

**B SEJT PATOLÓGIÁVAL TÁRSULÓ RITKA KÓRKÉPEK
KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉSE A NEUROLÓGIÁBAN**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Szóts Mónika

Klinikai Idegtudományok

Témavezető: Prof. Dr. Illés Zsolt

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika



PÉCS
2017

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	3
2. Ellenanyag mediált ritka neurológiai kórképek	3
2.1 Irodalmi áttekintés	3
2.1.1 <i>Paraneoplasziás neurológiai kórképek</i>	3
2.1.2 <i>Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek</i>	4
VGKC komplex és az LGI1 encephalitis	5
GABA _B R encephalitis	5
2.2 Az LGI1 encephalitis vizsgálata	6
2.2.1 <i>Az LGI1 encephalitis természetes klinikai lefolyásának vizsgálata</i>	6
Célkitűzések	6
Betegek	6
Megbeszélés	7
2.2.2 <i>Az LGI1 encephalitis prospektív multimodális MRI vizsgálata</i>	8
Bevezetés	8
Célkitűzések	8
Betegek és módszerek	8
Eredmények	10
Megbeszélés	11
2.3 A GABA_BR encephalitis klinikai megközelítése	13
Célkitűzések	13
Betegek	14
Megbeszélés	15
3. Intravascularis lymphoma és a központi idegrendszer	17
3.1 Irodalmi áttekintés	17
3.2 Az intravascularis lymphoma klinikai és patológiai jellemzése	17
Célkitűzések	17
Betegek	18
Megbeszélés	19
4. Tézisek: az új eredmények összefoglalása	20
Publikációk jegyzéke	21
Köszönetnyilvánítás	23

1. BEVEZETÉS

A ritka betegségek prevalenciája az Európai Unió területén nem több, mint öt eset előfordulását jelenti 10000 lakosra vetítve. Jelen dolgozat a neurológiában előforduló ritka kórképeket tárgyalja, patológiai és klinikai szempontból megközelítve. A dolgozat két fő betegségcsoportot érint. (i) Az utóbbi években leírt autoimmun limbicus encephalitisek közül az LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1) encephalitis és a GABA_BR (γ -aminobutyric acid B receptor) encephalitis klinikai és neuroradiológiai feldolgozásával foglalkozunk, az első, általunk diagnosztizált magyarországi betegeket is dokumentálva. (ii) Több intravasculáris lymphómában szenvedő beteg klinikai, szövettani és immunhisztokémiai adatait elemeztük. Mindkét betegségcsoportra érvényes, hogy adekvát terápiával a prognózis javítható vagy a kórkép gyógyítható. Az időben történő felismerés hiánya letális következményekkel járhat.

2. ELLENANYAG MEDIÁLT RITKA NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK

2.1 Irodalmi áttekintés

2.1.1 Paraneoplasziás neurológiai kórképek

A paraneoplasziás neurológiai kórkép nem a tumor vagy a metasztázis direkt hatásának vagy az onkológiai terápiának a következménye, hanem olyan autoimmun betegség, melynek alapja a molekuláris mimikri. A tumor ellen iniciált, de a saját idegrendszeri struktúrával is keresztreakáló immunválasz okozza a neurológiai tüneteket. A termelt tumorspecifikus ellenanyagok és a citotoxikus T sejtek a paraneoplasziás antigént expresszáló kompartmentbe jutva okoznak központi idegrendszeri károsodást. A diagnózishoz három entitás logikai összekapcsolása szükséges: (i) a klinikai szindróma ismerete; (ii) a szindrómához leggyakrabban kapcsolódó ellenanyag vizsgálata; (iii) a leggyakrabban asszociált daganat kutatása.

A paraneoplasziás neurológiai szindrómák (PNS) három fő csoportra oszthatóak a daganattal való társulás gyakorisága szerint: (i) Klasszikus PNS-ban a szindróma daganattal és antitesttel való asszociációja olyan gyakori, hogy amennyiben a jellegzetes ellenanyag jelen van, a definitív diagnózis felállítható a tumor hiányában is. A háttérben a CD8⁺ citotoxikus T sejt válasz áll: az e csoportba tartozó kórképben az antigén intracelluláris, az ellenanyag válasz inkább biomarkernek tekintendő. (ii) A nem-klasszikus

PNS esetén a daganattal való asszociáció nem olyan szoros. Ezért a definitív paraneoplasziás diagnózis felállításához mindhárom entitás (szindróma, ellenanyag, tumor) jelenléte szükséges. (iii) A kórképek egy része tumorral társul, de előfordulhat tumor nélküli autoimmunitás keretében is. E betegségeket a sejtfelszíni antigének ellen termelődő ellenanyagválasz okozza. Az utóbbi évek kutatási eredményei e csoporttal kapcsolatban az antitest mediált és paraneoplasziás kórképek újragondolását és paradigmaváltását eredményezte.

A diagnosztikában esszenciális az onkoneurális antitestek osztályozásának ismerete. A klasszikus felosztás a paraneoplasziás antitesteket két csoportba sorolta. (i) A jól meghatározott onkoneurális antitestek rutin immunhisztokémiai és immunoblot módszerekkel könnyen azonosíthatóak (anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2, anti-Ri, anti-Ma2, anti-amphiphysin), a tumor-asszociáció nagyon gyakori, és klasszikus paraneoplasziás szindrómával társulnak. (ii) A részlegesen jellemzett antitestek asszociálódhatnak tumorral, de az összefüggés nem olyan szoros (pl. anti-Tr, ANNA3, PCA2, Zic4, mGluR1). Az onkoneurális antitestek egy része paraneoplasziás szindróma mellett autoimmun szindrómában is kimutatható [pl. anti-VGKC komplex (feszültségfüggő káliumcsatorna komplex)].

A daganatokkal és idegrendszeri kórképekkel társuló ellenanyagok az antigén lokalizációja alapján is csoportosíthatóak. Megkülönböztetünk intracelluláris, sejtfelszíni és szinaptikus proteinek ellen termelt antitesteket. A felosztásnak a terápia szempontjából is jelentősége van, mivel a sejtfelszíni/szinaptikus struktúrák ellen termelt antitest mediált folyamatok jobban befolyásolhatóak. Prognózisuk sokkal jobb, mint az intracelluláris antigén ellen irányuló, citotoxikus T sejt válasz közvetítette, klasszikus paraneoplasziás szindrómáké.

2.1.2 Új paraneoplasziás és autoimmun ellenanyag mediált encephalitisek

Az újonnan felfedezett sejtfelszíni/szinaptikus proteinek ellen termelt ellenanyag mediált folyamatok kevésbé asszociálódnak tumorral. A szérumban és liquorban is kimutatható a legtöbb esetben az antitest, sőt, intrathecalisan magasabb az antitest titer, mint az a szérumból várható lenne. Mindezek a periférián kezdődő, zajló immunválasz intrathecalis expanziójára utalnak. A pontos incidencia, prevalencia nem ismert. Egy nagyobb tanulmány szerint paraneoplasziás vagy autoimmun encephalitis gyanújakor 67%-ban igazolható NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor), 7%-ban VGKC komplex, 5%-ban GAD65 (glutamate decarboxylase) encephalitis. Kevesebb mint 4%-ban tudtak AMPAR

(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) és GABA_BR elleni antitestet kimutatni. Alábbiakban a dolgozat fő témáját képező LGI1, valamint GABA_BR encephalitist tárgyalom.

VGKC komplex és az LGI1 encephalitis. A korábban feszültségfüggő káliumcsatorna encephalitisként tárgyalt esetek jelentős része. Az új kutatási eredmények alapján valójában azonban az antitestek nem a csatorna, hanem az ahhoz szorosan asszociált proteinek (LGI1, Caspr2, contactin-2) ellen termelődnek. Az LGI1 egy transzszinaptikus állványprotein, melyet a hippocampus gátló interneuronjai expresszálnak. Deficiens működése a hippocampus izgalmát okozhatja. Az LGI1 encephalitis az időskori autoimmun limbicus encephalitisek (LE) leggyakoribb oka. Férfi predominancia a jellemző. A betegség indulásakor – a LE-t megelőzően – az e kórkép kapcsán leírt autoimmun epilepszia szindróma tünetei jelentkezhetnek: a faciobrachialis dystoniás görcs (FBDS) pár másodpercig tartó féloldali, arcon, karon, alsó végtagon megjelenő dystoniform mozgás. Immunterápia hiányában az FBDS-t LE követheti. Hyponatraemia kb. 60%-ban mutatható ki (SIADH – vazopresszin túltermelés szindróma), a nátriumszint a lefolyás során fluktuálhat, akár a fiziológiás alsó tartományban is mérhető. Koponya MRI (mágneses rezonancia képalkotás) a betegek több mint felében ábrázol T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) temporomediális jelintenzitás fokozódást. Az esetek mintegy egyharmadában magasabb a liquor összfehérje tartalom, egyötödében pleiocytosist találtak. Bár a korai immunterápia alkalmazása gyors javulást és jó prognózist eredményez, a legtöbbször funkcionális/kognitív károsodás mérhető a későbbiekben.

GABA_BR encephalitis. A GABA a központi idegrendszer fő gátló neurotranszmittere, így a neuronális aktivitás befolyásolásában kitüntetett szerepet játszik. A GABA_A receptor ionotróp, önmagában ioncsatornaként funkcionál, míg a GABA_B receptor metabotróp, azaz közvetítő rendszer segítségével, G-proteinnel társulva működik. A pre- és posztzinaptikus GABA_B fontos szerepet játszanak a nagy aktivitású hálózati állapotok időtartamának csökkentésében, gátolják a túlzott szinkronizációt. A GABA_BR encephalitisről az első közlemény 2010-ben jelent meg. Valószínűleg szinaptikus diszfunkció vezet a klinikai tünetek kialakulásához: LE tünetei jelentkeznek elsősorban. A diagnosztikában a szerológia (a liquor szerológia is elengedhetetlen) és a koponya MRI játszik kitüntetett szerepet. Gyakran társul kissejtes tüdőrákkal (SCLC), a tumorkutatás kötelező. A kezelés sebészi, onkológiai és első- vagy másodvonalbeli immunterápiából áll.

2.2 Az LGII encephalitis vizsgálata

2.2.1 Az LGII encephalitis természetes klinikai lefolyásának vizsgálata

Célkitűzések

Az LGII encephalitis a többi antitest mediált szindrómától eltérően viszonylag jóindulatú. Ezt szem előtt tartva tettük fel a kérdést, vajon spontán gyógyulási hajlam állhat-e a benignus lefolyás hátterében. Retrospektív módon áttekintettük az ismeretlen etiológiájú, immunszuppresszívummal nem kezelt, LE gyanús betegeink anyagát. Két esetben merült fel LGII encephalitis lehetősége. A szérumban 36 és 53 hónappal a betegség indulását követően sikerült igazolni az LGII ellenanyagot. E két eset klinikumát feldolgozva elsőként mutattuk be az LGII encephalitis természetes, hosszútávú lefolyását.

Betegek

#1. Az 50 éves férfi beteget 2009 februárjában akut pszichiátriai tünetek és memóriazavar miatt vizsgálták neurológiai osztályon. Az Addenbrooke kognitív vizsgálat (ACE) szerint demencia volt igazolható (61/100 pont) (demencia határérték <83/100 pont), EEG-vel (elektroencefalográfia) alátámasztott komplex parciális epilepsziás rohamok jelentkeztek, antiepileptikum adásában részesült. A liquor fiziológias volt, a koponya MRI-n utólag elemezve kétoldali temporomediális ödéma látszott. A két hónapos kontroll MRI kifejezett globális és hippocampalis atrófiát mutatott. 2011. évi kontroll során rohammentes volt, neuropszichológiai eredménye jelentősen javult, a koponya MRI felvételeken azonban diffúz atrófia és bilaterális hippocampalis szklerózis ábrázolódott. Szérum LGII antitest meghatározás történt 2013-ban pozitív eredménnyel, liquor mintavételbe a beteg nem egyezett bele. Bár otthoni feladatait ellátta, rövidtávú memória károsodása miatt dolgozni nem tudott.

#2. A 48 éves férfi beteg 2010 nyarán szubakut memóriazavar miatt került felvételre. Feltűnőek voltak bal karján és arcán pár másodpercre, naponta többször megjelenő tónusos túlmozgásai. Jobb temporalis elektrográfias rohamminta miatt levetiracetam adásában részesült. Rutin liquorvizsgálata és koponya MRI negatív volt. Az észlelt súlyos, permanens hyponatraemiát SIADH-ként értékeltük. A következő hetekben hallucinációk, memóriazavar progressziója alakult ki; családja körében töltötte e periódust, orvosi segítséget nem vettek igénybe, specifikus terápiát nem kapott. A psychosis több hónapos, spontán javulása után az antiepileptikum szedését 2011-ben abbahagyta, rohamai nem

tértek vissza. 2013-ban LGII antitest meghatározás történt szérumból pozitív eredménnyel, a liquorban LGII antitestet nem tudtunk kimutatni. Neuropszichológiai vizsgálata enyhe kognitív deficitet igazolt demencia nélkül (ACE 84/100 pont). Kontroll koponya MRI-n patológiás eltérés nem ábrázolódott. A beteg teljes értékű életet él, dolgozik.

Megbeszélés

Az LGII encephalitis természetes, hosszútávú lefolyására irodalmi adat eddig nem állt rendelkezésre. A két, retrospektíven azonosított LGII LE esetünk a kórkép leírása és nemzetközi ismertetése előtti időszakban zajlott.

Megállapítható, hogy bár a pszichiátriai tünetek és az epilepszia spontán javulása bekövetkezett, kismértékű kognitív deficit hosszútávon mérhető volt mindkét betegnél. A legújabb kutatások szerint az immunterápiában részesülő esetek csupán kb. egyharmadában érhető el teljes javulás, illetve gyakran krónikus térbeli tájékozódási zavar és apátia észlelhető. A második betegnél három évvel a betegség indulásához képest a liquorban antitestet nem tudtunk kimutatni, mely támogatja azt az elméletet, miszerint – a vér-agy gát intakt volta mellett – a szérumban antitest jelenléte önmagában nem elegendő a betegség kialakulásához. Ismert tény ugyanakkor LGII encephalitisben, hogy a szérumban perzisztálhatnak az ellenanyagok a klinikai javulás ellenére. Kb. 8%-ban csak a liquorban mutatható ki antitest, melynek háttérében feltételezések szerint a mérhető küszöb alatti szérumban titer szerepel. A korai immunterápia döntő fontosságú – az FBDS stádiumban történő alkalmazásával –, a kognitív progresszió megelőzhető.

Összefoglalva, az irodalomban először tárgyaltuk az LGII encephalitis hosszútávú, spontán lefolyására vonatkozó klinikai adatokat. Előfordulhat, hogy a betegség jóindulatú, monofázisos, ennek ellenére enyhe funkcionális/kognitív deficit alakulhat ki. Ezért a korai immunterápia esszenciális minden egyes esetben. A spontán gyógyulási hajlam szerepet játszhat az immunterápia mellett észlelt, viszonylag gyors javulásban a többi új ellenanyag mediált encephalitis szindrómával szemben.

2.2.2 Az LGII encephalitis prospektív multimodális MRI vizsgálata

Bevezetés

Az előző fejezetben tárgyalt eseteink az LGII LE benignus lefolyását szemléltetik. Ugyanakkor egyik betegünkénél a spontán klinikai javulás ellenére globális agyi atrófia és hippocampalis szklerózis alakult ki. Ez alapján felvetettük, hogy az LGII encephalitis nem csak a limbicus struktúrákat, hanem az agy egészét érintő betegség lenne. Egyes irodalmi adatok szintén globális érintettséget sugallnak, így egy magyar és dán betegek bevonásával készült, prospektív MRI vizsgálatot terveztünk, mely az agy globális és regionális volumenét, struktúráját és metabolizmusát vizsgálta.

Célkitűzések

A dolgozatban két fő kérdéscsoport megválaszolását tűztük ki célul: (1) A betegség klinikai lefolyása során ismételt konvencionális MRI szekvenciák vizuálisan értékelve mutatnak-e változást? Ez kapcsolatba hozható-e a klinikummal és segíti-e a patomechanizmus jobb megértését? (2) A prospektív multimodális MRI vizsgálattal azonosíthatóak-e struktúrális és metabolikus változások? Ezek hozzájárulnak-e a pathomechanizmus jobb megértéséhez? Vajon prediktívek-e a betegek egy részében észlelhető kognitív és funkcionális károsodásra?

Fentiek megválaszolásához a konvencionális, szubakut és prospektív MRI vizsgálatok egymással történő összehasonlításán túl rövid- és hosszútávú klinikai/paraklinikai paraméterekkel korreláltattuk az MRI adatokat.

Betegek és módszerek

Kilenc LGII encephalitises beteg (négy nő) vett részt vizsgálatunkban. A három magyar beteget a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurológiai Osztályán kezeltük, hat beteg diagnosztizálására Dániában került sor (Odense University Hospital és Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital). A tanulmány prospektív MRI részében kilenc magyar, életkorra és nemre adaptált kontroll személyt vizsgáltunk (átlagéletkor: $62 \pm 13,4$ év). Kognitív és funkcionális képesség felmérő skálák felvételére került sor a betegség kezdetén (Mini-Mental State vizsgálat: MMSE és módosított Rankin skála: mRS), a betegség klinikailag súlyos, előrehaladott fázisában $2,4 \pm 1,5$ hónappal a tünetek indulását követően és $23,4 \pm 7,6$ hónappal a betegség kezdetétől számítva. Az ACE teszt

elvégzésére szintén $23,4 \pm 7,6$ hónappal a betegség indulását követően került sor. A magyar és dán etikai engedélyek beszerzését követően végeztük el a vizsgálatot.

Mágneses rezonancia képalkotás

Az akut MRI vizsgálatokra a klinikai kivizsgálás keretében került sor a betegség indulását követő egy hónapon belül. A prospektív MRI vizsgálat a klinikai kezdethez képest $33,1 \pm 18$ hónappal készült.

1. Akut fázis MRI képalkotása: Az akut fázisban készült MRI axiális, coronális T2-súlyozott turbo spin echo, axiális és coronális FLAIR, sagittális T1-súlyozott turbo spin echo, három dimenziós T1-súlyozott Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) és single-shot diffúzió súlyozott spin-echo képeket tartalmazott.
2. A prospektív képalkotás multimodális analízise: Azonos protokollok szerint két centrumban (Pécs, Siemens Magnetom® Trio™ 3T és Hvidovre, Siemens Magnetom® Verio™ 3T) végeztünk MRI vizsgálatokat. Az akut vizsgálatokban alkalmazott szekvenciákon túl MRS (mágneses rezonancia spektroszkópia) és DTI (diffúziós tenzor képalkotás) felvételek is készültek.

Adatfeldolgozás

1. Az MRI vizsgálatok vizuális feldolgozása: A globális corticalis atrófia értékelésekor egy kvalitatív mérőskálát (0-3), a hippocampust és temporalis lebenyt érintő atrófia megítélésekor a Scheltens-skálát (0-4) alkalmaztuk.
2. A volumetriás analízis: Az MPRAGE képeket a Freesurfer 5.3 programcsomaggal értékeltük ki.
3. DTI és TBSS (Tract-based spatial statistics) analízis: A diffúziós képek agyi extrakciója után a frakcionált anizotrópia (FA) és az átlagos diffuzivitás (MD) képeit hoztuk létre. Az FA és MD adatok voxel-alapú kiértékelését a FMRIB Software Könyvtár (FSL) részét képező TBSS v1.2 alkalmazásával végeztük.
4. MR spektroszkópia: A T1-súlyozott MPRAGE képek szövettípus szegmentációjára az FSL FAST software-jének felhasználásával került sor, a voxelek létrehozásához a Gannet software-t alkalmaztuk.

Statisztikai analízis

A TBSS analízis során voxel-szintű statisztikai elemzést használtunk permutáció-alapú non-parametrikus teszt segítségével ($p < 0,05$). Minden más statisztikai elemzés az SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) felhasználásával készült.

Eredmények

Klinikai adatok: A diagnózis felállításakor a betegek átlagéletkora $59,9 \pm 14,5$ év volt. Nyolc betegnél alakult ki epilepszia. Hét beteg részesült immunterápiában az akut szakaszban, krónikus, $15,2 \pm 8,0$ hónapon keresztül folytatott immunszuppresszáns kezelésben hat beteg. A kognitív képességek – a MMSE értékek alapján – 24 hónappal a betegség kezdetét követően (median 27; tartomány 21-30) öt pontos javulást mutattak $2,4 \pm 1,5$ hónappal az indulást követően mérhető súlyos, előrehaladott klinikai stádiumhoz képest (median 22; tartomány 10-28). A funkcionális állapotban – a mRS alapján – szintén azonosítható volt a javulás (a súlyos, előrehaladott állapotban mért median érték 4; tartomány 3-5, míg $23,4 \pm 7,6$ hónapnál mért median érték 2; tartomány 0-3). Kognitív károsodás jeleit öt beteg mutatta a 24 hónapos kontroll során az ACE teszt alapján.

MRI jellemzők a LE akut stádiumában: A diagnosztikus MRI felvételeket nyolc betegnél sikerült utólag beszerezni. A FLAIR képeken hippocampus hiperintenzitás ábrázolódott mind a nyolc esetben. Hét betegnél igazolódott hippocampus hiperintenzitás a T2-súlyozott felvételeken; négy beteg kapott kontrasztanyagot, egy esetben volt hippocampus kontrasztanyag halmozás. Hét esetben a hippocampus ödémáját észleltük a FLAIR és diffúzió súlyozott képek alapján. Az amygdala ödémáját öt esetben, míg a temporális cortexét két esetben figyeltük meg (temporomediális cortex és temporopolaris cortex). Extratemporalis léziót egy esetben sem találtunk. Globális corticalis atrófia már a betegség kezdetén fennállt hat betegnél. Néhány esetben a hippocampus ($n=3$), a corpus mamillare ($n=3$) és az amygdala ($n=1$) atrófiája is azonosítható volt.

Az akut és követéses MRI leletek vizuális összehasonlítása: Az akut szakban készült MRI felvételeket vizuális módon összehasonlítottuk a követéses ($33,1 \pm 18$ hónappal a betegség kezdetéhez képest készült) MRI felvételekkel. A hippocampus ödéma már csak három esetben volt jelen. Ezek közül egy betegnél amygdala és temporális cortex ödéma is látható volt. T2-súlyozott képeken hat esetben perzisztált a hippocampus hiperintenzitás, FLAIR

képeken hét betegnél. A kilenc betegből nyolcnál jelent meg hippocampalis szklerózis, valamennyi betegnél kialakult hippocampus (bilaterális n=4) és globális corticalis atrófia.

Hosszútávú volumetria eltérések (33,1±18 hónappal a betegség kezdetét követően): A limbicus rendszeren kívüli számos területen igazolódott szignifikáns volumenredukció a betegcsoportban (teljes szegmentált agyi térfogat, agytörzs, jobb thalamus, bal n. accumbens, jobb hippocampus, corpus callosum középső posterior része, centrális része, cerebelláris cortex mindkét oldalon, cerebelláris fehérállomány jobb oldalon, nagyagyi fehérállomány mindkét oldalon). A klinikai jellemzőket a volumetriás adatokkal összevetve, a következőkben találtunk összefüggéseket: a kezdeti mRS érték negatív korrelációt mutatott a cerebelláris cortex, illetve pozitív korrelációt a cerebelláris fehérállomány térfogatával ($p=0,002$ $r=-0,932$ és $p=0,018$ $r=0,842$), többszörös összehasonlításra korigálva. Az ACE teszt 23,4±7,6 hónappal a betegség kezdete után a putamen ($p=0,004$ $r=0,911$) volumenével pozitívan korrelált.

Hosszútávú fehérállományi mikrostrukturális elváltozások (33,1±18 hónappal a betegség kezdetét követően): Az FA analízis a betegeknél (korigált $p<0,05$) kiterjedt redukción igazolt a teljes cerebelláris és cerebrális fehérállományban. A következő területek mutattak magas szignifikanciát (korigált $p<0,01$): a lemniscus mediális, a superior és inferior cerebelláris pedunculus, a pons kereszteződő pályái, a corticospinalis pályák, a corona radiata elülső része, a fornix, a capsula interna retrolenticularis, anterior és posterior része, a corpus callosum genu, splenium és test része, a posterior thalamus radiáció és a fasciculus longitudinalis superior. Az MD analízis a betegek és kontrollok közti kiterjedt – egész cerebelláris és cerebrális fehérállományt érintő – szignifikáns különbségeket igazolta, a betegcsoportban magasabb értékekkel.

Hosszútávú metabolikus változások a szürke- és fehérállományban (33,1±18 hónappal a betegség kezdetét követően): Single-voxel proton MRS során a betegek fehérállományi voxelében mért csökkent glutamin/glutamát koncentráció szignifikáns maradt a többszörös összehasonlítás korrekciót követően is.

Megbeszélés

Tanulmányunkban a legjellemzőbb vizuálisan azonosítható eltérés az LGI1 encephalitis akut stádiumában a hippocampus ödéma és a T2/FLAIR jelintenzitás fokozódás volt korábbi LE leírásoknak megfelelően. Vizuálisan extratemporalis léziót nem találtunk. A

betegség kezdetén a FLAIR felvételeken megjelenő hippocampalis jelzavarból később minden esetben hippocampus atrófia alakult ki. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint a radiológiai progresszió hátterében mind perzisztáló gyulladás, mind epilepsziás aktivitás tünetképző szerepe feltételezhető VGKC/LGI1 encephalitis esetén. Három betegünknel a klinikai remisszió és a rohammentesség ellenére, évek múlva is hippocampus ödémát találtunk, mely a perzisztáló – autoimmun eredetű – gyulladást támogatja. Mind a nyolc betegnél, akiknek kezdetben epilepsziája volt, később megjelent a hippocampalis szklerózis. Feltételezhető, hogy a progresszív temporomediális morfológia megjelenésében az autoimmunitás mellett az epilepszia is szerepet játszik, bár az epilepsziás fókusz és a hippocampalis szklerózis oldalisága nem mutatott összefüggést.

A követéses MRI során készült volumetria a teljes szegmentált agytérfogatban, de szubrégióként a fehérállományban, a corpus callosumban, a hippocampusban, a n. accumbensben, az agytörzsben és a cerebellumban is térfogatcsökkenést igazolt. A nagy valószínűséggel atrófiás régiók lokalizációja megegyezik egy korábbi immunohisztokémiai tanulmányban leírt LGI1 eloszlással (hippocampus, neocortex, thalamus, cerebellum).

Az FA analízisünk kiterjedt cerebrális és cerebelláris fehérállományi integritás károsodást mutatott a kontrollokkal történő összehasonlítás során. Annak ellenére, hogy a betegeknel extratemporalis eltérés sem az akut, sem a követéses felvételeken vizuálisan nem került azonosításra, a multimodális MRI vizsgálat kifejezett frontális axonális károsodást jelzett, lokalizációját tekintve legjellemzőbben a corona radiatában, a capsula interna elülső részében, valamint a corpus callosum elülső egyharmadában. A frontális területeken megjelenő MRI eltérésekre vonatkozó irodalmi adatok szegényesek, ugyanakkor néhány alkalommal frontotemporalis demenciát utánozva kezdődött a VGKC komplex encephalitis.

MR spektroszkópia során alacsonyabb fehérállományi glutamin/glutamát koncentrációt igazoltak adataink a kontroll csoporthoz képest. Csökkent glutamin/glutamát koncentrációt találtak korábban Alzheimer-kóros és major depresszióban szenvedő betegeknel. Bár betegeinket hangulatzavar irányába nem vizsgáltuk, az előzőek felvetik a betegségben neurotranszmitter változás következtében fellépő hangulatváltozás lehetőségét. A globális atrófia kialakulása alapján a tNAA (teljes N-acetilaszpártát) érték csökkenését vártuk, és bár a tendencia mind a szürke-, mind a fehérállományban azonosítható volt, a változás statisztikailag nem volt szignifikáns. Magyarozatként szolgálhat, hogy a betegeink

magasabb életkorából eredő amúgy is csökkent tNAA érték maszkolhatta az encephalitis kapcsán kialakult tNAA csökkenést.

MRI eredményeinket klinikai adatokkal is korreláltattuk, mely utóbbiakat a betegség kezdetén, a súlyos klinikai szakaszban ($2,4 \pm 1,5$ hónappal a betegség kezdetét követően), illetve a kétéves kontroll során nyertük. A betegség indulásakor mért mRS érték negatívan korrelált a cerebelláris szürkeállománnyal. Hasonló összefüggés LGI1 encephalitisben nem volt ismert, egy tanulmányban NMDAR encephalitiszes betegek cerebellumát vizuálisan értékelve, az irreverzibilis cerebelláris atrófia rossz klinikai végekimenetellel társult. Az ACE teszt a 24 hónapos követés során pozitívan korrelált a putamen volumenével. A putamen aktív szerepet játszik az epizódikus memóriában, a kategória szerinti besorolásban és a tanulásban. A frontális areákból kap inputot, illetve ismert, hogy subcorticalis struktúrákkal, így a hippocampusszal is összeköttetésben áll a tanulás folyamata során.

Összefoglalva legfontosabb megfigyeléseinket: (1) Az LGI1 encephalitisre jellegzetes a korai immunterápiától függetlenül kialakuló globális agyi atrófia. (2) A temporalis limbicus elváltozásokon túl a frontális régiók, a bazális ganglionok és a cerebellum is érintett. Az eltérések a kognitív és funkcionális deficit kialakulásában szerepet játszhatnak. (3) Az MR spektroszkópiával talált csökkent fehérállományi glutamin/glutamát koncentráció leginkább neuroinflammációból adódhat. A tNAA csökkenés tendenciája direkt neuronális károsodás lehetőségét veti fel, azonban ez statisztikailag nem volt igazolható.

2.3 A GABA_BR encephalitis klinikai megközelítése

Célkitűzések

A GABA_BR encephalitis az autoimmun encephalitiszek között is elenyésző számban fordul elő. E fejezetben GABA_BR encephalitiszes betegek klinikai adatainak áttekintése, feldolgozása kapcsán célunk volt új jellegzetességek feltárása, melyek hatással lehetnek a diagnosztika és terápia alakítására. A betegség ritkasága miatt a nemzetközi vizsgálatban magyar és dán betegeket adatait dolgoztuk fel retrospektív módon, és egyidejűleg az első magyar eseteket is közöltük.

Betegek

#1. A 67 éves hipertóniás, dohányos férfi napok alatt kialakuló memóriazavar miatt került neurológiai osztályra. Panaszait vascularis demenciaként értékelték. Hat hét múlva memóriazavara spontán javulni kezdett. Két hónap múlva ACE tesztje 80/100 pont volt. Koponya MRI bal oldali hippocampalis szklerózist ábrázolt. Autoimmun encephalitis gyanúja merült fel: a szérumban és a liquorban GABA_BR ellenanyagot igazoltunk. A tumorkutatás negatív eredménnyel zárult, ugyanakkor a szérumban a GABA_BR ellenanyag perzisztált. A 18 hónappal a betegség indulásához képest készült FDG-PET-CT-n (18F-Fluro-deoxi-glükóz - pozitron emissziós tomográfia - komputertomográfia) megnagyobbodott mediastinalis és retroperitonealis nyirokcsomók ábrázolódtak fokozott tracer aktivitással, citológia SCLC-t igazolt. A beteg kemoterápiában részesült, a dolgozat írásakor a túlélés 34 hónap.

#2. A 82 éves, nem dohányzó férfinél halmozott szekunder generalizáló epilepsziás rohamok jelentkeztek. Kezdetektől alacsony, perzisztáló nátriumszint volt mérhető (<135 mmol/l). Koponya MRI készült, életkornak megfelelő lelettel. A liquort enyhe pleiocytosis jellemezte. Karbamazepin, levetiracetam és két hétig adagolt parenterális szteroid mellett is ismétlődtek epilepsziás rohamai. Kómáig súlyosbodó tudatzavar alakult ki, asszisztált lélegeztetésre szorult. Tudati javulást követően mentális hanyatlás jelei mutatkoztak. Mellkas felvétel, hasi ultrahang történt negatív eredménnyel. A perzisztáló hyponatraemia miatt a szérumból és liquorból autoimmun encephalitis ellenanyag meghatározásra került sor néhány héttel halála előtt, mely GABA_BR antitest jelenlétét igazolta posztmortem. A betegség indulása után három hónappal a beteg elhunyt, boncolás nem történt.

#3. A 62 éves dohányos, hipertóniás férfit parciális motoros epilepsziás roham, majd ennek szekunder generalizációja miatt vizsgálták. Negatív koponya CT-t követően levetiracetam adásában részesült ambulánsan. Visszatérő rohamai miatt további vizsgálatokra került sor. Koponya MRI léziót nem ábrázolt. Liquora pleiocytosist jelzett, vírusfertőzést nem lehetett kimutatni, flow citometria negatívnak bizonyult. Az antiepileptikus kezelés ellenére rohamai rapid kognitív hanyatlás mellett perzisztáltak. Szérum és liquor GABA_BR antitest meghatározása pozitív eredménnyel zárult. Teljes test FDG-PET-CT során mediastinalis nyirokcsomókban hipermetabolizmus ábrázolódt. Citológia SCLC-t bizonyított. Kemoterápiát és plazmaferezist követően súlyos kognitív károsodás maradt vissza, és hat hét múlva infekció következtében a beteg elhunyt.

#4. A 60 éves dohányos férfi terápiarezisztens, generalizált tónusos-klónusos epilepsziás rohamok miatt került neurológiai osztályra. Zavartsága és memóriazavara volt feltűnő. Natív koponya CT negatívnak bizonyult. Liquor mintája sejtmentes volt, fiziológiás összfehérje tartalom mellett oligoclonalis gammopathia jellemezte. Mellkasi CT-n leírt jobb tüdő térfoglalás biopsziája SCLC-t igazolt. A szérumban és liquorban GABA_BR elleni antitest volt kimutatható. Két alkalommal, egy hónapos intervallummal készült koponya MRI vizsgálat temporomediális, enyhe FLAIR jelintenzitás fokozódást mutatott. Intravénás immunglobulin és iv./per os szteroid kezelést követően a beteg kognitív funkciói javultak. Per os metilprednizolon és levetiracetam adagolása mellett két éven keresztül nem tértek vissza az epilepsziás rohamok, illetve kognitív állapotában sem következett be progresszió. Huszonkét hónappal a betegség indulását követően metasztatizált tüdőtumor következtében hunyt el.

Megbeszélés

Eseteink a betegség már ismert jellegzetességein kívül néhány – eddig az irodalomban nem tárgyalt – újdonságra hívták fel a figyelmet a GABA_BR encephalitisszel kapcsolatban.

A betegség általában idősebb életkorban jelentkezik. Bár az epilepszia igen gyakori (90%), ennek hiányában sem zárható ki a kórkép (#1 beteg). Mivel patogenezisében autoimmun gyulladásos folyamatok is szerepet játszanak, indokolt immunterápia alkalmazása. Ennek elmaradása az epilepszia rossz prognózisát vetíti előre. A memóriazavar és zavartság LE-re utalt. Fontos, hogy a GABA_BR encephalitis limbicus tünetek nélkül is jelentkezhet, így egyéb kórjelek felléptekor is gondolni kell rá (cerebelláris ataxia, opsoclonus, agytörzsi encephalitis).

Két, eddig az irodalomban nem tárgyalt jellegzetességet találtunk. (i) Az első betegnél a súlyos kognitív deficit és memóriazavar spontán javult. E lefolyás inkább az autoimmun patomechanizmust támogatná a paraneoplasziás etiológiával szemben, ennek ellenére 18 hónappal később SCLC igazolódott. Fentiek okkult tumorról, változó vagy alacsony antigén “telítettséggel” magyarázhatóak. Az eset felhívja a figyelmet arra, hogy spontán javulás ellenére is a GABA_BR encephalitis mintegy másfél évvel előrevetítheti a SCLC megjelenését. (ii) A második betegnél folyamatosan alacsony nátriumszintet észleltünk, melyet eddig az LGI1 encephalitisszel hoztak összefüggésbe. Valamennyi betegnél negatív volt az LGI1 antitest meghatározás.

A liquor három betegnél mutatott eltérést, mely megfelel az irodalmi adatoknak: az esetek 70-90%-ában találni abnormitást. Megjegyzendő, hogy az a beteg, akinél nem volt liquoreltérés, spontán javult, és hosszútávon túlélte. GABA_BR elleni antitest mindegyik esetben jelen volt a szérumban és a liquorban is. Korábbi tanulmányok szerint a betegség súlyossága és az antitest titer között nincs összefüggés, ezt látszik alátámasztani az első betegnél perzisztáló antitest jelenléte is. Egyéb intracelluláris vagy sejtfelszíni ellenanyag nem igazolódott egyik betegnél sem, bár asszociáció anti-VGKC, thyroid peroxydase, anti-GAD65, anti-amphiphysin, anti-SOX1, anti-NMDAR, anti-Hu és anti-CV2 antitestekkel leírásra került korábban. Az asszociáció paraneoplasiában gyakoribb; az esetek 50%-ában SCLC azonosítható. SCLC mellett fellépő LE-ben szenvedő, anti-Hu negatív betegnél a GABA_BR antitest meghatározása a következő lépés. A klinikum a társuló antitest függvényében változhat, pl. NMDAR ellenanyag kapcsán pszichiátriai tünetek kerülnek előtérbe, anti-GAD65 esetén refrakter status epilepticus a jellemző.

Három betegnél utalt az MRI zajló patológiára, mely korrelál az irodalmi adatokkal, azaz az esetek csak mintegy egynegyedében, egyharmadában nem mutat eltérést az MRI. A temporomediális régió kivül extratemporalis corticalis T2/FLAIR hiperintenzitás, corpus callosum jelintenzitás változás, leptomeningealis halmozás is előfordulhat. A második betegnél a képek áttekintése során utólagosan derült fény mindkét oldali hippocampus FLAIR jelintenzitás fokozódására, mely a limbicus struktúrák részletes elemzését hangsúlyozza.

A kevés esetszám miatt a lefolyásra vonatkozólag szegényes az irodalom. Az első betegnél bekövetkező terápia nélküli spontán kognitív javulásról ez idáig nem történt beszámoló. Két beteg a kemoterápia ellenére hunyt el. A mortalitás magas, főleg a paraneoplasiás esetekben, a betegek 80%-a azonban jól reagál kezdetben az immunterápiára. A hosszútávú prognózist az asszociálódott tumor is meghatározza, a betegeket követni kell.

Összefoglalva, eseteink a GABA_BR encephalitis rossz prognosztikáját erősítik. A hyponatraemia e kórképnek is jellegzetessége lehet, nem csak az LGI1 encephalitisnek. A LE a spontán remisszió ellenére is több mint egy évvel megelőzheti a tumor bizonyítottóságát, így az autoimmun etiológiának imponáló esetek is követendők. Idősekben jelentkező, terápiarezisztens epilepsziás rohamok esetén – ismert etiológia hiányában – erre a kórképre gondolni kell.

3. INTRAVASCULARIS LYMPHOMA ÉS A KÖZPONTI IDEGRENSZER

3.1 Irodalmi áttekintés

A központi idegrendszert érintő non-Hodgkin lymphomák ritkák. Kialakulásuk három úton lehetséges:

A. Primer központi idegrendszeri lymphoma. Elsősorban a központi idegrendszeri parenchyma érintett. A lokalizáció alapján lehet primer agyi, leptomeningealis, vitreoretinalis és spinalis, ezeknek megfelelő tünetekkel.

B. Szekunder központi idegrendszeri lymphoma. A központi idegrendszeren kívüli lymphoma ad agyi/gerincvelői metasztázist.

C. Intravascularis lymphoma (IVL). Az IVL az extranodalis nagy B sejtés lymphoma olyan típusa, mely az erek lumenére korlátozódik. „Ázsiai” forma: hepatosplenomegalia, haemophagocytás szindróma jellemzi. „Nyugati” (cutan variáns) forma: lázzal, neurológiai és bőrtünetekkel jár. Az egyéb lymphomáknál alkalmazott kivizsgálási protokoll álnegatív eredményt adhat. Jellemző laboratóriumi eltérés az anémia, a magas LDH (laktát dehidrogenáz) és a gyorsult vörösvértest-süllyedés (We) triásza. Központi idegrendszeri tünetek esetén a koponya MRI-n gyakran aspecifikus fehérállományi T2, FLAIR jelintenzitás fokozódás ábrázolódhat, ennek ellenére mintavétel szempontjából egy esetleges extracerebrális manifesztáció előnyt élvez. A génexpresszió profil alapján két fő csoportról beszélhetünk: (i) centrum germinativum B sejt típus (GCB), mely fiziológias centrum germinativumra jellemző géneket; (ii) aktivált B sejt típus (ABC vagy non-GCB), mely aktivált B sejtekre jellemző géneket expresszál. Az ABC fenotípus lényegesen rosszabb túlélést vetít előre. IVL-ban az expresszált antigének alapján 20%-ban GCB, 80%-ban non-GCB lymphoma különíthető el. Randomizált tanulmányokra alapuló terápiás javaslat nem létezik. R-CHOP terápiával jó eredményeket értek el egyes esetekben. Autológ őssejt transzplantációval is pozitív tapasztalatokról számoltak be. Központi idegrendszeri érintettség esetén agresszívabb, intrathecalis kemoterápia is szükségessé válhat.

3.2 Az intravascularis lymphoma klinikai és patológiai jellemzése

Célkitűzések

Az intravascularis lymphoma ritka voltát szem előtt tartva célunk volt – hazánkban

először – több beteg klinikai és immunhisztokémiai adatainak feldolgozása. Eredményeinket a lefolyás, kimenetel és terápiás opciók szempontjából értékeltük.

Betegek

#1. Az 53 éves férfi átmeneti afázia, majd progresszív járási ataxia, demencia, epilepsziás rohamok miatt került felvételre. Laboratóriumi leleteit alacsony hemoglobin szint, gyorsult We és emelkedett LDH koncentráció jellemezte. Multifokális konfluáló corticalis és subcorticalis T2 hiperintenzív léziók ábrázolódtak koponya MRI vizsgálata során, kontrasztanyag halmozás nélkül. A liquorban sejt-fehérje disszociáció igazolódott. IVL gyanúja merült fel. Agyszövet mintavétel történt, mely a feltételezett diagnózist megerősítette. Immunfestés a lymphomát az ABC fenotípusba sorolta. A beteg négy hónapos R-CHOP kemoterápiában, majd autológ őssejt transzplantációban részesült. Tizennyolc hónappal a kezelés után tünetmentes volt, követés során több mint kétéves a remisszió.

#2. A 62 éves férfi akut, fájdalmas, felszálló paraparesis miatt került neurológiai osztályra. A klinikum és a liquorban észlelt sejt-fehérje disszociáció alapján Guillain–Barre-szindróma lehetősége merült fel. Laboratóriumi leletek közül anémia és gyorsult We emelkedő ki. A beteg állapota progrediált, multifokális tünetek jelentek meg. Thoracalis MRI intramedullaris T2 jelintenzitás fokozódást ábrázolt longitudinalis transvers myelitist sugallva. Koponya MRI multifokális T2, FLAIR fokozott jelintenzitású corticalis és subcorticalis léziókat mutatott. Mellkasi és hasi CT negatív volt. IVL gyanúja miatt agybiopsziára került sor, a szövettan azonban haemorrhagiás szövetrészleteket igazolt. Ötven nappal a tünetek kezdete után a beteg légzési elégtelenség tünetei között elhunyt. Az autopszia megerősítette az IVL diagnózisát ABC fenotípussal.

#3. A 46 éves nőbeteg anamnézisében a felvételét megelőző hetekben láz, pneumonia, átmeneti bal féltekei tünetek szerepeltek. We gyorsult, LDH szintje magas volt. A liquort sejt-fehérje disszociáció jellemezte. Az első koponya MRI lényegében eltérést nem jelzett. Progresszió kapcsán multifokális neurológiai kórjelek alakultak ki. Kontroll koponya MRI mindkét thalamusban és a ponsban elmosódott, apró T2 jelintenzitás fokozódást ábrázolt. Szteroid lökésterápia átmeneti javulást eredményezett. Tumorkutatás során hasi CT-n megnagyobbodott bal oldali mellékvesét észleltünk, mely eltávolításra került.

Posztoperatív pneumonia, szeptikus sokk alakult ki, a beteg elhunyt. A mellékvese biopszia IVL-t igazolt ABC fenotípussal, posztmortem.

Megbeszélés

Az IVL változatos klinikuma miatt számos téves diagnózis születhet kezdetben. Az elzáródott erek spontán vagy szteroid kezelés hatására rekanalizálódhatnak (#3 beteg), mely egyéb betegségek lehetőségét veti fel. Az idegrendszeri tünetek kezdeti fluktuációját kezelés nélkül mindig progresszió követi. Az IVL kapcsán kialakuló akut polyradiculopathiát (#2 beteg) el kell különíteni a neurolymphomatosistól, mely során a neuropátia hátterében az idegek lymphomás infiltrációja áll. A jellegzetes laboratóriumi triász (gyorsult We, magas LDH, anémia) két betegünkönél jelen volt. Eseteink a neuroradiológiai spektrum heterogenitását is alátámasztják. Ahogy a klinikumban a fluktuáció, neuroradiológiailag a dinamikus morfológia lehet karakterisztikus, az erek aktuális okklúziójától, rekanalizációjától függően (#3 beteg). Az MRI legtöbbször pozitív; ha nem mutat eltérést, a tünetek az erek inkomplett vagy tranziens elzáródásával magyarázhatóak („TIA mimics”). Az erek dinamikus okklúziója/rekanalizációja negatív szövettan (#2 beteg), illetve a parenchyma nekrozisát, haemorrhagiáját eredményezheti lymphoma sejtek nélkül. Egyéb mintavételi megoldást keresve a bőr gyakori beszűrődéséről sem szabad megfeledkezni. Az immunhisztokémiai feldolgozás mindhárom betegnél az ABC fenotípust igazolta (MUM1+, Bcl-6±, CD10-). Megfelelnek eredményeink az irodalmi tendenciának, miszerint az IVL betegek 80%-a ebbe a csoportba tartozik. A terápiára vonatkozólag nem léteznek egységes irányelvek. A rossz prognózis nem csak a betegség agresszívabb természetéből, hanem a későn felismert diagnózisból is adódik. Az első betegnél alkalmazott – közlemények szerint effektívnek tartott – korai R-CHOP terápiát követően autológ őssejt transzplantációra került sor, mely legkevesebb 24 hónapos relapszusmentességet biztosított.

A hazánkban elsőként több beteg adatait részletesen feldolgozó tanulmány a nemzetközi eredményekkel korrelál. „Nyugati” típusú betegeink fluktuáló és széles spektrumú idegrendszeri tüneteket mutattak. Bár az MRI eredmények aspecifikusak, lényeges a dinamikus morfológiai megjelenés. A szövettan az egyetlen biztos diagnózist adó módszer, érdemes extracerebrális (pl. bőr vagy mellékvese) manifesztációt keresni. Az irodalomban elsőként kezeltünk IVL beteget R-CHOP és autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció kombinációjával.

4. TÉZISEK: AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- Az LGII limbicus encephalitis egyes eseteiben a betegség természetes lefolyása monofázisos, a kórkép spontán gyógyulhat. Ez részben magyarázhatja az immunterápia melletti gyors javulást és jó prognózist az egyéb ellenanyag mediált encephalitisekkel ellentétben.
- Az MRI felvételek hosszútávú vizuális értékelése alapján a radiológiai progresszió hátterében mind az autoimmun gyulladásos folyamat perzisztálása, mind az epilepszia patogén szerepe feltételezhető LGII encephalitisben.
- Eredményeink az LGII limbicus encephalitis lefolyása során globális agyi atrófia, struktúrális és metabolikus változások kialakulását igazolják az alkalmazott immunterápiától függetlenül, azaz a kórkép a nevével ellentétben nem „limbicus” encephalitis.
- A temporalis struktúrák mellett a frontális területek, a bazális ganglionok és a cerebellum károsodása is szerepet játszhatnak az LGII encephalitist követő, perzisztáló kognitív és funkcionális deficitben.
- A krónikus metabolikus eltérések a betegek hangulati zavarok irányába történő vizsgálatának szükségességét vetítik előre LGII encephalitisben.

- A GABA_BR encephalitis spontán remissziója több mint egy évvel megelőzheti a tumor bizonyítottságát, így a relapszáló/remittáló, autoimmun etiológiájúnak imponáló esetek is szorosan követendők.
- Perzisztáló hyponatraemia jellegzetes lehet GABA_BR encephalitisben is.
- Az epilepszia hiánya és a fiziológiás liquorlet benignusabb prognózist sugallhat GABA_BR encephalitisben.

- Intravascularis lymphomában az ABC immunfenotípus a legjellemzőbb.
- Az R-CHOP kezelés és az autológ őssejt transzplantáció kombinációja bizonyos esetekben jó eredménnyel alkalmazható intravascularis lymphomában.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A dolgozat témájához kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. Szóts M, Bors L, Kálmán E, Szapáry L, Illés Zs. Intravascular lymphomatosis: diagnostic problems of a rare disease. Orv Hetil 2007; 148: 749–52.
2. Szots M, Szomor A, Kover F, Pajor L, Komoly S, Kalman E, Gomori E, Illes Z. Intravascular lymphomatosis of the nervous system. J Neurol 2008; 255: 1590–2. **IF 2,536**
3. Szots M, Marton A, Kover F, Kiss T, Berki T, Nagy F, Illes Z. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy. J Neurol Sci 2014; 343: 198–202. **IF 2,474**
4. Szóts M, Marton A, Illés Zs, Bajzik G, Nagy F: Az LGI1 encephalitis ismertetése egy – hazánkban elsőként diagnosztizált – beteg eseteirésa kapcsán. Ideggyogy Sz 2015; 68: 279–85. **IF 0,376**
5. Szots M, Blaabjerg M, Kondziella D, Herceg M, Dioszeghy P, Bajzik G, Berki T, Kalman E, Nagy F, Illes Z: Four cases of GABA_B receptor encephalitis. Ideggyogy Sz 2016; 69: 281–7. **IF (2015) 0,376**
6. Szots M, Blaabjerg M, Orsi G, Iversen P, Kondziella D, Madsen CG, Garde E, Magnusson P, Barsi P, Nagy F, Siebner HR, Illes Z. Global brain atrophy and metabolic dysfunction in LGI1 encephalitis: A prospective multimodal MRI study. J Neurol Sci közlésre benyújtva.

A dolgozat témájához nem kapcsolódó publikációk jegyzéke:

1. Hollódy K, Szóts M. The epidemiology, the clinical characteristics and the associated impairments of bilateral spastic cerebral palsy in south-west Hungary. Brain and Development 1998; 20: 378.
2. Szapáry L, Szóts M, Pál E, Nagy A. Ischemic stroke in young adults. Orv Hetil 2001; 142: 607–10.
3. Szóts M, Szapáry L, Nagy F, Vető F. Familial brain abscess as a complication of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orv Hetil 2001; 142: 2309–12.

4. Szapáry L, Horváth B, Alexy T, Márton Zs, Késmárky G, Szöts M, Nagy F, Czopf J, Tóth K. Effect of vinpocetin on the hemorheologic parameters in patients with chronic cerebrovascular disease. *Orv Hetil* 2003; 144: 973–8.
5. Szapáry L, Szöts M, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Juricskay I, Nagy F, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Tóth K. Effects of cardiovascular risk factors on hemorheologic parameters in cerebrovascular patients. *Orv Hetil* 2003; 144: 1085–90.
6. Szapáry L, Horváth B, Márton Zs, Alexy T, Késmárky G, Szöts M, Pusch G, Gaál V, Pálfi A, Koltai K, Juricskay I, Tóth K. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheologiai jellemzői. *Agyérbetegségek* 2003; 9: 2–7.
7. Szapáry L, Csalódi R, Pusch G, Horváth B, Alexy T, Márton Zs, Késmárky G, Szöts M, Koltai K, Tóth K. A thrombocytaaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. *Agyérbetegségek* 2003; 9: 12–7.
8. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Habon T, Szots M, Koltai K, Juricskay I, Czopf J, Toth K. Short-term effect of low-dose atorvastatin on haemorrheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* 2004; 18: 165–72. **IF 4,180**
9. Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Demeter N, Szots M, Klabuzai A, Kesmarky G, Juricskay I, Gaal V, Czopf J, Toth K. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 31: 1–9. **IF 0,63**
10. Szöts M, Szapáry L. Ritka etiológiájú stroke-kórképek. *Agyérbetegségek* 2005; 2: 8–15.
11. Sapary L, Horvath B, Alexy T, Marton Z, Kesmarky G, Szots M, Nagy F, Czopf J, Toth K. Effect of cavinton on the hemorheological parameters of chronic cerebrovascular patients. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2006; 106: 47–51. **IF 0,129**
12. Radnai P, Szöts M, Rádai F, Horváth Gy, Varga Cs, Fogas J, Szörényi P, Horváth Z, Bajzik G, Moizs M, Repa I, Nagy F, Vajda Zs. Az akut ischaemiás stroke neurointervenciós kezelésével szerzett kaposvári tapasztalataink. *Ideggyogy Sz* 2015; 68: 252–7. **IF 0,376**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni:

Prof. Dr. Illés Zsoltnak, aki tudományos tevékenységemet évek óta felügyeli, támogatja; példaértékű precizitása és szakmai felkészültsége nélkül a dolgozat nem valósulhatott volna meg.

Dr. Orsi Gergelynek munkám fő témájában nyújtott jelentős segítségéért, az LGI1 encephalitiszes betegek MRI vizsgálata során a módszertani és statisztikai rész értelmezéséért.

Prof. Dr. Barsi Péternek az LGI1 MRI képek vizuális elemzéséért, **Prof. Dr. Hartwig R. Siebnernek**, **Dr. Morten Blaabjergnek** és **Dr. Daniel Kondziellának** az LGI1 MRI vizsgálatok értékelésében nyújtott tanácsaikért, **Vincze Anettnek** a limbicus encephalitiszes betegek neuropszichológiai vizsgálatáért.

Prof. Dr. Dóczy Tamásnak, aki engedélyezte az LGI1 encephalitiszes betegek prospektív MRI vizsgálatának elvégzését a Pécsi Diagnosztikai Központban.

Prof. Dr. Berki Tímeának és Intézetének az autoimmun encephalitis gyanús betegeink mindig készséges szerológiai vizsgálataiért.

Prof. Dr. Komoly Sámuelnek és **Dr. Szapáry Lászlónak**, akik mellett a neurológiát megtanulhattam, a tudományos érdeklődést megszereltem.

Külön köszönetet szeretnék mondani:

Prof. Dr. Repa Imrének, aki motivált a dolgozat megírására, támogatta, hogy munkámat a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban végezhessem.

Prof. Dr. Nagy Ferencnek, aki nélkülözhetetlen szakmai és logisztikai segítséget nyújtott, valamint tanácsokat adott az értekezés írásakor, folyamatos biztatásával nagyban hozzájárult e munka létrejöttéhez.

A **Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Neurológiai Osztályának, munkatársaimnak** türelmükért, biztatásukért.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm **barátaimnak**, akik végig mellettem álltak és támogattak.