly SI, Janszky J (2013b) Status epilepticus és kezelése - Update 2013 *Ideggyógy Sz*; 66: 372-82.
45. Halász P. (1997) *Epilepsziás tünetegyüttesek*. Budapest: Springer.
46. Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B (1998) Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 50: 917-22.
47. Heuser K, Cvancarova M, Gjerstad L, Taubøll E. (2011) Is Temporal Lobe Epilepsy with childhood febrile seizures a distinctive entity? A comparative study. *Seizure.* 20:163-6.
48. Horváth RA, Kalmár Z, Fehér N, Fogarasi A, Gyimesi C, Janszky J. (2008) Agyi lateralizációs és az epilepsziás rohamok tünettana: iktális klinikai lateralizációs jelek. *Ideggyogy Sz*, 61:231-237.
49. Horváth RA, Fogarasi A, Schulz R, Perlaki G, Kalmár Z, Tóth V, Kovács N, Ebner A, Janszky J. (2009) Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia* 50:1542-1546.
50. Jackson GD, McIntosh AM, Briellmann RS, Berkovic SF (1998) Hippocampal sclerosis studied in identical twins. *Neurology* 51:78-84.
51. Janszky J, Rásonyi G, Fogarasi A, Bognár L, Eröss L, Barsi P, Halász P. (2001) Műtéttel gyógyítható epilepszia – összefoglaló tanulmány. *Orv Hetil* 142:1597-1604.
52. Janszky J, Woermann FG, Barsi P, Schulz R, Halász P, Ebner A (2003a) Right hippocampal sclerosis is more common than left after febrile seizures. *Neurology.* 60:1209-10.
53. Janszky J, Balogh A, Hollo A, Szucs A, Borbely C, Barsi P, Vajda J, Halasz P. (2003b) Automatismus with preserved responsiveness and ictal aphasia: contradictory lateralising signs during a dominant temporal lobe seizure. *Seizure.* 12:182-5.
54. Janszky J, Janszky I, Ebner A (2004a) Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures. *Neurology.* 63:1296-98.

55. Janszky J, Schulz R, Ebner A (2004b) Simple partial seizures (isolated auras) in medial temporal lobe epilepsy *Seizure* 13:247-9.
56. Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A (2004c) Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:773-775.
57. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, Ebner A. (2005) Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 128: 395-404.
58. Janszky J, Pannek HW, Fogarasi A, **Bóné B** és mtsai. (2006) Prognostic factors for surgery of neocortical temporal lobe epilepsy. *Seizure* 15:125-32.
59. Janszky J, Balás I, Kovács N (2011) Role of deep brain stimulation in epilepsy. *Ideggyogy Sz* 64:317-20.
60. Jokeit H, Ebner A, Arnold S, és mtsai. (1999) Bilateral reductions of hippocampal volume, glucose metabolism, and Wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol*. 246:926-33.
61. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, és mtsai. (2002) Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 30:335-41.
62. Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M (2000) Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 47:571-4.
63. Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, és mtsai. (2013) Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain* 136: 3140-50.
64. Langan Y, Nashef, L, Sander JW (2005) Case-control study of SUDEP. *Neurology* 64:1131-1133.
65. Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A (2011) Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 20:167-172.
66. Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL (2004) Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology* 63:1565-1570.
67. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, és mtsai. (2014) Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 75: 178-85.
68. Liebrechts MT, McLachlan RS, Leung LS (2002) Hyperthermia induces age-dependent changes in rat hippocampal excitability. *Ann Neurol*. 52:318-26.
69. Lings S (2001) Increased driving accident frequency in Danish patients with epilepsy. *Neurology* 57:435-439.

70. Maher J, McLachlan RS (1995) Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 118:1521-8.
71. Meencke HJ, Veith G (1991) Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: *Epilepsy Surgery* Ed: Lüders H. Raven Press, New York. pp 705-15.
72. Müller K, Fabó D, Entz L, és mtsai. (2010) Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia* 51 (Suppl 3):98-101.
73. Nelson KB, Ellenberg JH (1978) Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*. 61:720-7.
74. Park SA, Heo K, Koh R, Chang JW, Lee BI. (2001) Ictal automatisms with preserved responsiveness in a patient with left mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42:1078-1081.
75. Peterson C, Neal JH, Cotman CW (1989) Development of N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Dev.Brain Res*. 48:187-195.
76. Rektor I, Zákopčan J, Tyrliková I, Kuba R, Brázdil M, Chrastina J, Novák Z (2009) Secondary generalization in seizures of temporal lobe origin: Ictal EEG pattern in a stereo-EEG study. *Epilepsy Behav*.15: 235-9.
77. Riney CJ, Harding B, Harkness WJ, Scott RC, Cross JH (2006) Hippocampal sclerosis in children with lesional epilepsy is influenced by age at seizure onset. *Epilepsia*. 47:159-66.
78. Salzmann A, Malaffose A (2012) Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Research and treatment*, aricle ID 863702
79. Schindler K, Leung H, Lehnertz K, és mtsai. (2007) How generalised are secondarily “generalized” tonic clonic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:993–996.
80. Schulz R, Ebner A (2001) Prolonged febrile convulsions and mesial temporal lobe epilepsy in an identical twin. *Neurology* 57:318-20.
81. Scott RC, Gadian DG, King MD, Chong WK, Cox TC, Neville BG, Connelly A (2002) Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain*. 125:1951-9.
82. Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A (2003) Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain*. 126:2551-7.
83. Shinnar S, Bello JA, Chan S, és mtsai. (2012) MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. *Neurology* 79:871-7.
84. Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M, Jerney J, Kassay M, Janszky J, Paraicz E, Hegyi M, Fogarasi A (2005) Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia*. 46:704-8.

85. Sperber EF, Sutula TP, Moshé SL (1990) Synaptic sprouting following kindled seizures is age related. *Epilepsia* 31:633.
86. Swartz BE. (1994) Electrophysiology of bimanual-bipedal automatism. *Epilepsia* 35:264-274.
87. Szabó CA, Wyllie E, Siavalas EL, Najm I, Ruggieri P, Kotagal P, Lüders H (1999) Hippocampal volumetry in children 6 years or younger: assessment of children with and without complex febrile seizures. *Epilepsy Res.* 33:1-9.
88. Szűcs A, Lalit N, Rásonyi G, Barcs G, **Bóné B**, Halász P, Janszky J (2006) A hirtelen halál és a mortalitás epilepsziában. *Ideggyogy Sz* 59:321-328.
89. Talairach J, Bancaud J, Geier S, Bordas-Ferrer M, Bonis A, Szikla G, Rusu M. (1973) The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 34:45-52.
90. Tancredi V, D'Arcangelo G, Zona C, Siniscalchi A, Avoli M (1992) Induction of epileptiform activity by temperature elevation in hippocampal slices from young rats: an in vitro model for febrile seizures? *Epilepsia.* 33:228-34.
91. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H (2003) Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology.*60:215-8.
92. Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. (1999) Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.*45:568-576.
93. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. (1995) Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia* 36:29-36.
94. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, és mtsai.(1994) The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology.* 44:1403–1407.
95. Tiamkao S, Shorvon SD (2006) Seizure-related injury in an adult tertiary epilepsy clinic. *Hong Kong Med J.* 12:260-263.
96. Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI (2004) Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res.* 60:1-16.
97. Tóth V, Hejjel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, Kovács N, Komoly S, Ebner A, Janszky J (2010) Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurol* 17:780-787.

98. Tóth Z, Yan X, Haftoglou S, Ribak CE, Baram TZ (1998) Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J Neurosci* 18:4285-94.
99. Tsai MH, Pardoe HR, Perchyonok Y, Fitt GJ, Scheffer IE, Jackson GD, Berkovic SF (2013) Etiology of hippocampal sclerosis: evidence for a predisposing familial morphologic anomaly. *Neurology* 81: 144-9.
100. VanPaesschen W, Sisodiya S, Connelly A, Duncan JS és mtsai (1995) Quantitative hippocampal MRI and intractable temporal lobe epilepsy *Neurology* 45:2233-40.
101. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, és mtsai (2001) Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 56:519-25.
102. Wieser HG and ILAE commission report (2004) Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*.45:695-714.
103. Williamson PD, French JA, Thadani VM és mtsai. (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy II. Interictal and ictal scalp electrography, neuropsychological testing and neuroimaging *Ann Neurol* 34:781-787.

A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Közlemények

1. **Bóné B**, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, Kalmar Z, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Secondly generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012;53: 817-24.

Impakt faktor: 3.961

2. Auer T, Barsi P, **Bóné B**, Angyalosi A, Aradi M, Szalay C, Horvath RA, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia*, 2008;49:1562-1569.

Impakt faktor: 3.733

Előadások, poszterek

Bóné B. Grand mal seizures in temporal lobe epilepsy (2011) 2nd Neuroscience Symposium Pécs-Brno, Brno, Czech Republic, 2011.02.25

Bóné B, Fogarasi A, Schulz R, Gyimesi C, Kalmár Z, Kovács N, Ebner A, Janszky J (2012) Másodlagosan generalizált rohamok temporális lebeny epilepsziában Magyar Epilepszia Liga XI. Kongresszus Kaposvár 2012.05.31-06.02.

Bóné B. (2012) Secondly generalized seizures in temporal lobe epilepsy. 10th European Congress on Epileptology, London 2012, London 30th September – 4th October 2012 LEGJOBB POSZTER KÜLÖNDÍJ

A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI

Közlemények

Dávid M, Berki T, **Bóné B**, Magyarlaki T, Losonczy H (1999) Eosinophil sejtek immunbiológiája és sejtes kölcsönhatásai idiopathiás hypereosynophil syndrómában / HES / és secunder eosinophiliákban. Magyar Belorvosi Archivum 52: 359-367

Impakt faktor:-

Berki T, Dávid M, **Bóné B**, Losonczy H, Vass J, Németh P. (2001) New diagnostic tool for differentiation of idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) and secondary eosinophilic states. Pathol Oncol Res. 7:292-7.

Impakt faktor:-

Szűcs A, Lalit N, Rásonyi G, Barcs G, **Bóné B**, Halász P, Janszky J (2006) A hirtelen halál és a mortalitás epilepsziában. Ideggyogy Sz 59:321-328.

Impakt faktor:-

Bóné B, Janszky J. (2006) Epilepsy and male sexual dysfunction: etiology, diagnosis and therapy Ideggyogy Sz. 59: 148-52.

Impakt faktor:-

Janszky J, Pannek HW, Fogarasi A, **Bóné B** és mtsai. (2006) Prognostic factors for surgery of neocortical temporal lobe epilepsy. Seizure 15:125-32.

Impakt faktor: 1.384

Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, **Bóné B**, Tasnádi E, Nagy F, Janszky J, Dóczi T, Varga D, Hollódy K, Karádi K, Illés Z, Komoly S (2008) Mély agyi stimuláció - a disztónia kezelésének egy új perspektívája. Gyermekorvos továbbképzés 7:(Suppl A) 1-20

Impakt faktor:-

Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Illés Z, Aschermann Z, Tasnádi E, Nagy F, Pfund Z, **Bóné B**, Bosnyák E, Kuliffay Z, Szijjartó G, Kovács N. (2012) Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases Ideggyogy Sz 65:249-60.

Impakt faktor: 0.348

Gyimesi C, **Bóné B**, Tóth M, Horváth R, Komoly S, Janszky J (2013) Antiepileptic drugs in treatment of epilepsy and follow up of their efficacy. Ideggyogy Sz 66:76-88.

Impakt faktor:0.343

Gyimesi C, Juhos V, Horváth R, **Bóné B**, Tóth M, Fogarasi A, Komoly SI, Janszky J (2013) Status epilepticus és kezelése - Update 2013 Ideggyógy Sz; 66: 372-82.

Impakt faktor: 0.343

Faludi B, **Bóné B**, Komoly S, Janszky J (2014) Az alvásfüggő légzészavarok és epilepszia: kapcsolódási pontok és terápiás megfontolások. Ideggyógy Sz, közlésre elfogadva.

Impakt faktor: 0.343

Előadások

Bóné B (1999) Eosinophiliás betegek eosinophil, T és NK sejtjeinek összehasonlító elemzése, Tudományos Diákköri Konferencia Pécs, 1999.

Dávid M, Berki T, **Bóné B**, Losonczy H (1999) Idiopathiás és secunder eosinophiliás állapotok differenciál diagnosztikája A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli szekciójának XLVI. Vándorgyűlése Zalaegerszeg, 1999.

Dávid M, Berki T, **Bóné B**, Magyarlaci T, Losonczy H. (1999) Áramlási cytometriás módszerek alkalmazása az idiopathiás hypereosinophil syndroma (HES) és a szekunder eosinophiliák elkülönítésére. Magyar Haematológiai és Transzfúziológiai Társaság XVII: Kongresszusa Budapest, 1999.

Bóné B, Szapáry L, Szóts M, Komoly S. (2005) Rt-PA thromolysis ritka szövödményeként fellépő fatális alveolaris vérzés. Magyar Stroke Társaság VII. Kongresszusa Eger 2005. Szept.

Kövér F, **Bóné B**, Garamszegi M, Hegedűs G, Szapáry L, Komoly S. (2005) Kétoldali hallásvesztés a lehetséges okok áttekintése egy ritka eset kapcsán. Magyar Neuroradiológiai Társaság XIV. Kongresszusa 2005. Szept. 23.

Bóné B, Horváth Zs, Gyimesi Cs, Deli G, Salamon Lászlóné, Karádi K, Barsi P, Gömöri É, Ábrahám H, Komoly S, Dóczi T, Seress L, Janszky J. (2006) Epilepszia Sebészeti Program Pécs: az első év tapasztalatai. Magyar Epilepszia Liga Kongresszusa Pécs 2006. Május 25-27.

Ursprung Zs, Janszky J, **Bóné B**, Horváth Zs, Dóczi T. (2006) Epilepszia Sebészeti Program Pécs: az első év tapasztalatai. Magyar Radiológusok Társasága 23. Kongresszusa. Osztrák-Magyar Radiológus Kongresszus 2006. Szept. 20-23.

Bóné B, Janszky J (2012) Progresszivitás az epilepszia kezelésében. III. Neurstimulációs szimpózium, Pécs 2012.10.12-13

Bóné B, Balás I, Kovács N, Janszky J (2012) Epilepszia mélyagyi stimulációs kezelése III. Neurostimulációs szimpózium, Pécs, 2012.10.12-13.

Bóné B. ANT DBS for epilepsy in Pécs Hungary (2013) 4th Medtronic DBS for Epilepsy Ambassadors Meeting Bécs, Ausztria, 2013. Szeptember 27.

Bóné B, Kovács N, Balás I, Janszky J. (2014) Epilepszia DBS kezelése- saját eseteink és update Magyar Epilepszia Liga XII. kongresszusa, Szeged, 2014. jún.5-7

Aschermann Zs, Ács P, **Bóné B**, Deli G, Kovács N. Ezerarcú dystonia (2014) Magyar Tudományos Parkinson Társaság konferenciája 2014. május 23-24, Budapest

Perlaki G, Orsi G, Nagy Sz, Bogner P, Bihari K, **Bóné B**, Ács P, Komoly S, Aschermann Zs. Az agyi vaslerakódás kvantitatív MR képalkotáson alapuló vizsgálata nyaki disztóniában (2014) Magyar neuroradiológiai Társaság kongresszusa Hajdúszoboszló, 2014.november 6-7

Poszterek

Szapáry L, **Bóné B**, Szóts M, Komoly S. (2005) Rt-PA thrombolysis ritka szövődeményeként fellépő fatális alveolaris vérzés. A 110 éves Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Nagygyűlése. Szeged, 2005. Október 13-15

Szóts M, Nagy F, **Bóné B**., Nagy Á, Méhes G, Szapáry L, Mezey I, Tóth E. (2004) Uncommon clinical presentation of parvovirus B19 infection. Congress of the European Federation of Neurological Societies, 4-7 September, 2004, Paris, France, Eur. J. Neurol. 11 (suppl 2) 321, 2004.

Bóné B., Berki T., Dávid M. (1998) Eosinophiliás betegek eosinophil, T és NK sejtjeinek összehasonlító elemzése. Magyar Immunológiai Társaság XXVIII. Kongresszusa Harkány, 1998.

Összesített impakt faktor: 10.455

Ebből a dolgozat témájának alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora:
7.694

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani Janszky József Professzor Úrnak, témavezetőmnak, hogy az epileptológiát megszerettette és megismertette velem. Megtanulhattam az epileptológiai diagnosztika alapját képező EEG, video EEG, rohamszemiotológia helyes értékelését, a beteggondozás szépségét. Köszönöm a vizsgálatokhoz, valamint a dolgozat megírásához nyújtott minden segítségét, ötletét.

Köszönöm Komoly Sámuel Professzor Úrnak a belém vetett bizalmat, a munkámhoz nyújtott támogatást, hogy az epilepszia team tagjaként dolgozhatok.

Szívből örülök, hogy részese lehettem azon egyik első vizsgálatnak, mely során a Pécsi Diagnosztikai Központban a mindennapi rutin klinikai diagnosztikában nem alkalmazott módszereket próbálhattunk ki. Köszönöm Auer Tibornak, Fogarasi Andrásnak, Barsi Péternek, Dóczi Tamás Professzor Úrnak, Alois Ebnernek, Schwarcz Attilának, Kovács Norbertnek, Horváth Zsoltnak, Kövér Ferencnek, Angyalosi Annának a vizsgálatunkban való minden segítségét.

Külön köszönöm Barsi Péternek, hogy a neuroradiológia alapjaiba bevezetett.

Köszönöm a Pécsi Diagnosztikai Központ minden kollégájának a támogatását és a munkáját.

Köszönöm a segítségét a Neurológiai Klinika minden kollégájának, az EEG labor asszisztenseinek, az epilepszia team tagjainak, Gyimesi Csillának, Tóth Mártonnak és nem utolsó sorban Horváth Rékának, aki nagy segítséget nyújtott, hogy a vizsgálatomhoz és a dolgozat megírásához szükséges idő alatt az osztályos munkában mellettem állt.

Hálás vagyok Csala Bélának, Késmárky Ildikónak, Szöts Mónikának és Nagy Ferencnek, korábbi kollégáimnak, akiktől a neurológia alapjait megtanulhattam.

Szeretettel gondolok Berki Tímeára, Dávid Mariannára és Magyarlaki Tamásra, akik mellett még medicus koromban az új dolgok megismerését, a kutatást megszerettem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm szüleimnek és családomnak, hogy mindvégig támogattak, hogy megírhattam ezt a PhD dolgozatot.

A dolgozatot részben a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 „Új biomarkerek azonosítása különös tekintettel az idegrendszerben lerakódó szabad vas-toxicitására, a vastoxicitás kiváltotta oxidatív stresszre és innate immunreakcióra transzlációs vizsgálatokkal” illetve a Nemzeti Agykutatási Projekt (Grant No. KTIA 13 NAP-A-II/9) támogatta