

**Temporális lebeny epilepszia műtét előtti
kivizsgálása:
új lateralizációs jelek és prognosztikai faktorok
meghatározása**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Dr. Horváth Réka

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Neurológiai Klinika



Témavezető: Prof. Dr. Janszky József, az MTA Doktora
Klinikai és Humán Idegtudományok Program
Programvezető: Prof. Dr. Janszky József, az MTA Doktora
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola
A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, az MTA
Doktora

Pécs, 2015

Tartalomjegyzék

Rövidítések.....	4
1. Bevezetés.....	6
2. Epilepsziasebészeti szempontból fontos zónák és meghatározásuk.....	8
3. A preoperatív kivizsgálás kötelező eszközei.....	11
3.1. Auto- és heteroanamnézis felvétel.....	11
3.2. Neuropszichológiai, pszichiátriai felmérés, féltekei funkciómegoszlás (nyelv, memória) vizsgálata.....	11
3.3. Nagyfelbontású koponya MR vizsgálat.....	12
3.4. Tartós video-EEG monitorozás.....	13
4. A szimptomatogén zóna meghatározása a video-EEG monitorozás során rögzített iktális klinikai jelenségek alapján – az iktális klinikai lateralizációs jelek összefoglalása.....	14
4.1. Elemi kortikális funkciók lateralizációja.....	14
4.1.1. Elemi szenzo-motoros jelenségek.....	14
4.1.2. Elemi vegetatív jelenségek.....	16
4.2. Magasabb rendű kortikális funkciók lateralizációja.....	17
4.2.1. Beszéd.....	17
4.2.2. Tudat.....	18
4.2.3. Pszichoszexuális funkciók.....	18
5. Műteti eljárások temporális lebeny epilepsziában.....	22
6. Temporális lebeny epilepszia (TLE) műtétek prognosztikai faktorai.....	27
7. Célkitűzések.....	32
7.1. Iktális vokalizáció előfordulási gyakoriságának és lateralizációs értékének meghatározása temporális lebeny epilepsziában.....	33
7.1.1. Módszerek.....	33
7.1.2. Eredmények.....	34
7.1.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	37
7.2. Preoperatív műteti prognosztikai faktorok vizsgálata amygdaláris epilepsziában.....	39
7.2.1. Módszerek.....	39
7.2.2. Eredmények.....	42
7.2.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	47
7.3. R2* relaxometria felhasználása az epileptogén zóna meghatározásában a temporális lebeny epilepszia műteti kivizsgálása során.....	49
7.3.1. Módszerek.....	50
7.3.2. Eredmények.....	53
7.3.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	56
8. Összefoglalás.....	58
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK.....	59
A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI.....	60
SZCIENTOMETRIAI ADATOK.....	64
IRODALOMJEGYZÉK.....	65
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	78

Rövidítések

aTLR: apikális temporális lebeny rezekció

CI: konfidencia intervallum

DNET: dysembryoplasticus neuroepithelialis tumor

EEG: elektroencefalográfia

ECoG: electrocortocographia

ETLR: elülső temporális lebeny rezekció

EZ: epileptogén zóna

FLAIR: „fluid attenuated inversion recovery” szekvencia

FDG-PET: 18-fluor-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia

FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool

FIRST: FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool

FSL: FMRIB Software Library

GTKR: generalizált tónusos-klónusos roham

HS: hippocampalis sclerosis

IEP: interiktális epileptiform potenciálok (spike/tüske, meredek hullám)

IQ: intelligenciahányados

LGI-1: leucine-rich, glioma-inactivated 1 gén

MEG: magnetoencephalographia

MPRAGE: magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging

MRS: MR spektroszkópia

mTLE- HS: meziális temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosis

OR: esélyhányados (odds ratio)

PMR: pszichomotoros roham

SMA: szupplementer motoros area

SWI: susceptibility weighted imaging

SPECT: single photon emission computed tomography

szAH: szelektív amygdalo-hippocampektómia

TLE: temporális lebeny epilepszia

TLE-HS: temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosis

TLR: temporális lebeny rezekció

TIV: tiszta iktális vokalizáció

TOF: time of flight 3D angiographia

1. Bevezetés

Az epilepszia a második leggyakoribb idegrendszeri betegség, a populáció körülbelül 0,5-1%-a szenved epilepsziában (Hauser és mtsai, 1990; Halász, 1997; Janszky & Szűcs, 2002, Engel és mtsai, 2003).

A temporális lebeny epilepszia (TLE) az összes epilepszia közel 30%-át teszi ki valamint a leggyakoribb felnőttkori epilepszia, annak közel 50-60%-át alkotja. A klasszikus megközelítés alapján a TLE szimptomás, fokális epilepszia (Engel, 1996), a lézió lokalizációja alapján a temporális lebenyen belül tovább osztható meziális és laterális (neocorticalis) formákra. Jóllehet a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) legutóbbi epilepszia klasszifikációja nem tesz ilyen különbséget és kizárólag a „meziális temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosissal” (mTLE-HS) jelöli meg, mint önálló epilepszia szindrómát (Berg és mtsai, 2010), azonban a meziális/laterális entitásokban való gondolkodásnak napjainkban is van klinikai jelentősége, ezért a dolgozatban eszerint tárgyaljuk. A mTLE közel 80%-a HS-sal jár (Williamson és mtsai, 1993). Jóval kisebb számban, de számos egyéb etiológiájú strukturális lézió előfordulhat a mesiotemporális struktúrákban, úgymint tumorok (ganglioglioma, dysembryoplasticus neuroepithelialis tumor (DNET), astrocytoma, oligodendroglioma, meningeoma), kortikális fejlődési rendellenességek, arteriovenosus malformációk, hamartoma, illetve létrejöhetnek perinatális károsodás, trauma vagy központi idegrendszeri gyulladás következtében is (Williamson és mtsai, 1993). A neocorticalis TLE hátterében gyakran neoplasma vagy kortikális fejlődési rendellenesség áll, és gyakrabban fordul elő gyermekkori TLE-ben (Wieser és mtsai, 1993; Cross és mtsai, 2006). Mindezek mellett non-lézionális TLE formák is ismertek, melyeknél bár a strukturális eltérés nem azonosítható, mégis elektroklinikailag jól definiálható a TLE szindróma. A non-lézionalitás annyit jelent, hogy a jelenleg, az elérhető eszközökkel egyértelműen nem tudjuk azonosítani magát a léziót. Ismertek továbbá ritka familiáris (familiáris mesialis TLE), illetve génmutációhoz kötött TLE (familiáris laterális temporális lebeny epilepszia – IGL1) szindrómák. (Berkovic és mtsai., 1996; Cendes és mtsai., 1998; Andermann és mtsai., 2005; Andrade-Valenca és mtsai., 2008).

A TLE hozzávetőleg az esetek felében gyógyszeresen jól kezelhető. Amennyiben az első vagy második antiepileptikummal történő gyógyszeres kezelés

nem hoz rohammentességet, a további gyógyszermodosítások illetve kombinációk alkalmazása sem fog nagy valószínűség szerint eredményt hozni, és hozzávetőleg 5-8% az esély a rohammentességre (Kwan és mtsai, 2000, Wiebe és mtsai., 2001).

Ebben az esetben mielőbb epilepsziasebészeti kivizsgálást kell kezdeményezni; az első kritikus lépés a betegek kiválasztása, azaz minden olyan beteg esetében indokolt, ahol megállapítható a farmakoterápiarezisztencia, valamint az elérhető képalkotó és elektroklínikai adatok alapján epilepsziasebészeti megoldás lehetősége felmerül. A rezektív epilepsziasebészeti megoldások elsődleges célja a rohamgenerációért felelős cortex, azaz az epileptogén zóna (EZ) eltávolítása, illetve diszkonnekciója, mely során alapvető az elokvens cortex megőrzése, így a szenzomotoros és a kognitív funkciók (nyelv, memória) posztoperatív romlásának kivédése (Rosenow és mtsai., 2001). A TLE műtétileg jól kezelhető, a leggyakrabban végzett eljárás az elülső temporális lebeny rezekció (ETLR), a betegek 60-80%-a rohammentes a műtét után egy évvel (McIntosh és mtsai, 2001; Engel és mtsai., 2003; de Tisi és mtsai., 2011). A TLE gyógyszeres és műtéti kezelését összehasonlító első, kettős vak vizsgálatban is egyértelműen megerősítették ezen epilepszia szindróma műtéti kezelésének nagyobb hatékonyságát (Wiebe és mtsai., 2001).

2. Epilepsziasebészeti szempontból fontos zónák és meghatározásuk

Az elsődleges cél a rohamgenerációért felelős cortex, azaz az EZ azonosítása, melynek eltávolításával vagy diszkonnekciójával tartós rohammentességet érhetünk el. Jelenleg, a rendelkezésünkre álló vizsgálóeljárások tárháza ellenére, nincs a kezünkben egyetlen olyan vizsgálati módszer, mely önmagában képes lenne az EZ meghatározására. Így a gyakorlatban a kivizsgálás során alkalmazott többféle vizsgálati metódus eredményeit figyelembe véve határozzuk meg az EZ-t. Ezen eljárások közé tartozik az intenzív tartós video-EEG monitorozás, az interiktális és iktális EEG korrelátumok, valamint a rohamszemiológia analízise, részletes neuropszichológiai, amennyiben szükséges invazív elektrofiziológiai vizsgálat, valamint a morfológiai és funkcionális képalkotó eljárások. A felsorolt különböző vizsgálati metódusok eltérő kortikális zónákat határolnak be, melyek ismerete szükséges az EZ behatárolásához (Rosenow és Lüders, 2001; Kilpatrick, 2003).

A **szimptomatogén zóna** az a kortikális terület, melynek epileptiform aktivációja az iktális tünettant létrehozza. A különböző iktális szemiológiai jelenségek lokalizációs és lateralizációs értéke eltérő (1. táblázat). A szimptomatogén zóna definiálása a rohamok alatt jelentkező iktális jelenségek elemzésével lehetséges, mely egyrészt az anamnézisben szereplő rohammegfigyeléseken (heteroanamnézis), valamint a tartós video-EEG monitorozás során rögzített rosszzullétek elemzésén alapul. A nagyjából subdurális gridekkel végzett elektromos kortikális stimulációs tanulmányok (Lüders, 2000; Wieser, 2000; Bracht és Kramer, 2000; De Graaf és mtsai 2000; Dinner és mtsai, 2000; Dinner és Lüders, 2000; Ebner és Baier, 2000; Ebner és Kerdar, 2000; Lüders és mtsai., 2000; Schulz és Lüders, 2000; Winkler és mtsai. 2000) eredményeire hagyatkozva tudjuk értelmezni a rosszzullétek alatt észlelt klinikai jelenségek lokalizációs értékét a szimptomatogén zóna meghatározásakor. Ezen vizsgálatok eredményei rámutattak arra, hogy a cortex egy részének aktivációja klinikai korrelátummal nem jár. Az észlelt tünettan az elokvens kortikális régióban generálódó rohamok kapcsán jelentkezhet, azonban előfordulhat, hogy a két régió, azaz a szimptomatogén zóna és az EZ nincsenek fedésben egymással topográfiailag és az észlelt iktális klinikai jelek az elokvens kortikális területek felé való gyors terjedés következményei. A direkt elektromos kortikális

stimuláció eredményei alapján tudjuk, hogy csak a kellően hosszan alkalmazott, megfelelő frekvenciájú, időtartamú és intenzitású ingerek sorozata képes tüneteket előidézni a cortexben, így feltételezhető, hogy az epileptiform működészavar esetében is hasonló feltételeknek kell teljesülnie ahhoz, hogy rohamjelenséget generáljon.

Az **irritatív zóna** az a kortikális terület, mely az interiktális epilepsziára típusos potenciálokat generálja. Ez lehet szomszédos vagy akár bele is eshet a **rohamindulási zóna** (az aktuálisan rohamgeneráló kortikális terület) területébe, ugyanakkor lehetséges, hogy egymástól távol lévő területek közt funkcionális kapcsolat áll fenn. Mind az irritatív zóna és a rohamindulási zóna behatárolása leggyakrabban skalp- vagy invazív-EEG technikákkal történik. Emellett használatosak különböző modalitású, funkcionális képalkotó eljárások is (iktális SPECT, MEG, funkcionális MR). A gyakorlatban a tartós video-EEG monitorozás során elegendő információt nyerhetünk mind az iktálisan illetve interiktálisan jelentkező epilepsziára típusos potenciálok lokalizációjáról és térbeli kiterjedésükről.

Az **epileptogén lézió** az a morfológiai eltérés, mely a különböző képalkotó eljárások vagy patológiai feldolgozás révén kimutatható, és nagy valószínűség szerint az ismétlődő epilepsziás roszullétek előidézője. Jelenleg a radiológiailag azonosítható léziók kimutatásának legoptimálisabb módja a nagyfelbontóképességű MR (Barsi és mtsai., 1995; Wörmann és mtsai., 1998; Barsi 1999; Wörmann és mtsai., 2001).

A **funkcionális deficitzóna** az interiktális periódusban diszfunkcionálisan működő kortikális terület, melynek kimutatására több különböző modalitású vizsgálóeljárás ismert úgymint az interiktális SPECT, PET, MRS, EEG. A diszfunkcionális működés megjelenhet fokális neurológiai tünetekben, illetve kimutatható részletes neuropszichológiai tesztelés során. Kapcsolata az EZ-val, illetve információtartalma az EZ lokalizációját tekintve komplex és egyéni szinten gyakran nehezen értelmezhető, ennek egyik oka, hogy az észlelt eltérések gyakran nem közvetlenül kapcsolódnak az epilepsziás működészavarhoz. Ilyen eset például, amikor a lézió lokális destruktív hatások vagy abnormális neuronális transzmisszió révén okoz lokálisan vagy az epileptogén zónához képest távoli területeken funkcionális eltéréseket. Mindezek ellenére, amennyiben egy jó korrelációt találunk a

többi zónával, úgy a funkcionális deficit zónája is egy járulékos információ lehet az EZ lokalizációját, illetve lateralizációját tekintve.

Az **EZ** az a kortikális terület, mely elengedhetetlen az epilepsziás roham generálásához, eltávolítása szükséges és egyben elégséges a hosszútávú rohammentesség eléréséhez. E zóna része lehet az „aktuális epileptogén zóna” mellett további (egy vagy több) „potenciális epileptogén zóna” is. Ezen utóbbiak azon kortikális területek, melyek a műtét után is rohamokat generálhatnak, annak ellenére, hogy az eredeti rohamindulási zóna eltávolításra került. Jelenleg nincs a kezünkben olyan vizsgálati módszer, mellyel direkt meghatározható lenne teljességében az EZ kiterjedése. Klinikailag rohammentességet hozhat egy parciális rezekció is amennyiben az EZ kisebb, mint az aktuális rohamindulási zóna, ugyanakkor ha az EZ kiterjedtebb az aktuálisan detektálható rohamindulási zónához képest, akkor teljes rezekció esetén sem érünk el rohammenteséget. A többféle modalitást alkalmazó kivizsgálás ellenére sem tudjuk kizárni a „potenciális epileptogén zóna” fennállásának a lehetőségét. Az EZ tehát, egy teoretikus koncepció, egyedül a posztoperatív rohammentesség bizonyítja egyértelműen, hogy az EZ eltávolításra került.

A fent részletezett zónák meghatározása által jelenleg csak indirekt módon vagyunk képesek behatárolni az EZ-t, amennyiben az így nyert adatok egy irányba mutatnak a műtét prognózisa jó és javasolható. Amennyiben a kivizsgálás során nem jutottunk elegendő információhoz vagy diszkrepanciát találunk a különböző zónák lokalizációját és lateralizációját tekintve, így nehézségekbe ütközünk az EZ behatárolása során, mely miatt felmerülhet a kivizsgálás megismétlése, valamint szükségessé válhat invazív EEG monitorozás és segítségünkre lehetnek a funkcionális képző eljárások is.

3. A preoperatív kivizsgálás kötelező eszközei

3.1. Auto- és heteroanamnézis felvétel

Alapvető fontosságú a betegtől és közvetlen hozzátartozóitól az auto- és familiáris anamnézis felvétele epileptológiai rizikófaktorok tekintetében (terhesség, születés körülményei, perinatális időszak, korai pszichomotoros fejlődés, lázgörcs, központi idegrendszeri gyulladás vagy trauma; családban halmozottan előforduló neurológiai kórképek, epilepszia, társbetegségek). Részletes auto- és heteroanamnézis szükséges a korábban lezajlott és a szemtanúk által észlelt roszullétekről. Pontosan rögzíteni kell a fokalitásra utaló adatokat, a potenciális klinikai lateralizációs jeleknek megfelelő iktális jelenségeket, a roszullétek gyakoriságát, az eddig alkalmazott antiepileptikumokat, azok hatékonyságát, a korábbi antiepileptikum váltások okait, ezen utóbbiak alapvető fontosságúak a farmakoterápiarezisztencia megállapítása szempontjából.

3.2. Neuropszichológiai, pszichiátriai felmérés, féltekei funkciómegoszlás (nyelv, memória) vizsgálata

A részletes neuropszichológiai vizsgálat során adatokat nyerhetünk bizonyos kognitív diszfunkciókról (pl. verbális memória – bal meziális TLE), melyek segíthetnek az EZ behatárolásában, mivel a rezekálandó terület funkcionális integritásának felmérése segít lateralizálni az epileptogén fókuszot. Emellett alapvető eljárás a preoperatív kognitív funkciók és deficittünetek felmérésében, valamint posztoperatív ezek hanyatlásának predikciójában. A preoperatív memóriateljesítmény prediktora a funkcióromlásának: minél jobb, annál nagyobb a posztoperatív romlás valószínűsége (Helmstaedter és Elger, 1996).

Az ETLR TLE-ben - különösen bal oldalon – magában hordozza a nyelvi- és memóriefunkciók posztoperatív romlásának rizikóját (Haelmstaedter, 2004; Janszky és mtsai, 2005; Powell és mtsai, 2008). Emiatt a részletes neuropszichológiai

vizsgálat mellett a beszéd-domináns félteke meghatározása, a nyelvi és memórfunkciókat reprezentáló területek lokalizálása és lateralizáltságának meghatározása további fontos kiegészítő információt szolgáltat a rezektív műtét tervezésénél, hiszen ha posztoperatíván el is érjük a kívánt rohammentességet, de ez a magasabb rendű kognitív funkciók hanyatlásával jár, az nem hoz egy valódi életminőségbeli javulást az epilepsziás beteg számára.

Az epilepsziasebészeti műtéten átesett betegek közel 80%-ban diagnosztizálható pszichiátriai betegség is (De Toffol, 2004). Ezek jelentősége a posztoperatív rohamkimenetelt tekintve napjainkban is megválaszolatlan kérdés. Az eddigi adatok alapján nem egyértelmű, hogy preoperatív jelenlétük növelik-e a posztoperatív megjelenő pszichiátriai komplikációkat hosszútávon. Rövidtávon a tartós video-EEG monitorozás során, melyet gyakran antiepileptikum redukció is kísér, valamint a közvetlen posztoperatív periódusban (különösen jobb oldali ETLR esetében) az akut szorongás, deluzív periódus vagy agresszív viselkedés kezelésére fel kell készülni.

3.3. Nagyfelbontású koponya MR vizsgálat

A jó minőségű, nagyfelbontású koponya MR vizsgálat alapvető fontosságú a strukturális abnormalitások, azaz a feltételezett epileptogén lézió kimutatásában. Természetesen a preoperatív kivizsgálás során a kiegészítő vizsgálatokkal alá kell támasztanunk a detektálható lézió és az EZ kapcsolatát. Ugyancsak nagyon fontos, hogy az MR felvételek értékelését egy, az epileptogén léziók felismerésében nagy gyakorlattal rendelkező neuroradiológus végezze (Duncan, 1997; Cascino, 2008).

Az alkalmazott vizsgálati protokollnak a szenzitivitás növelése érdekében tartalmaznia kell a rutin axiális és koronális T2 súlyozott felvételek mellett kétdimenziós, koronális FLAIR szekvenciát zsírelnyomással, nagyfelbontású 3D koronális T1 súlyozott képet (MPRAGE szekvenciát alkalmazva) diffúzió súlyozott felvételt, 3D TOF MR-angiographiát és SWI szekvenciát, mely segíti a hemosziderin depozitumok, kis cavernomák, vasculáris malformációk detektálását. Ezen túlmenően az orientáció is nagyon fontos a felvételek készítése során, TLE-ben a koronális felvételeket javasolt a hippocampus hossz tengelyére merőleges síkban elkészíteni.

3.4. Tartós video–EEG monitorozás

A monitorozás során alkalmunk van rögzíteni az interiktálisan jelentkező EEG eltéréseket, mely által jól körülhatárolható az irritatív zóna. A rosszullétek frekvenciájától függően a monitorozás ideje alatt gyakran antiepileptikum redukcióra van szükség, ilyenkor nagyobb az esély status epilepticus és generalizált tónusos-klónusos roham (GTKR, másnéven grand mal) provokálására, ezt mindig szem előtt kell tartanunk.

A beteg rosszulléteinek rögzítésekor a beteg és a hozzátartozó bevonásával meg kell beszélni, hogy a látott rosszullét megfelel-e a beteg habituális rohamainak. Általánosságban legalább három rosszullét, illetve ezek EEG korrelátumainak rögzítése szükséges, ahhoz, hogy a rohamindulási zónát nagy biztonsággal tudjuk azonosítani a skalp-EEG-n (Sirven és mtsai., 1997; Cascino, 2001).

A rosszullétek alatti tesztelést ez irányban szakképzett személyzetnek kell végeznie, ahhoz, hogy a lokalizációs és lateralizációs jelentőséggel bíró iktális és periiktális klinikai jelenségeket egyértelműen azonosítani tudjuk, ezáltal a szimptomatogén zóna meghatározható legyen.

4. A szimptomatogén zóna meghatározása a video-EEG monitorozás során rögzített iktális klinikai jelenségek alapján – az iktális klinikai lateralizációs jelek összefoglalása

Forradalmi változást jelentett az iktális video-felvételek használata az epilepsziás betegek műtét előtti kivizsgálása során. E technika megjelenése előtt a rohamok tünettanára elsősorban az anamnézisből vagy a heteroanamnézisből következtethetünk. A videóval rögzített rohamok tudományos és gyakorlati elemzése számos olyan, korábban jelentéktelennek tartott vagy egyáltalán nem ismert iktális tünetről bizonyította be, hogy jelentősége lehet a rohamok kiindulási helyének lokalizációjában (Loddenkemper, 2005; Horváth és mtsai, 2008) és jelenlétük növelheti az epilepsziaműtét sikerét (Janszky és mtsai., 2001b).

Az epilepsziás roham, mint direkt elektromos ingerlés, extrém mértékben aktivál egyes agyi területeket, ezáltal az adott régió fiziológias funkciója vagy gátlása megjelenik epilepsziás roham klinikai tüneteként (Fogarasi és mtsai 2005; Fogarasi és mtsai 2005b; Gyimesi, 2008; Loddenkemper, 2005). A rohamjelenségek és az epilepsziás izgalom által bevont agyi területek video-EEG összefüggését vizsgáló publikációk közvetlen klinikai haszna a klinikai lateralizációs jelek meghatározása: ezek azok a roham alatti klinikai tünetek, melyek alapján eldönthető, hogy a rohamok melyik agyféltekéből indulnak ki.

4.1. Elemi kortikális funkciók lateralizációja

4.1.1. Elemi szenzo-motoros jelenségek

Az elemi szenzoros jelenségek (lateralizációt mutató aurák), mint az egyik látótérfélben megjelenő vizuális aura, a test egyik felén vagy az egyik végtagban jelentkező szomatoszenzoros szenzáció, amely az elsődleges, esetleg szupplementer szenzoros mezők epilepsziás izgalmából ered, mindig a góccal ellentétes oldalon jelennek meg (Janszky és mtsai., 2001b). Roham előtti féloldali fejfájás – bár

viszonylag ritka jelenség – a góccal rendszerint ipsilateralis (Bernasconi és mtsai, 2001). Az elemi motoros jelenségek, mint epilepsziás beteg végtagjainak klónusos vagy tónusos megfeszülése (amelyek a primer motoros mezők izgalmát jelzik), a fej tónusos fordítása, verziója (amely a premotoros adverbív mező izgalmának jele) szinte mindig (95-100%-ban) az epilepsziás góccal ellentétes oldalon jelenik meg. A verzió értékét régebben sokan megkérdőjelezték, de megfelelő definíció mellett lateralizációs értéke igen jó: fontos ugyanis elkülöníteni a fejfördítést a fej verziójától, hiszen elsősorban az utóbbinak van lateralizációs értéke. Ez a fej erőltetett, tónusos, lassú fordulását jelenti, amely rendszerint eléri a váll vonalát (Javakar és mtsai, 1992; Wyllie és mtsai, 1986). Nagyon hasznos lateralizációs jel az iktális kéz-dystonia, amely közel 100%-ban a góccal ellentétes oldalon jelenik meg (Kotagal és mtsai, 1989) és valószínűleg az epilepsziás izgalom basalis ganglionokba történő terjedésének jele (Newton és mtsai, 1992). Igen ritkán előfordul, hogy a roham alatt féloldali pislogás jelenik meg, amely a rohammal azonos oldalon jelenik meg. A jelenséget viszonylag nehéz elkülöníteni a féloldali arc-klónustól, amely utóbbi a góccal kontralaterálisan mutatkozik (Benbadis és mtsai., 1996). A „4-es jel” során (a felső végtagok aszimmetrikus tónusos megfeszülése grand mal tónusos szakaszában) a nyújtott kéz a góccal ellentétes oldalon jelentkezik (Kotagal és mtsai, 2000). Fokálisan induló GTKR esetén az utolsó klónus körülbelül 85%-ban az epileptogén fókusszal ipsilateralisan jelenik meg (Loddenkemper, 2005). Fontos, hogy ismerjük az egyoldali motoros jelenségek pontos definícióját, hiszen csak így tudjuk biztonsággal azonosítani a lateralizációs jelet és ezen keresztül az epilepsziás fókusz lateralizációját (Chee és mtsai, 1993; Fogarasi és mtsai, 2006; Loddenkemper, 2005; Kotagal és mtsai, 1989; Leutmetzer és mtsai, 1998). A legismertebb féloldali neurológiai lateralizációs jel a postictalis hemiparesis (Todd-paresis) viszonylag ritka TLE esetében, de gyakori extratemporális (elsősorban frontális) epilepsziában. A manuális automatizmus a temporális eredetű rohamok vezető tünete. Amennyiben ez féloldali, a jelenséget több vizsgálatban találták megbízható lateralizációs jelnek az ipsilateralis epilepsziás fókuszra utalva. Különösen akkor megbízható, ha ellenoldali dystoniával kísért, illetve ha a bal kézben jelentkezik. Ez utóbbi esetben a fókusz igen nagy valószínűséggel a bal féltekében helyezkedik el (Janszky és mtsai, 2006). Újabban felismerték a féloldali manuális automatizmus olyan formáját, amely a kar proximális részének nagyobb kilengésű, köröző-keverő mozgásaival jár és dystoniával is társulhat: ez a roham által érintett oldallal ellentétes (Kelemen és

mtsai, 2007). Az ictalis nystagmus ritka jelenség, és elsősorban parieto-occipitalis rohamokban fordulnak elő. A nystagmus gyors komponense közel 100%-ban kontralaterális az epilepsziás fókuszhoz viszonyítva (Loddenkemper és mtsai, 2005, Fogarasi és mtsai, 2005c).

4.1.2. Elemi vegetatív jelenségek

A temporális lebenyből kiinduló rohamok során megfigyelt elemi vegetatív tünetek, mint a vizelési inger, köpés, hányinger és hányás a nem-domináns (jobb) agyféltekéből kiinduló rohamok sajátosságai. Az egészséges embereken végzett PET-vizsgálatok eredményei megerősítették, hogy ezek az elemi jelenségek minden valószínűség szerint a szubdomináns féltekei insula aktiválásának eredményei (Voss és mtsai, 1999; Loddenkemper és mtsai, 2005; Baumgartner és mtsai, 2000). A roham körüli szomjúságérzet és a következményes vízivás lateralizációs értéke nem egyértelmű (Szűcs és mtsai, 2007). A generalizált elsápadás, hidegrázás, libabőrérzés domináns (bal) féltekei lateralizációs jel (Fogarasi és mtsai, 2005b). Temporális lebenyi rohamok után rendszerint fokozódik a nazális szekréció (valószínűleg az amygdalába/frontoorbitális cortexbe terjedő epilepsziás izgalom hatására), emiatt gyakori, hogy a beteg a rohamot követően megtörli az orrát. Ha a beteg csak az egyik kezével törli meg az orrát, akkor az a kéz a rohamindító régióval azonos oldalon helyezkedik el. A posztiktálisan rendszerint féloldali orrtörés valószínűleg azért történik a góccal ipsilateralis kézzel, mert a másik kéz átmenetileg apraxiás a posztiktális szakban (Leutmezer és mtsai, 1998). A posztiktális ásítás az eddigi retrospektív tanulmány eredménye alapján szubdomináns féltekei lateralizációs jel (Kuba és mtsai., 2010).

4.2. Magasabb rendű kortikális funkciók lateralizációja

4.2.1. Beszéd

A pszichomotoros, másnéven komplex parciális roham (PMR) a temporális struktúrákból kiinduló jellemző epilepsziás rohamforma. Két jellemző vonása közül az egyik az automatikus cselekedetek, amelyek elsősorban kézmatatásban és szájmozgásokban – rágásban, csámcsogásban – nyilvánulnak meg. Ezeket hívjuk automatizmusoknak. Másik jellemző vonása a külvilággal szembeni kontaktuszavar, amelyet általában tudatzavarként értékelünk.

A beszéd féltekei lateralizációja miatt nem meglepő, ha a beteg a TLE roham alatt vagy után afáziás, ez domináns féltekei rohamra utal, bár időnként vannak ellentmondások, és nem-domináns féltekei rohamok esetén is előfordulhat afázia (Gabr és mtsai, 1989). Nem ennyire triviális viszont, hogy a PMR alatti beszűkült tudatállapotban jelentkező nyelvtanilag hibátlan beszéd nem-domináns féltekei rohamra utal (Yen és mtsai, 1996). Ennek egyik lehetséges interpretációja, hogy nem-domináns roham során funkcionálisan nem gátoltak a beszédcentrumok, de ez még nem magyarázza, hogy a beteg miért beszél a beszűkült tudatállapot során. Elképzelhető, hogy a roham alatti beszéd oka a jobb oldali amygdala aktivációja, amelynek direkt elektromos stimulációja alatt a vizsgált személy értelmes szavakat mond, akaratlanul (Driver és mtsai, 1965). Ez arra utal, hogy a roham alatti beszéd nem passzív folyamat (azaz nem pusztán a beszédközpontok funkcionális épsége miatt jön létre), hanem aktív jelenség, a jobb amygdala elektromos izgalma folytán.

A frontális lebenyből kiinduló rohamok igen gyakran járnak artikulálatlan hangadással. Iktális, nem beszéd jellegű vokalizáció szignifikánsan gyakrabban jelent meg bal oldali epilepsziás rohamok alatt, mint a jobb oldaliaknál. A hangadással járó rohamok során az epilepsziás fókusz rendszerint a Broca-mező közelében helyezkedett el (Janszky és mtsai, 2000b). Rohamot követő afázia több mint 90%-ban domináns féltekei rohamra utal (Gabr és mtsai, 1989; Chee és mtsai, 1993). Az afáziát azonban nagyon nehéz elkülöníteni a postictalis zavartságtól. Ez nemcsak azért fontos, hogy megállapítsuk a roham oldaliságát, hanem egyoldali rohamaktivitás esetén egyben a beszédlateralizáció meghatározásában is segít. Az

elkülönítés szempontjából elengedhetetlen a roham utáni megfelelő tesztelés az EEG szakasszisztensek által.

4.2.2. Tudat

A PMR-ok két jellemző vonása az automatizmus és a tudatzavar. Az automatizmusokat a klasszikus neurológia a tudatzavar következményeként értelmezte, mint regresszív állapotot, amely az öntudat elvesztését követően mintegy „felszabadul”. Mindazonáltal Ebner és munkatársai szisztematikus vizsgálatban azt találták, hogy a TLE-rohamok 5%-ában az automatizmus megjelenhet tudatzavar nélkül is (Ebner és mtsai, 1995), ami arra utal, hogy a két jelenség mechanizmusa eltérő. Tudatzavar nélküli automatizmusok majdnem mindig a nem-domináns temporális lebenyi rohamokban jelentkeznek (Ebner és mtsai, 1995). Ritkán ez a jelenség is mutathat hamis lateralizációt, csakúgy, mint minden lateralizációs jel az epilepsziás rohamok során (Janszky és mtsai, 2003). Bár a meiotemporális struktúrák stimulációjakor ki lehet váltani tudatzavarral kísért automatizmust, ezzel szemben mindkét oldali gyrus cinguli elülső részét stimulálva ki lehet váltani automatizmust megtartott tudattal is, és ezt reprodukálni is lehet (Janszky és mtsai, 2003). Mely szerint a temporális rohamok során a percepció és motoros beszédközpontok bevonása totális afáziát okozhat, amit tudatzavarként interpretálnak, és ez a magyarázata annak, hogy a tudatzavar nélküli automatizmus szinte mindig a nem-domináns (tehát roham alatt nem totális afáziás) agyféltekében jelentkezik. Az iktális tudatzavar kimutatása szempontjából is nagyon fontos a roham alatti, illetve a roham utáni tesztelés.

4.2.3. Pszichoszexuális funkciók

Egyes humán pszichoszexuális funkciók – mint például az orgazmus – tipikusan olyan jelenségek, amelyeket sem állatkísérleti módszerekkel, sem humán laboratóriumi körülmények között nem lehet adekvátan vizsgálni szubjektív, intim természetük miatt. Az epilepsziás rohamok nagyon ritkán orgazmusérzettel indulnak. Mivel ez nagyon ritka jelenség, ezért orgazmikus epilepsziás aurákról csak esetismertetések vannak.

Ezeknek az eseteknek az elemzése rávilágíthat az orgazmus neuroanatómiai alapjaira is, bár az egyedi esetek elemzéséből nem lehet messzemenő következtetéseket levonni. A szakirodalomban 1945 óta csak esetismertetések találhatók. Mind a kilenc ismertetett beteg, akik esetében az epilepsziás rohamok kiindulása egyértelműen meghatározható volt, jobb féltekei epilepsziában szenvedett. Hat beteg esetében temporomesialis, három esetben parasagittális-centrális epilepsziás fókusz volt igazolható (Janszky és mtsai, 2002). Egy későbbi vizsgálatban ugyan találtak olyan bal TLE-ben szenvedő betegeket is, akiknek orgazmikus aurájuk volt, mégis elmondható, hogy a jelenség több, mint 90%-ban jobb oldali TLE-re utal (Janszky és mtsai, 2004b). A jobb oldali féltekét tartjuk az „affektív” féltekének (Sackheim és mtsai, 1982; Bear és mtsai, 1983). Ez magyarázhatná az orgazmusérzés féltekei lateralizációját. Mindazonáltal a jobb oldali félteke aktivációja dysphoriával jár (Sackheim és mtsai, 1982; Bear és mtsai, 1983), következésképpen felmerül, hogy az orgazmusérzet jobb oldali lateralizációja specifikus jelenség, a jobb oldali amygdala és a jobb oldali parasagittális-centrális régió aktivációja miatt jön létre. A jobb féltekei dominancia összefügghet azzal a ténnyel, hogy a szexuális hormonok corticalis és subcorticalis szabályozása is jobb oldali predominanciát mutat (Gerendai és mtsai, 1978). Ismertek adatok arra vonatkozóan, hogy a roham alatti mosoly a nem domináns féltekére utal, bár ezt egyelőre csak gyermekek esetében sikerült kimutatni (Fogarasi és mtsai, 2005).

1. táblázat Roham alatti és utáni lateralizációs jelek

Ipszi- vagy kontralaterális cerebrális hemisphaeriumban zajló epilepsziás izgalomra utaló jelek

Féloldali szomatoszenzoros, vizuális aura	+++	NTLE	K
Fej verziója (erőltetett elfordulása)	+++	TLE, NTLE	K
Végtagi dystonia (bizarr kéztartás)	+++	TLE	K
Arcklónus vagy distalis végtagklónus	+++	TLE, NTLE	K
Egyoldali vagy aszimmetrikus végtagtónus	++	NTLE	K
Egyoldali szájzug-elferdülés	++	TLE, NTLE	K
4-es jel (nyújtott felső végtag grand mal tónusos szakasza során)	++	TLE, NTLE	K
Iktális nystagmus gyors komponense	+++	NTLE	K
Posztiktális hemiparesis	+++	TLE, NTLE	K
Posztiktális orrtörlés	++	TLE	I
Generalizált tónusos-klónusos roham utolsó klónusának oldala	++	TLE, NTLE	I
Egyoldali manuális automatizmus (bal kéz esetén)	++	TLE	I
Egyoldali pislogás	+	TLE	I

Rövidítések:

+: lateralizációs jelentősége kérdéses , ++: megbízható lateralizációs jel, +++: igen megbízható lateralizációs jel

D: domináns, **ND**: nem-domináns, **I**: ipszilaterális **K**: kontralaterális epileptogén fókuszra utaló jel

TLE: elsősorban temporális lebenyből kiinduló rohamokra igaz, **NTLE**: nem-temporális rohamokra igaz

1. táblázat Roham alatti és utáni lateralizációs jelek (folytatás)

Domináns vagy nem-domináns cerebrális hemisphaeriumban zajló epilepsziás izgalomra utaló jelek

Orgazmus-érzés a roham elején	++	TLE, NTLE	ND
Vegetatív jelenségek: hányás, köpés, vizelési inger	+	TLE	ND
Vegetatív bőrelenségek: elsápadás, libabőr-érzet, hidegrázás	++	TLE	D
Érthető beszéd	++	TLE	ND
Automatizmus tudati érintettség nélkül	+++	TLE	ND
Nem-beszéd jellegű vokalizáció	+	NTLE	D
Roham alatti vagy utáni afázia	+++	TLE	D

Rövidítések:

+: lateralizációs jelentősége kérdéses , ++: megbízható lateralizációs jel, +++: igen megbízható lateralizációs jel

D: domináns, **ND**: nem-domináns, **I**: ipsilaterális **K**: kontralaterális epileptogén fókuszra utaló jel

TLE: elsősorban temporális lebenyből kiinduló rohamokra igaz, **NTLE**: nem-temporális rohamokra igaz

5. Műtéti eljárások temporális lebeny epilepsziában

Randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei alapján bizonyítást nyert, hogy a TLE gyógyszeres és műtéti kezelését összehasonlítva, a szindróma műtéti kezelésének nagyobb a hatékonysága (Wiebe és mtsai., 2001, Engel és mtsai., 2012), mint a gyógyszeres kezelése önmagában. A temporális lebeny epilepszia klinikailag egy jól körülhatárolt szindróma, azonban etiológiáját és az epileptogén zóna lokalizációját tekintve a temporális lebenyen belül többféle szubtípusa különíthető el. Ennek megfelelően az elmúlt évtizedekben többféle sebészeti megoldás született (Al-Otaibi és mtsai., 2012). A különböző eljárások általában véve a behatolás módjában, a rezekció mértékében illetve mesialis/laterális kiterjesztésben különböznek (2. táblázat). A leggyakrabban végzett eljárás a standard ETLR, ennek során eltávolításra kerül hozzávetőleg 3-4 cm távolságban a temporális pólustól a domináns féltekében, és általában valamivel kiterjesztettebben a nem-domináns féltekében (4,5-5 cm is lehet) a középső és alsó temporális gyrus, a felső temporális gyrus poláris része laterálisan, valamint mediálisan a gyrus fusiformis, a gyrus parahippocampalis és az amygdala, hippocampus elülső két harmada. A szelektív eljárások során a cél minél nagyobb egészséges szövet megőrzése, illetve részben a neurokognitív komplikációk kivédése. Anteromedialis temporális lobektómia Spencer és munkatársai nevéhez fűződik (Spencer és mtsai, 1984) mely során a laterális temporális neocortex megőrzése mellett kerülnek eltávolításra a mesialis struktúrák (hippocampus, amygdala, gyrus parahippocampalis). Transzkortikális, illetve transssylvian szelektív amygdalo-hippocampektómia (szAH) esetében a behatolás lokalizációja eltérő, az előbbi esetén a gyrus temporális mediális (Niemeyer, 1958) vagy a gyrus temporális superior területén (Olivier, 2000), míg a transssylvian technika során a temporális neocortex megkímélt a behatolás során (Yasargil és mtsai, 1985), mindkettő esetében a parahippocampalis gyrus is egészében vagy részlegesen eltávolításra kerül.

A legelőször Hori és mtsai által alkalmazott szubtemporális szAH során a gyrus fusiformis eltávolításával, így minimalizálva a temporális lebeny retrakcióját, érték el a mezialis struktúrákat (Hori és mtsai., 1999). Később ennek számos módosítása történt a szubtemporális behatolás lokalizációját tekintve, a temporális neocortex megtartásával (Shimizu és mtsai, 1989; Park és mtsai, 1996; Robinson és

mtsai, 2000; Miyamoto és mtsai, 2004). Az elmúlt évtizedekben gyakran alkalmazott eljárás az electrocorticographia (ECoG)-alapú „tailored” temporális lobektómia, mely lehetőséget adhat az epileptogén lézió, illetve az epileptogén zóna precízebb behatárolására az intraoperatív vagy az extraoperatív szubdurális ECoG által (Pathak és Blume, 1997; Pilcher és mtsai, 1993; Tran és mtsai, 1995; Tran és mtsai, 1997). A posztoperatív rohamkimenetelre gyakorolt hatása nem egyértelmű a különböző etiológiájú TLE-k esetében (Daniel és mtsai, 2011; Tripathi és mtsai, 2010). Az apikális temporális lebeny rezekció (aTLR), egy a Bethel-i munkacsoport által alkalmazott eljárás, mely során a morfológiailag intakt hippocampus megtartása mellett az apikális pólus, benne a laterális cortex, a radiológiai igazolt lézió, az amygdala és az uncus, a gyrus parahippocampalis elülső része kerül eltávolításra (Gyimesi, 2009; Elsharkawy és mtsai, 2011). A rezektív beavatkozások mellett ismertek egyéb megoldások is, így a temporális diszkonnekció, mely mellett a posztoperatív jelentkező kognitív komplikációk csökkenése mellett jó eredményeket értek el nem-lézionális TLE-ben, Chabardes és munkatársai tanulmányában a betegek 85%-a volt rohammentes 2 évvel a műtét után (Chabardes és mtsai, 2008). Ehhez hasonló eredményeket értek el hippocampalis transzekció esetében is (Shimizu és mtsai, 2006, Shunaga és mtsai, 2011).

Ezidáig készült klinikai vizsgálatok közül csak néhány volt prospektív és randomizált. Emiatt kevés elsőszintű evidencia áll rendelkezésünkre arról, hogy TLE-ben mely rezektív sebészeti megoldással érhetjük el a legjobb kimenetelt mind a posztoperatív rohamkontroll, mind a neurokognitív funkciók tekintetében (Schramm, 2008, Wyler és mtsai, 1995, Lutz és mtsai, 2004, Hermann, 1999, Hadar és mtsai, 2001, Schramm és mtsai, 2011, Schramm és mtsai 2011b). Az ETLR után a leggyakrabban végzett eljárás a szAH. A két eljárást összehasonlító eddigi vizsgálatok egy részében a szelektívebb rezekciós stratégia esetén is hasonló posztoperatív rohamkimentelt találtak (ETLR versus szAH) (Arruda és mtsai, 1996; Pauli és mtsai, 1999; Hadar és mtsai, 2001; Clusmann és mtsai, 2002; Paglioli és mtsai, 2006; Tanriverdi és Olivier, 2007), ezzel szemben több tanulmány, illetve meta-analízis eredményei jobb posztoperatív rohamkimenetelt találtak az ETLR-n átesett betegek esetében (Clusmann és mtsai, 2004; Bate és mtsai, 2007), azaz szignifikánsan nagyobb valószínűséggel váltak rohammentessé ETLR-t követően (Schramm és mtsai 2011b, Josephson és mtsai, 2013). Wyler és munkatársainak

randomizált, prospektív tanulmányában ETLR esetén a meziális rezekció mértékét (parciális versus totális) figyelembe véve, a totális hippocampus rezekció esetén magasabb volt a posztoperatív rohammentesség aránya (38% versus 69%), a vizsgálat hiányossága azonban, hogy a rezekció valódi nagysága posztoperatív MR kontrollal nem volt alátámasztva (Wyler és mtsai, 1995). Schramm és munkatársai 3 epilepszia műtéti centrumot magába foglaló kontrollált, randomizált, prospektív vizsgálatában szAH, illetve ETLR alkalmazásától függetlenül a posztoperatív rohamkimenetel alakulását vizsgálták a mérsékeltebb (2,5 cm), illetve kiterjesztettebb (3,5 cm) meziális rezekció esetén (hippocampus és parahippocampalis gyrus), Wyler vizsgálatával ellentétben, nem találtak szignifikáns összefüggést a posztoperatív rohammentesség és a kiterjesztettebb meziális rezekció között (Schramm és mtsai, 2011).

Az eddigi eredmények alapján megfigyelhető egy tendencia, miszerint szelektív eljárás (leggyakrabban szAH) esetén jobb a neurokognitív posztoperatív kimenetel, azonban nincs teljesen egyértelmű konszenzus erről. Egyes vizsgálatokban diszkrét eltéréseket észleltek, míg ugyanakkor a globális memóriafunkcióban különbséget nem jeleztek a tesztek (Goldstein és Polkey, 1993). Paglioli és munkatársai vizsgálatában a verbális memória nagyobb arányú posztoperatív javulása volt megfigyelhető szAH mellett bal oldali HS-sal asszociált csoportban, annak ellenére, hogy összességében mindkét csoportban (szAH vs. ETLR) észlelhető volt posztoperatív romlás (30%-ban a szAH-on átesett betegek esetén is) (Paglioli és mtsai, 2006). Egy korábbi vizsgálatban ezzel szemben a szAH esetén nem volt posztoperatív romlás a verbális memóriát mérő tesztekben (Pauli és mtsai, 1999). A kétféle eljárás (TLR versus szAH) eltérő eredményt hozott, amennyiben a műtét oldaliságát is figyelembe vették, mely szerint jobb oldalon a szAH, míg bal oldalon az ETLR hozott jobb posztoperatív kimenetelt az inger-specifikus memóriafunkcióknak megfelelően (Helmstaedter és mtsai, 2008). Ugyanakkor Tanriverdi és munkatársai vizsgálatában bal oldali szAH mellett alacsonyabb szintű romlást mutattak ki a verbális memória esetében (Tanriverdi és Olivier, 2007). Ehhez hasonlóan Clusmann és munkatársai vizsgálatában bal oldali műtét során szAH (31%) esetében alacsonyabb százalékban jelentkezett posztoperatív hanyatlás a verbális memóriafunkciókban a TLR-hoz képest (43%) (Clusmann és mtsai., 2002). Mindemellett több vizsgálat nem talált különbséget a két

eljárás között a posztoperatív neurokognitív státuszra gyakorolt hatásban (Wolf és mtsai., 1993; Hader és mtsai., 2005).

Fontos leszögeznünk azonban, hogy az eddigi legtöbb tanulmány eredményei döntően HS-sal járó mesialis temporális lebeny epilepsziás betegpopulációra vonatkoznak. Az MR technika fejlődésével mára egyre nagyobb precizitással vagyunk képesek fokális abnormalitások detektálására az agyban, így a temporális lebenyen belül is. A radiológiailag is jól determinálható klasszikus HS-on túlmenően számos eltérő lokalizációjú epileptogén lézió azonosítható a temporális lebenyen belül TLE esetében, többek között az apikális régióban, morfológiailag intakt hippocampusok mellett. Ezen TLE altípusban felmerül a szelektívebb eljárások alkalmazása (a mesialis struktúrák, illetve a laterális neocortex megtartását vagy rezekciójuk kiterjesztését tekintve), melynek során az EZ eltávolításával megvalósítható az elsődleges cél, azaz a posztoperatív rohammentesség elérése, ezzel együtt minél nagyobb egészséges agyszövet és az általa reprezentált funkciók megtartása, illetve ezek posztoperatív hanyatlásának kivédése is. Elsharkawy és munkatársai vizsgálatában az apikális temporális régióban elhelyezkedő epileptogén lézió esetén vizsgálták a posztoperatív rohamkimenetelt aTLR alkalmazásakor. A vizsgálatba bevont betegeknél nemcsak morfológiailag intakt (preoperatív MR felvételek), de a neuropszichológiai vizsgálatok alapján funkcionálisan is ép hippocampusok voltak észlelhetőek. Eredményeik alapján a betegek több, mint 80%-a vált rohammentessé hosszútávon (Elsharkawy és mtsai., 2011). A posztoperatív neuropszichológiai vizsgálatok alapján, összehasonlítva az aTLR-t és ETLR-t, az aTLR csoportban a verbális memória esetében nem volt posztoperatív teljesítménycsökkenés (Horstmann és mtsai., 2009).

Mindezek alapján elmondható, hogy TLE-ben az esetek nagy részében, az arra alkalmas betegek esetében az első választandó eljárás az ETLR, mellyel kiváló posztoperatív rohamkimenetelt érhetünk el; míg válogatott betegpopulációban indokolt lehet a szelektívebb eljárások alkalmazása, melyekkel hasonlóan jó rohamkimenetel érhető el, emellett a neurokognitív funkciók posztoperatív alakulásában is előnyösebb lehetnek.

2. táblázat Sebészeti eljárások temporális lebeny epilepsziában.

Standard elülső temporális lebeny rezekció (standard ETLR)
ECoG-alapú „tailored” temporális lobektómia
Anteromediális temporális lebenyrezekció
Transzkortikális szelektív amygdalo-hippocampektómia (transzkortikális szAH)
Transsylvian szelektív amygdalo-hippocampektómia (transsylvian szAH)
Szubtemporális szelektív amygdalo-hippocampektómia (szubtemporális szAH)
Apikális temporális lebeny rezekció (aTLR)
Temporális lebeny diszkonnekciója
Hippocampális transzekció
Lezionektómia

6. Temporális lebeny epilepszia (TLE) műtétek prognosztikai faktorai

A műtét sikerét növeli, ha minél több, a posztoperatív rohamkimentelt befolyásoló faktort tudunk azonosítani TLE-ben és annak szubtípusaiban, a műtétre nézve általánosságban, ill. egy-egy adott sebészeti eljárás alkalmazására vonatkoztatva. Ezen prediktorok ismeretében tud dönteni az epilepsziasebészeti interdiszciplináris team, hogy egyáltalán történjen-e műtéti beavatkozás, de a prediktorok ismerete egy-egy TLE altípusra illetve műtéttípusra nézve segíthet a megfelelő műtéti technika megválasztásában is. Mivel a műtéttel kapcsolatos végső döntést a betegnek kell meghoznia epileptológus gondozóorvosával alaposan átbeszélve és abban a tudatban, hogy alaposan ismeri a műtét előnyeit és hátrányait, ezért ebben a döntésben óriási segítséget jelentenek a műtéti prognosztikai faktorok.

A rezektív epilepsziasebészeti eljárások sikerét az határozza meg, hogy milyen pontosan tudjuk behatárolni az EZ-t. Korábban is tárgyaltuk, hogy a preoperatív kivizsgálás során ebben számos diagnosztikai modalitás áll rendelkezésünkre. Ezek közül kiemelkedő jelentőségű az MR vizsgálat, melynek fejlődésével ma már számos morfológiai eltérést képesek vagyunk azonosítani, mely potenciális epileptogén léziót jelent. Számos korábbi tanulmány eredménye bizonyította, hogy az eltávolítható epileptogén lézió jelenléte szignifikánsan növeli a műtét sikerét (Cascino, 2008). Tellez-Zenteno és munkatársai meta-analízise alapján 2,5-szer magasabb az esély a műtét utáni rohammentességre amennyiben a preoperatív MR unilaterális léziót mutatott ki. Mindez igaz a temporális és az extratemporális rezektív műtéten átesett betegcsoportra egyaránt (Tellez-Zenteno és mstai, 2010). A tanulmányok nagyobb része a lezionális TLE műtéti prognózisát meghatározó prediktorokat vizsgálta. Több vizsgálat bizonyította, hogy az MR felvételeken azonosított unilaterális patológia (Armon és mtsai., 1996; Clusmann és mtsai., 2002; Tonini és mstai, 2004; Yun és mtsai., 2006), mely leggyakrabban HS (Berkovic és mtsai., 1995; Radhakrishnan és mtsai., 1998; McInthos és mtsai., 2001, Jeong és mtsai., 1999; Tonini és mstai, 2004, Spencer és mtsai., 2005, Jeong és mtsai., 2005; Cohen-Gadol és mtsai., 2006) kedvezőbb posztoperatív

rohamkimenetellel jár. Hasonlóan jó prognózist jelzett az MR-rel kimutatható neoplasma (Janszky és mtsai., 2006; Clusmann és mtsai., 2002, Tonini és mtsai., 2004). Gyakori és magas epileptogenicitású léziók a kortikális dysgenesisek. Egyes tanulmányok szerint rosszabb prognózist jeleznek még akkor is, ha a preoperatív MR felvételeken kimutathatók. A hosszútávú prognózis ezen léziók esetében még a rövidtávú eredményeknél is rosszabb, gyakori az átmeneti rohammentesség utáni relapszus (Clusmann és mtsai., 2002; Janszky és mtsai., 2006; Kelemen és mtsai., 2006; Elsharkawy és mtsai., 2009). A bilaterálisan kimutatható MR abnormalitás még az MR-negatív esetekhez képest is rosszabb műtéti prognózist jelenthet (Jeha és mtsai., 2006). Az MR mellett a funkcionális képalkotó vizsgálatok közül az FDG-PET-tel kimutatható unilaterális temporális hipometabolizmus ugyancsak kedvező prognózissal társul (Yun és mtsai., 2006).

Hennessy és munkatársai vizsgálatában az operált temporális lebenyek megfelelő interiktális epilepsziás potenciálok kedvezőbb posztoperatív rohamkimenetelt jeleztek, bár ezen vizsgálat a rutinszerűen alkalmazott MR vizsgálatok érája előtt készült, így a multivariáns analízisben a preoperatív MR eredmények nem szerepeltek (Hennessy és mtsai., 2001). Az iktális és interiktális EEG eltérések vizsgálata jelenleg is alappillére a preoperatív kivizsgálásnak, jelentőségük az MR képalkotás fejlődése és rutinszerű alkalmazása ellenére ma sem csökkent. Ezt jelzi, hogy az MR érában született tanulmányok is hasonlóan jó prognosztikai faktorként azonosították a lokalizált - azaz az MR-en kimutatható lézióval vagy a rohamindulási zónával konkordáns - interiktális epileptiform potenciálokat (IEP) (Armon és mtsai., 1996; Radhakrishnan és mtsai., 1998; Schulz és mtsai., 2000; Tonini és mtsai., 2004). Ugyanez igaz az operálandó területnek megfelelő lokalizált iktális rohammintákra is (Yun és mtsai., 2006). Kendl és munkatársai TLE betegeket vizsgáltak, akiknél HS volt kimutatható (TLE-HS szindróma). Ezen betegeknél az abszolút spike/tüske frekvencia - függetlenül a térbeli eloszlásától - erős prognosztikai faktora volt a műtéti kimenetelnek (Kendl és mtsai., 2008). Ezzel szemben a preoperatív bilaterális IEP-ok rosszabb prognózist jelentenek, hasonlóan az iktális kontralaterális propagációhoz (Kelemen és mtsai., 2006). A preoperatív invazív elektrofiziológiai monitorozást néhány esetben (Jeha és mtsai., 2006; Tonini és mtsai., 2004) negatív prognosztikai faktorként írták le. Ez az eredmény „műterméknek” tűnik (eleve nem is biológiai faktor), hiszen a beavatkozás

azon betegeknél történik, akiknél eleve diszkrepancia áll fenn az elektroklínikai adatokban: azaz az EZ behatárolása nem egyértelmű, ami önmagában rosszabb műtéti kimenetelt jelent.

Egyes tanulmányok szerint a hosszabb betegségstartam rosszabb prognózissal jár (Jeong és mtsai., 1999; Wieser és mtsai., 2003; Jeong és mtsai., 2005; Janszky és mtsai., 2005; Cohen-Gadol és mtsai., 2006), míg mások nem találtak ilyen irányú összefüggést (Blume és mtsai., 1994; Kilpatrick és mtsai., 1999; Radhakrishnan és mtsai., 1998). Az egymásnak ellentmondó eredményeket részben feloldani látszik, hogy több tanulmányban, ahol a prediktorokat hosszabb távon is vizsgálták, a hosszabb betegségstartam nem a rövidtávú, hanem a hosszabbtávú (5 éves) kimenetellel mutatott összefüggést (Yoon és mtsai., 2003; Janszky és mtsai., 2005).

Egyes szerzők szerint lázgörcs, különösen a komplikált lázgörcs előfordulása TLE-ben kedvezőbb műtéti prognózist jelent (Abou-Khalil és mtsai., 1993; Janszky és mtsai., 2003; Tonini és mtsai., 2004), míg más tanulmányokban ez nem volt kimutatható (Radhakrishnan és mtsai., 1998; Janszky és mtsai., 2005). A GTKR-okat gyakran negatív prediktorként említik (Jeong és mtsai., 2005; Hennessy és mtsai., 2001; Berg és mtsai., 1998; Spencer és mtsai., 2005; Janszky és mtsai., 2005; Jeha és mtsai., 2006). Ennek hátterében egy kiterjedtebb epileptogén área valószínűsíthető, szemben azon betegekkal, akiknél csak fokális rosszullétek vannak jelen, másodlagos generalizáció nélkül (Clusmann és mtsai., 2004; Berg és mtsai., 1998). Az alacsonyabb preoperatív rohamfrekvencia (Aull-Watschinger és mtsai., 2008) is jobb prognózist jelezhet. Az iktális klinikai lateralizációs jelek gyakran nem szerepeltek a korai, prediktorokat vizsgáló tanulmányokban. A video-EEG monitorozás rutinszerű alkalmazása lehetővé tette, hogy az évek során összegyűlt eredményeket statisztikailag is elemezzük. Így az ezredforduló körül lehetővé vált a roham-videó felvételen látható jelek prognosztikai faktorainak meghatározása. Ennek köszönhetően például az iktális dystonia megjelenése, feltehetően a frontális régióba vagy a basalis ganglionokba való terjedéssel, kedvezőtlenebb prognózist jelez (Janszky és mtsai., 2005).

Cohen-Gadol és munkatársai tanulmányában a férfi nem negatív prognosztikai tényezőnek bizonyult (Cohen-Gadol és mtsai., 2006). A neuropszichológiai vizsgálatok preoperatív eredményei és a műtéti prognózis kapcsolata nem teljesen konzisztens, de több tanulmányban az epileptogén fókusszal

ipsilaterálisan megjelenő memória deficit jobb műtési kimenetelt jelez (Clusmann és mtsai., 2002; Clusmann és mtsai., 2004). Kevés tanulmány készült ezidáig a mentális retardáció, illetve az IQ és a műtési prognózis kapcsolatának témájában. Az eddigi eredmények alapján az alacsonyabb IQ rosszabb műtési prognózist jelez (Malmgren és mtsai., 2007; Clusmann és mtsai., 2004) (3. táblázat).

3.táblázat. A TLE műtétek prognosztikai faktorai. (HS: hippocampus szklerózis; IEP: inetriktális epileptiform potenciálok; GTKR: generalizált tónusos-klónusos roszullét; FDG-PET: 18-fluor-dezoxi-glükóz pozitronemissziós tomográfia , IQ: intelligenciahányados)

	pozitív prognosztikai faktorok	negatív prognosztikai faktorok
unilaterális MR lézió	+++	
HS	+++	
neoplasma	+++	
FDG-PET unilaterális temporális hipometabolizmus	+++	
konkordáns IEP	+++	
konkordáns, lokalizált, iktális rohamminta	+++	
lázgörcs/komplikált lázgörcs	++	
alacsony peroperatív rohamfrekvencia	++	
klinikai lateralizációs jel/iktális dystónia	+++	
preoperatív, ispileterális memóriadeficit	++	
bilaterális MR lézió		+++
MR negativitás		++
kortikális dysgenesis az MR alapján		++
preoperatív magas abszolút IEP frekvencia		+++
bilaterális IEP		++
iktális kontralaterális propagáció		+++
hosszú betegség tartam		+
GTKR		++
férfi nem		+
alacsony IQ		++

7. Célkitűzések

A dolgozatban három, a műtét előtti kivizsgálás hatékonyságát javító, illetve a műtetre kerülő betegek kiválasztásánál fontos kérdés megválaszolását tűztük ki célként:

1. Iktális vokalizáció lateralizációs értékének meghatározása temporális lebeny epilepszia műtét előtti kivizsgálása során.
2. Preoperatív prognosztikai faktorok vizsgálata a temporális lebeny epilepszia amygdaláris altípusában.
3. R2* relaxometria felhasználása az EZ meghatározásában a temporális lebeny epilepszia műtét előtti kivizsgálása során.

7.1. Iktális vokalizáció előfordulási gyakoriságának és lateralizációs értékének meghatározása temporális lebeny epilepsziában

Az iktális vokalizáció előfordulását és lateralizációs értékét korábban vizsgálták frontális lebeny epilepsziás betegekben, epilepszasebészeti kivizsgálás során készült video-EEG rohamfelvételek elemzése során (Janszky és mtsai, 2000). Eredményeik szerint roham alatti tiszta vokalizáció sokkal gyakrabban fordul elő bal oldali frontális lebeny epilepsziában a jobb oldalhoz képest.

A nemzetközi irodalomban egy tanulmány vizsgálta az iktális vokalizáció lateralizációs értékét TLE-ban (Gabr és mtsai., 1989), mely szerint gyakrabban jelent meg domináns fókusszal rendelkező betegekben, mint nem-domináns TLE-ben (62% vs. 37%). Ez az eredmény azonban statisztikailag nem volt szignifikáns, valószínűleg azért, mert a vizsgálatba bevont betegek száma alacsony (n=35) volt (Gabr és mtsai, 1989).

7.1.1. Módszerek

A pécsi és a bielefeldi epilepszia centrumokban epilepsziassebészeti kivizsgáláson átesett, összesen 184 beteg video-EEG felvételeit értékeltük. A vizsgálatba csak olyan betegek kerültek be, akiknek videóval rögzített PMR-a volt, és akiknél a monitorozást követően epilepsziassebészeti beavatkozásra került sor. A betegeknél a műtét előtti kivizsgálás keretében tartós video-EEG monitorozás történt, átlagosan 2-10 napig, melynek során iktális video-EEG felvétel készült a rohamokról. A roham során a betegek asszisztensek által történő tesztelése egységes protokoll alapján történt. A vizsgálatba történő bevonás kritériumai a következők voltak:

- (1) 16 év feletti életkor
- (2) farmakoterápiarezisztens TLE PMR-okkal
- (3) egyoldali temporális epileptogén lézió

- (4) tartós video-EEG monitorozás iktális video-EEG felvétellel
- (5) preoperatív koponya MR vizsgálat
- (6) sikeres epilepsziaműtét 1996 – 2005 között (>1 év posztoperatív rohammentesség)

A bevásztási kritériumoknak 97 beteg (ebből 49 nő; átlagéletkor $33,2 \pm 11$ év; átlagéletkor az epilepszia kezdetekor 12,8 év) felelt meg. Ezen betegek audio-vizuális rohamfelvételét elemeztük újra. 78 beteg meziális, míg 19 laterális TLE-ben szenvedett. Az epileptogén fókusz lokalizációját a sebészi úton eltávolított temporális lebenyi lézió elhelyezkedéséből határoztuk meg. 57 betegnél a beszéddominancia meghatározása szükségesnek bizonyult: 46 esetben Wada-teszt, 11 betegnél pedig funkcionális MR vizsgálat történt.

A 97 betegnél 44 esetben bal, 53 esetben jobb oldali műtét történt. A rohamfelvételek újraértékeléséhez valamennyi betegnél 1-3 egymást követően rögzített video-felvételt választottunk ki. Kizárólag PMR-okat elemeztünk. Ha egy páciensnek háromnál több felvétele volt, akkor csak az első hármat értékeltük újra. Összesen 223 rohamot elemeztünk.

A tiszta iktális vokalizációt (TIV) egy korábbi tanulmány szerint definiáltuk (Janszky és mtsai 2000b). Eszerint egy hangadás akkor definiálható TIV-ként, ha nyilvánvalóan iktális jelenség, nincs beszéd jellege, nem társul hozzá apnoe, GTKR vagy klónusos roham. Elemeztük a TIV előfordulását és kapcsolatát az epilepsziás fókusz helyével, illetve egyéb klinikai paraméterekkel.

A kategorikus változók statisztikai elemzésére Khi-négyzetet és Fischer-próbákat használtunk. A folyamatos változó esetében Mann-Whitney-tesztet végeztünk. Multivariáns elemzéshez logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk. A $p < 0,05$ valószínűségi értékeket tekintettük szignifikánsnak.

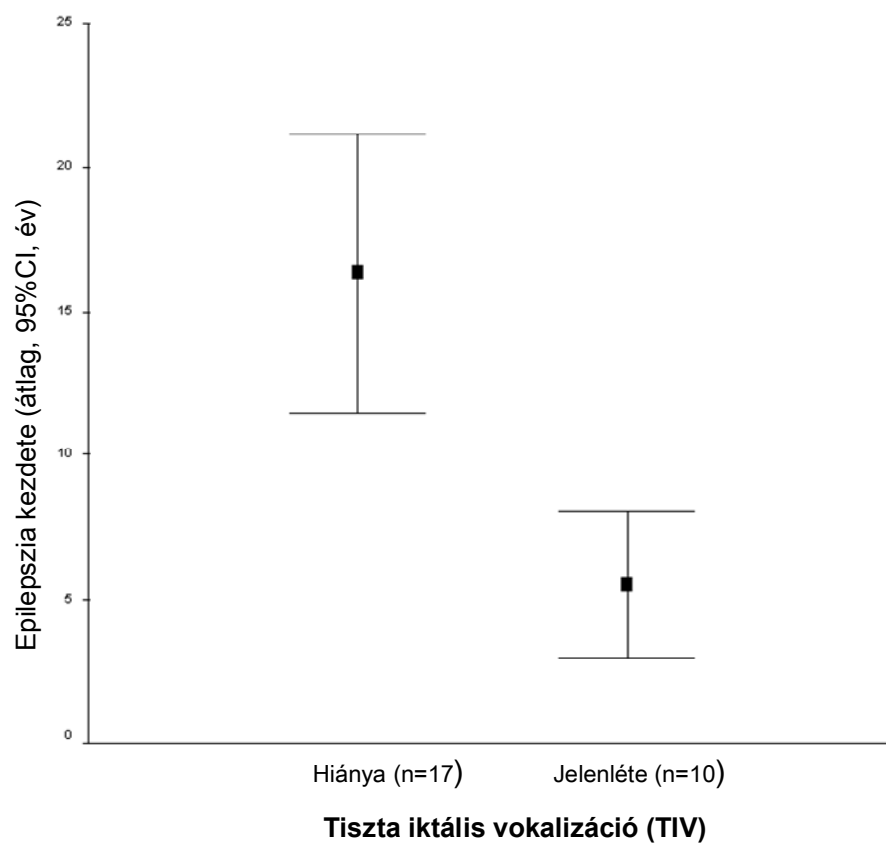
7.1.2. Eredmények

A 97 TLE betegből 22-ben (23%), míg az összes megtekintett roham 18%-ában fordult elő TIV. TIV 37%-ban bal oldali, míg 11%-ban jobb oldali TLE-ben

jelentkezett ($p<0,01$). Ami a rohamokat illeti, TIV 28%-ban bal oldali, 10%-ban jobb oldali rohamokban mutatkozott ($p<0,001$). Nem, életkor és laterális/meziális TLE vonatkozásban nem volt különbség a TIV előfordulását illetően. Az epilepszia életkori kezdete összefüggést mutatott a TIV jelenséggel. A TIV elsősorban azoknál jelentkezett, akiknél az epilepszia gyermekkorban (átlagosan $8,7\pm6$ éves korban) kezdődött, szemben a nem-TIV betegekkel, ahol a betegség kezdete átlagban $14,0\pm9$ év volt ($p<0,05$). Mivel az életkori kezdet összefüggést mutatott a TIV jelenséggel, ezért megvizsgáltuk, hogy vajon mindez nem azért van-e így, mert a TIV esetleg korai életkorban keletkező lézióknál jelentkezik. TIV a HS betegek 24%-ában, a nem-HS betegek 20%-ában fordult elő ($p=0,58$). A két betegcsoport között nem volt különbség a dysgenetikus etiológia tekintetében sem.

Posztiktális afázia esetén a betegek 36%-ában volt TIV, míg azoknál, akiknél roham utáni afázia nem jelentkezett, TIV csak 19%-ban fordult elő ($p<0,05$). 59 beteg esetében, akiknek a beszéd dominanciáját meghatároztuk, domináns TLE-ben 37%-ban, nem-domináns TLE-ben 14%-ban jelentkezett TIV ($p<0,05$). Ami a rohamokat illeti, TIV 30%-ban domináns, 9%-ban nem-domináns oldali rohamokban fordult elő ($p<0,01$).

Logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk, annak eldöntésére, vajon a három vizsgált változó egymástól függetlenül mutat-e szignifikáns összefüggést a TIV-vel (beszéddominancia, posztiktális afázia, epilepszia életkori kezdet). Ez alapján mind a féltekei dominancia ($p=0,05$), mind az epilepszia életkori kezdete ($p<0,05$) egymástól függetlenül mutat szignifikáns összefüggést, a posztiktális afázia azonban nem. Azért, hogy kizárjuk a féltekei dominanciát, mint a fő zavaró tényezőt az epilepszia életkori kezdete és a TIV közötti kapcsolat vizsgálatában, a továbbiakban csak a domináns TLE-ben szenvedő betegeket vettük figyelembe. Náluk, ha TIV jelentkezett, az epilepszia kezdete átlagosan $5,5\pm3,6$ év volt, míg TIV nélküli esetekben a betegségkezdet átlagosan $16,4\pm9,4$ év volt ($p<0,01$) (1. ábra).



1. ábra Tiszta iktális vokalizáció és az epilepszia kezdete

TIV és nem-TIV betegek közötti különbség a betegségkezdet tekintetében, domináns TLE-ben: TIV betegnél gyermek-, míg nem-TIV betegeknél serdülőkorban kezdődött az epilepszia.

TIV: tiszta iktális vokalizáció, **CI:** konfidencia intervallum, **TLE:** temporális lebeny epilepszia

7.1.3. Eredmények összegzése és értelmezése

- A TIV gyakori jelenség, minden negyedik TLE-s beteget érint.
- A TIV gyakrabban társul bal oldali (domináns) TLE-vel.
- A TIV elsősorban a gyermekkori kezdetű TLE-ben jelenik meg.

Egy korábbi tanulmány szerint TLE-ben a roham alatti hangadás gyakorisága 48,5% volt (Gabr és mtsai, 1989). Ez a gyakoriság nagyobb, mint a jelen tanulmányunkban tapasztalt 23% (betegekre nézve), illetve 18% (rohamokra nézve). Az eltérés valószínűleg a TIV definíciójára használt szigorú kritériumainkkal magyarázható.

Jelen tanulmányunkban azt találtuk, hogy TIV elsősorban a domináns (bal) oldali TLE-ben jelentkezik. Két, ezzel kapcsolatos tanulmány jelent meg korábban: Gabr és munkatársai vizsgálatában TLE betegeknél domináns fókusz esetén az iktális vokalizáció gyakoribb volt, mint ha a fókusz a nem-domináns lebenyben helyezkedik el (62% vs. 37%), mely tendencia nem volt statisztikailag szignifikáns. A szignifikancia hiánya azonban lehetett a betegek alacsony száma miatt is (összesen 35 beteget vizsgáltak). A szerzők egyenesen azt a következtetést vonták le, hogy az iktális vokalizáció nem függ össze az agyi lateralizációval, holott a bal/jobbsidei TLE arány iktális vokalizációra nézve a Gabr-féle tanulmányban és a mi vizsgálatunkban is megközelítőleg azonos volt, különbség csak az esetszámban volt (Gabr és mtsai., 1989). Bartolomei és munkatársai 3 TLE beteg iktális „mormogásáról” számoltak be, közülük 2 bal oldali, 1 jobb oldali TLE-ben szenvedett (Bartolomei és mtsai., 2002).

Kapcsolatot találtunk a TIV előfordulása és az epilepszia korai kezdete között TLE-ben (1. ábra). Egy korábbi vizsgálatban kimutatták, hogy a TLE-t fel lehet osztani az életkori kezdet alapján. A betegségkezdet életkori eloszlása alapján létezik gyermekkori (előfordulási csúcs: 5,5 év), serdülőkori (előfordulási csúcs: 15 év) és fiatalkori (előfordulási csúcs: 27 év) kezdetű TLE (Janszky és mtsai, 2004). A gyermekkori és serdülőkori kezdetű TLE klinikai szempontból is különbözik (Janszky és mtsai, 2004; Villeneuve és munkatársai 2005). Jelen tanulmányunk egy további érv mellett, hogy különböző TLE altípusok különíthetők el az életkori kezdet alapján.

Több vizsgálat is utal arra, hogy nem-beszéd jellegű hangadás emberben bal féltekei jelenség. A csecsemők gügyögése is a bal féltekéhez kötött (Holowka és Petitto, 2002). Elektromos stimulációval a bal supplementer motoros areából (SMA) gyakrabban lehet vokalizációt kiváltani, mint a jobb oldaliból (Fried és mtsai, 1991). A hangadás lateralizációja nem kizárólagos humán jelenség: gerinceseknél általánosságban a vokalizáció bal féltekéhez kötött (Walker, 1980; Bauer, 1993). Embernél és majmoknál négy kérgi területről lehet vokalizációt kiváltani elektromos stimulációval. Ezek a Broca régió, a SMA, az anterior cinguláris gyrus és a mediofrontális cortex (Penfield és mtsai, 1952; Erickson és Woolsey, 1951; Kirzinger és mtsai, 1982). Frontális lebenyi epilepszia vizsgálatokban a TIV létrejöttét az epilepsziás izgalom Broca areába vagy a supplementer motoros area felé való terjedésével magyarázták (Janszky és mtsai 2000b). TLE esetében nem tudjuk megmagyarázni a TIV keletkezésének pontos mechanizmusát, mert ismereteink szerint nincs olyan struktúra a temporális lebenyen belül, mely vokalizációt produkálna. Egyik lehetséges magyarázat, hogy a TIV az elektromos izgalomnak a temporális régiókból a Broca mezőre való terjedés eredménye a fennálló funkcionális összeköttetéseken (pl. fasciculus arcuatuson) keresztül. Bartolomei és mtsai (2002) iktális mormogás anatómiai és elektroklinikai összefüggéseit vizsgálták 3 TLE beteg rohama kapcsán. Intracerebrális elektródák segítségével kimutatták, hogy az epilepsziás roham alatti mormogás a rohamtevékenységnek a felső temporális és onnan az alsó frontális gyrusba terjedésével állhat kapcsolatban. Jelen tanulmányunkban nem találtunk összefüggést a TIV és a periiktális afázia, illetve a TIV és meziális versus laterális TLE között, mely ellentmond annak a teóriának, miszerint a TIV a roham a temporolaterális régió vagy az alsó frontális gyrusra történő propagációjának következménye. Szintén elképzelhető, hogy a TIV hátterében a temporális gócból kiinduló epilepsziás izgalom extratemporális limbikus struktúrákba, például az anterior cinguláris cortexbe történő terjedése állhat. Ez a régió gyakran aktiválódik a TLE rohamok során (Talairach és Bancaud, 1973) és ingerlése majmokban vokalizációt vált ki (Kirzinger és Jürgens, 1982).

7.2. Preoperatív műtéti prognosztikai faktorok vizsgálata amygdaláris epilepsziában

A TLE műtéti kimenetelt jelző, preoperatív prognosztikai faktorokat vizsgáló számos korábbi tanulmány legnagyobb része TLE-HS-re irányult (ezek részletes áttekintését a Bevezetés 5. fejezetében tárgyaljuk). Ezidáig nem készült ilyen irányú vizsgálat amygdaláris epilepsziás csoportban (azaz amikor a meziális struktúrák közül a hippocampus sem morfológiailag, sem funkcionálisan nem érintett), és szintén nem történt vizsgálat a hippocampust megkímélő aTLR-ban, mely az amygdaláris epilepszia standard műtéti eljárása az epilepszia műtéti centrumokban.

7.2.1. Módszerek

A vizsgálatba bevont betegek részletes preoperatív epilepsziasebészeti kivizsgáláson estek át, mely minden esetben tartalmazta a preoperatív koponya MR-t, tartós video-EEG monitorozást, részletes neuropszichológiai vizsgálatot és a részletes auto- és heteroanemnézist.

A farmakoterápiarezisztens TLE betegek közül a vizsgálatba történő bevonás kritériumai a következők voltak:

- (1) farmakoterápiarezisztens TLE
- (2) tartós video-EEG monitorozás
- (3) preoperatív koponya MR
- (4) egyoldali amygdaláris lézió hippocampalis eltérés nélkül a preoperatív koponya MR-en
- (5) aTLR történt a hippocampus megőrzése mellett 2001 – 2007 között
- (6) kétéves posztoperatív utánkövetés a rohamkimenetelt tekintve

Az MR felvételek minden beteg esetében ugyanazon 1.5 T-s scanneren történtek. A felvétel során T1 súlyozott 3D, proton denzitású, FLAIR illetve T2

súlyozott képek készültek. Az MR felvételeket a vizsgálatunk során újraelemeztük a következő szempontok szerint:

- (1) amygdaláris lézió jelenléte
- (2) hippocampális eltérés hiánya
- (3) MR alapján az amygdaláris lézió kategorizálása

Tartós video-EEG monitorozás során minden órában két percben rögzített felvételek alapján vizsgáltuk a betegek interiktális EEG felvételeit. Ez alapján az IEP (spike/tüske vagy meredek hullám) előfordulási gyakoriságát meg tudtuk határozni. Egy korábbi tanulmányt (Kendl és mtsai., 2008) követve, több mint 60 IEP/óra esetén **magas**, kevesebb, mint 60 IEP/óra esetén **alacsony** IEP frekvenciáról beszélünk. Vizsgáltuk az IEP-ok eloszlását is. 15 beteg esetében sphenoidális elektródákat is használtak. A következő klinikai adatokat vizsgáltuk, mint lehetséges preoperatív prediktorokat:

- (1) életkor a műtétkor
- (2) nem
- (3) betegségstartam
- (4) az epilepszia életkori kezdete
- (5) GTKR
- (6) rohamfrekvencia
- (7) epilepsziabetegség a családban
- (8) unilaterális IEP
- (9) bilaterális IEP
- (10) epilepszia rizikófaktorok az anamnézisben
- (11) abszolút IEP frekvencia
- (12) amygdaláris lézió típusa a preoperatív koponya MR alapján
- (13) amygdaláris lézió kiterjedése a preoperatív koponya MR-en

Minden beválasztott beteg esetében aTLR történt (Elsharkawy és mtsai., 2010) (ennek részleteit a Bevezetés 4. fejezetében tárgyaljuk részletesen). Ehelyütt kiemeljük, hogy a műtét során a hippocampus megtartása mellett, eltávolításra kerül a parahippocampális gyrus elülső része, az uncus, a temporális pólus és az amygdala.

A tanulmányban a kétéves rohamkimenetel prognózisát meghatározó preoperatív faktorokat kerestük. A neuropszichológiai és pszichiátriai kimenetel jelen vizsgálatnak nem volt része.

7.2.2. Eredmények

A beválasztási kritériumoknak 42 beteg felelt meg (18 nő, 24 férfi), az átlagos életkor $31,4 \pm 11$ év volt, az epilepsziabetegség életkori kezdete 1 és 56 év között, a betegségstartam 1 és 26 év között volt. PMR valamennyi betegnél jelentkezett, míg 32 beteg esetében GTKR is jelen volt. Epilepszia rizikófaktorokat tekintve: 6 beteg esetében volt epilepsziabetegség az első-fokú rokonok között, 4 esetben perinatális asphyxia, 1 betegnél meningo-encephalitis, további 3 beteg súlyos koponyatraumát szenvedett még az epilepsziabetegség kezdete előtt. Az elektrofiziológiai adatok tekintetében a 42 betegből csupán 4 beteg esetében volt bilaterális IEP, a többi betegnél kizárólag unilaterális IEP-ok jelentkeztek az operált temporális lebeny felett. Az interiktális EEG felvételek elemzése alapján 9 betegnél volt magas (> 60 IEP/óra), míg 33 beteg esetében alacsony (< 60 IEP/óra) a spike frekvencia. Az preoperatív MR képeken való megjelenése alapján az amygdaláris léziót 19 esetben neoplaszmának, 5 betegnél cavernomának, 4 beteg esetében dysgenesisnek véleményezte a neuroradiológus, a fennmaradó 14 esetben nem volt kategorizálható az MR eltérés. Minden esetben aTLR történt, 20 esetben jobb, 22 esetben bal oldalon. A 42 beteg 71%-a volt rohammentes a kétéves utánkövetés eredménye alapján. A betegek adatait, valamint két évvel az operáció után a rohammentes illetve nem rohammentes betegek összehasonlítását a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: a vizsgált betegek klinikai adatait, valamint két évvel az operáció után a rohammentes illetve nem rohammentes betegcsoport összehasonlítását tartalmazza. (SD: standard deviáció; N: elemszám; IEP: inetriktális epileptiform potenciálok; GTKR: generalizált tónusos-klónusos roszullét).

	átlag (SD) a rohammentes betegekben 2 évvel az operáció után	átlag (SD) a <u>nem</u> rohammentes betegekben 2 évvel az operáció után	szignifikancia szint*
	N=30	N=12	
életkor (évek)	31.4 (11)	31.3 (12)	NS
Epilepszia betegségstartam (évek)	11.1 (8)	10.3 (7)	NS
	N (%) a rohammentes betegekben	N (%) a <u>nem</u> rohammentes betegekben	szignifikancia szint*
Férfi	6 (50)	18 (60)	NS
>1 roham/ hét	13 (43)	8 (67)	NS
GTKR	22 (73)	10 (83)	NS
Perinatális asphyxia/komplikáció	4 (13)	0 (0)	NS
pozitív familiáris anamnézis epilepsziabetegségre	3 (10)	3 (25)	p=0.027
Fejtrauma	2 (7)	1 (8)	NS
nem kategorizálható lézió az MR-en	8 (26)	6 (30)	NS
tumoros etiológia az MR-n	16 (53)	3 (25)	p=0.027
amygdaláris lézió kiterjedése az MR-en	8 (26)	3 (25)	NS
Bilaterális IEP	3 (10)	1 (8)	NS
alacsony IEP frekvencia (<60/óra)	26 (86)	7 (58)	p=0.013

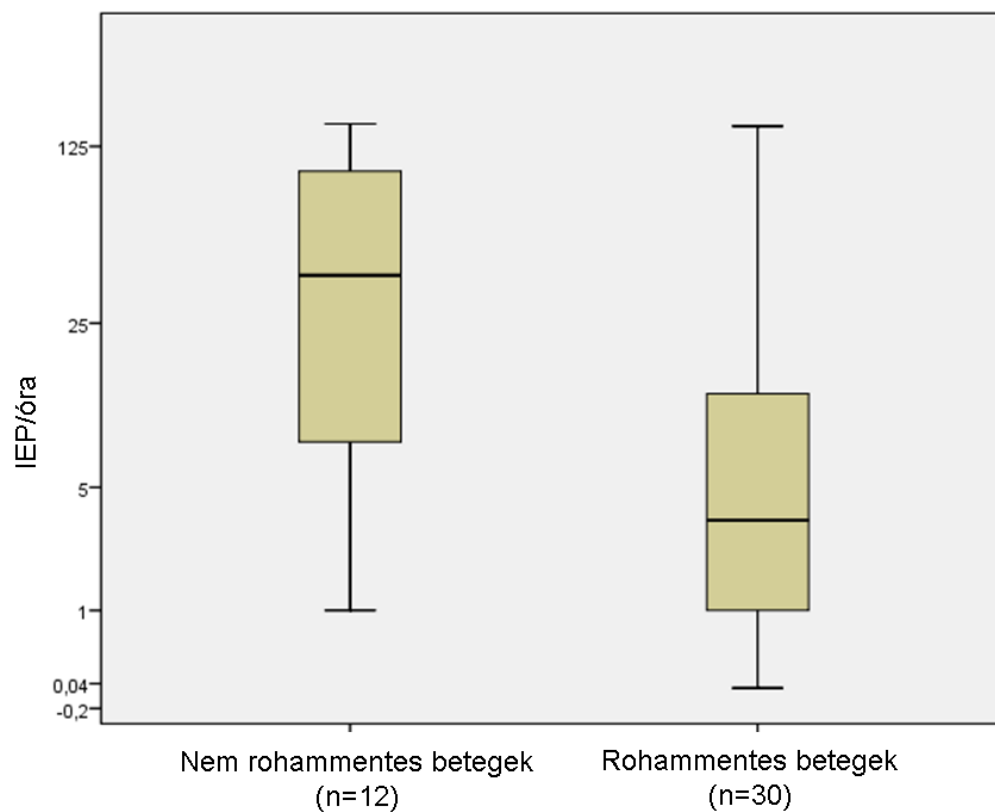
A szövettani vizsgálat 18 esetben neoplazmát (9 ganglioma, 7 DNET, 2 astrocytoma), 9 kortikális dysgenesist (3 polymicrogyria, 6 fokális kortikális dysplasia), 3 esetben cavernomát, 1 betegnél postencephalitises gliosist, 6 esetben nem-specifikus gliosist igazolt, míg 5 esetben szövettani eltérést nem lehetett kimutatni.

Azokban az esetekben, ahol az MR képek alapján az etiológia nem volt kategorizálható, 1 esetben volt DNET, 2 dysgenesis, 6 nem-specifikus gliosis és 5 betegnél nem volt kimutatható szövettani patológia.

A preoperatíván meghatározott változók prognosztikai jelentőségét a rohamkimenetelt tekintve multivariáns elemzéssel, logisztikus regresszió analízist alkalmazva vizsgáltuk. A $p < 0,05$ valószínűségi értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Ez alapján az alábbi változók bizonyultak független prediktív faktornak a sikeres műtét tekintetében:

- (1) az alacsony IEP frekvencia ($p=0.013$, az esélyhányados [OR] a rohammentességet tekintve $OR= 25$, 95% CI: 1.92-250)
- (2) a tumoros etiológia ($p = 0.027$, $OR=14.2$, 95% CI:1.35-142),
- (3) a negatív familiáris anamnézis ($p=0.027$, $OR=22.9$, 95% CI:1.43-369)

Az alacsony IEP frekvenciájú csoportban a betegek 79%-a, míg a magas IEP frekvenciájú csoportban 44%-a vált rohammentessé a műtétet követően. A rohammentes és nem-rohammentes csoport közötti különbség az IEP frekvencia tekintetében akkor is szignifikáns, ha az IEP-t folyamatos változónak tekintjük (2. ábra). A 5. táblázatban tüntettük fel a magas IEP frekvenciájú betegek klinikai jellemzőit.



2. ábra A műtéti kimenetel és a spike frekvencia közötti összefüggés.

A rohammentes vs. nem-rohammentes csoport közötti különbség az IEP frekvencia tekintetében akkor is szignifikáns, ha az IEP-t folyamatos változónak tekintjük (Mann-Whitney teszt, $p = 0,034$): a magasabb IEP frekvencia rosszabb műtéti kimenetellel járt.

Az Y tengely logaritmikusan skálázott.

IEP: interiktális epileptiform potenciálok.

5. táblázat. A magas IEP frekvenciájú betegek klinikai jellemzői (SD: standard deviáció; N: elemszám;GTKR: generalizált tónusos-klónusos roszullét; IEP: interiktális epileptiform potenciál).

	átlag (SD) a rohammentes betegekben 2 évvel az operáció után	átlag (SD) a <u>nem</u> rohammentes betegekben 2 évvel az operáció után
	N=4	N=5
életkor (évek)	30.2 (8)	27.6 (16)
Epilepszia betegségstartam (évek)	6.8 (6)	9.6 (7)
	rohammentes betegek	<u>nem</u> rohammentes betegek
Férfi	1	3
>1 roham/hét	2	4
GTKR	1	3
Perinatális asphyxia/ komplikáció	0	0
pozitív familiáris anamnézis epilepsziabetegségre	0	0
Fejtrauma	0	0
nem kategorizálható lézió az MR-en	1	1
tumoros etiológia az MR-en	3	2
amygdaláris lézió kiterjedése az MR-en	2	2
Bilaterális IEP	0	0

Akinél az MR neoplasmát mutatott, azon betegek 86%-a volt rohammentes, szemben az egyéb etiológiával, ahol a rohammentesség csak 60%-ban fordult elő. Pozitív familiáris anamnézis esetén 50%, ennek hiánya esetén 75% volt a rohammentesség aránya.

Felmerülhet, hogy az IEP frekvencia vizsgálatának eredményét befolyásolhatta a sphenoidális elektródák használata. Azonban a sphenoidális elektródák használata nem befolyásolta az IEP frekvencia és a kétéves rohamkimenetel összefüggését. 15 betegből 13 tartozott (87%) az alacsony IEP frekvenciájú csoportba, a további 27 betegből (akiknél nem használtunk sphenoidális

elektrodát) 20 (74%) ugyancsak az alacsony IEP frekvenciájú csoportba tartozott: a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0.45$, Fisher exact teszt). Az a 15 beteg, akiknél sphenoidális elektrodát használtak, két évvel a műtét után 11 volt rohammentes (73%). A többi 27 beteg, ahol sphenoidális elektrodát nem használtak, 19 volt rohammentes a kétéves postoperatív kontrollnál (70%, $p = 1.0$, Fisher exact teszt).

7.2.3. Eredmények összegzése és értelmezése

A vizsgálatban 42 operált, gyógyszer-rezisztens, amygdaláris lézióval rendelkező TLE beteget bevonva próbáltuk meghatározni az amygdaláris epilepszia műtétének prognosztikai faktorait. A műtéti sikert tekintve:

- a **magas IEP frekvencia** és a pozitív familiáris anamnézis az epilepsziabetegségre vonatkoztatva **negatív** prediktornak,
- a **tumoros etiológia pozitív** prediktornak bizonyult

Kendl és munkatársai TLE-HS-ben hasonló eredményre jutott: az abszolút spike frekvencia - függetlenül a spike-ok helyétől a műtéti területhez képest, illetve egyéb eloszlásától - erős prediktornak bizonyult (Kendl és mtsai., 2008). Ezen vizsgálat gyengesége, hogy több, korábban számos más tanulmányban leírt prognosztikai faktort (betegségtartam, GTKR jelenléte) nem vett figyelembe az elemzésük. Így nem lehetett tudni, vajon az IEP frekvencia független prognosztikai faktora a TLE-HS műtétének. Egy másik, ugyancsak TLE betegeket vizsgáló tanulmányban szignifikáns összefüggést találtak a magasabb IEP valamint a hosszabb betegségtartam és az átlagos rohamfrekvencia között (Janszky és mtsai, 2005b). Mindezt figyelembevéve jelen vizsgálatunk alapján **a magas IEP és a kedvezőtlenebb rohamkimenetel összefüggését nem a rohamfrekvencia vagy betegségtartam határozza meg.** A vizsgálatunk nemcsak megerősíti Kendl és munkatársainak eredményét, hanem egyben ki is terjeszti azt, a HS-TLE betegpopuláción túl amygdaláris epilepsziára is. Az összefüggés hátterében esetleg felmerülhet, hogy a scalp-EEG elvezetése során gyakran a meziális temporális területekről kiinduló IEP-k nem detektálhatóak, csak azon részük, melyek a laterális

neocortex felé propagálnak (Clemens és mtsai., 2003), így lehetséges, hogy a magasabb IEP egyben egy kiterjedtebb irritatív zónát is jelez, mely a rezektív műtét során csak részlegesen kerül eltávolításra. A kiterjedtebb rohamterjedés ugyancsak negatív prediktora a TLE műtétek kimenetelének (Schulz és mtsai., 2000; Janszky és mtsai., 2006).

A magas IEP frekvencia mellett a pozitív familiáris anamnézis is negatív prediktornak bizonyult. Ennek hátterében felmerülhet, hogy ezen betegek esetében veleszületett hajlam miatt általánosságban alacsonyabb a görcsküszöb, így náluk olyan rohamok is előfordulhatnak, mely nem direkt a látható epileptogén lézió közeléből, hanem egyéb agyterületekből is kiindulhatnak, melyek a műtét során nem kerül eltávolításra.

Kedvezőbb postoperatív rohamkimenetelt jelez, amennyiben a preoperatív MR tumort mutatott ki. Ezt az összefüggést számos korábbi tanulmányban leírták, meziális és neokortikális TLE-ben egyaránt, sőt extratemporális rezektív műtétek kapcsán is (Janszky és mtsai., 2006; Clusmann és mtsai., 2002, Tonini és mtsai., 2004). Vizsgálatunkban az MR alapján valószínűsített neoplasma diagnózisa minden betegnél igazolódott a szövettani feldolgozás során is. A tumor általában véve jól körülhatárolt, lokalizált lézió, így annak komplett – szükség szerint kiterjesztett - rezekciója könnyebben véghezvihető (mind az epileptogén lézió, mind az EZ), és nagy valószínűséggel teljes egészében eltávolításra kerülhet, mely érthető módon jobb posztoperatív rohamkimenetellel jár.

7.3. R2* relaxometria felhasználása az epileptogén zóna meghatározásában a temporális lebeny epilepszia műtéti kivizsgálása során

Mint korábban tárgyaltuk az EZ meghatározása egy komplex, többféle vizsgálati módszert igénylő folyamat. Az MR éra robbanásszerű fejlődésével egyre növekvő számú szekvencia áll rendelkezésünkre, melyek klinikai alkalmazhatósága a különböző neurológiai kórképekben mindig intenzív kutatása tárgya. Az R2* relaxometria egy kvantitatív MR technika; alapjait tekintve, a mágneses tér inhomogenitásának lokális növekedése a T2* relaxációs idő csökkenéséhez vezet, az így nyert adatokból egy R2* térkép számolható. A mágneses tér inhomogenitását növelik, többek között, a paramágneses tulajdonságú anyagok jelenléte illetve fokozott depozíciója, mint a vas. A korábbi indirekt majd direkt validációs tanulmányok eredményei alapján az átlagos R2* érték jól korrelál az agyszöveti vastartalommal (Peran és mtsai., 2009; Langkammer és mtsai., 2010). Langkammer és munkatársai postmortem tanulmányban egy erős lineáris összefüggést mutattak ki az R2* relaxáció és a vastartalom között (Langkammer és mtsai., 2010) a subkortikális magvakban. Több korábbi tanulmány bizonyította az R2* relaxometria alkalmazhatóságát mind az egészséges populációban (Aquino és mtsai., 2009), mind a központi idegrendszerben bizonyítottan fokozott vasdepozícióval járó neurológiai betegségekben is (Novellino és mtsai., 2013; Khalil és mtsai., 2009; Khalil és mtsai., 2011; Ulla és mtsai., 2013; Langkammer és mtsai., 2013). A vas jelenléte az agyban fiziológiás, túlnyomórészt fehérjékhez kötötten mobilizálódik (transzferrin, H-ferritin) tárolódik (L-ferritin). Esszenciális a fiziológiás myelinizációban, alapvető biokémiai folyamatokban (RNS, DNS, fehérjeszintézis), kofaktora számos enzimnek (pl.: ATP termelés, citokróm rendszer, légzési lánc, neurotransmitter szintézis enzimek) (Hentze és mtsai., 2010; Wang és mtsai., 2011; Georgieff, 2008). Inadekvát szekvesztrálása, felszabadulása a Fenton-reakció útján reaktív szabadgyökképződéshez illetve az indukált lipidperoxidáció révén sejtpusztuláshoz vezethet (Singh és mtsai., 2014). A reaktív szabadgyökképződés és az indukált lipidperoxidáció szerepét az epilepsziás rohamok kialakulásában több,

korábbi tanulmányban felvetették (Adibhatla és Hatcher, 2010), melyet tovább támogat, hogy patkányokban, az egyik gyakran alkalmazott fokális epilepszia modellben $\text{FeCl}_2/\text{FeCl}_3$ injektálnak a neocortex illetve a hippocampus területébe (Mishra és mtsai, 2010). TLE-patkánymodellben (elektromos stimulációval kiváltott status epilepticus) kimutatták a ferritin upregulációját, mely jellegzetes térbeli eloszlást és időbeli változást mutatott a vizsgált mezoitemporális struktúrákban (hippocampus, parahippocampalis gyrus). Az akut fázisban a hippocampusban majd a krónikus fázisban, a progresszív csoportban, melyeknél bizonyos látenciát követően ismétlődő rohamok léptek fel, a parahippocampalis cortexben (Gorter és mtsai., 2005) mutatták ki a ferritin upregulációját. A nem-penetráló és penetráló koponyatraumák kapcsán fellépő contúziók és különböző súlyosságú intracraniális vérzéseket követően 20-50% az esély poszttraumás epilepszia kialakulására. A késői, ismétlődő rohamok generálásában a traumát követő regionális vasdepozíció és a következményes szabadgyökképződés pathofiziológiai szerepét feltételezik (Payan és mtsai., 1970; Willmore, 1990; Agrawal és mtsai., 2006). A vas által indukált szabadgyökképződés a neuronok membránjának lipidperoxidációját idézi elő, s így epileptogén fókuszokat generálhat. Status epilepticusban a mitochondriumokban akkumulálódó szabad vas gátolja a fiziológias sejtműködést hozzájárulva a hippocampalis neuronok sérüléséhez, pusztulásához is. Ezt támogatja, hogy állatkísérletes modellekben a mitochondriális szabad vas megkötése megelőzi az epilepsziás rohamok okozta mitochondriális diszfunkciót és neuronpusztulást (Liang és mtsai., 2008).

Jelen vizsgálatunkban HS asszociált TLE betegeknél vizsgáltuk kvantitatív $R2^*$ relaxometriával a vastartalom eloszlását a hippocampusban, az amygdalában, a thalamusban és a pallidumban. A dolgozatban előzetes eredményeinket tárgyaljuk.

7.3.1. Módszerek

A vizsgálatba 8 unilaterális TLE-HS (5 bal, 3 jobb oldali HS) beteget (6 nő, 2 férfi) vontunk be. Az átlag életkor 40.50 ± 18.00 év, az epilepsziabetegség életkori kezdete átlagosan 19.75 ± 23.16 év, fennállásának átlagos időtartama 20.75 ± 22.22 év, a PMR átlagos havi gyakorisága a vizsgálatot megelőző egy évben 6 ± 6.43 év volt. A betegek klinikai és demográfiai adatait az 6. táblázat tartalmazza.

A résztvevők a pécsi Neurológiai Klinika gondozott betegei. Kizárási követelménynek minősült az alkohol- és drog-abúzus, pszichiátriai kórkép, illetve az anamnézisben szereplő traumás agysérülés, cerebrovasculáris betegség valamint a nem megfelelő minőségű MR-felvétel.

6. táblázat. A vizsgálatba bevont HS-TLE betegek demográfiai és klinikai adatai
(BIEP:

bilaterális interiktális epileptiform potenciál; PMR: pszichomotor roszullét; GTKR: generalizált tónusos-klónusos roszullét).

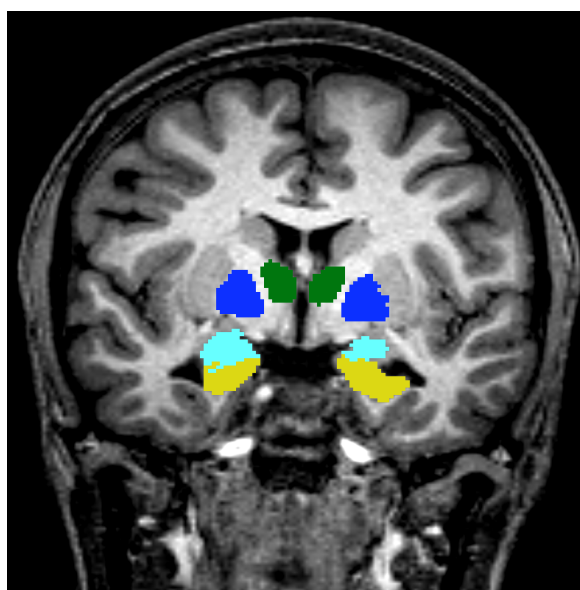
sorszám/ nem	életkor (év)	Tanult évek száma	HS oldal	Epilepszia életkori kezdet (év)	epilepszia időtartama (év)	lázgörcs	PMR/hó az elmúlt egy éven	BIEP	GTKR 5 éven belül
1/nő	20	12	bal	17	3	+	18	-	+
2/fő	19	8	bal	2	16	+	3	-	-
3/nő	48	16	bal	4	44	+	6	+	-
4/fő	56	17	jobb	55	1	-	0	+	+
5/nő	22	12	jobb	16	6	-	2	+	-
6/nő	63	12	bal	57	6	-	6	+	+
7/nő	35	17	bal	6	28	+	13	-	-
8/nő	61	8	jobb	1	62	-	0	+	-

Vizsgálatunk során 3T Magnetom TIM Trio egész test MR készüléket (Siemens AG, Erlangen, Németország) használtunk 12-csatornás fejtekerccsel. A konvencionális protokoll tartalmazott egy T2-súlyozott 2D turbo spin-echo (TR/TE=6000/74ms; 30 axial slices; slice thickness=4mm; distance factor: 20%; FOV=193x220mm²; matrix size=280x320; receiver bandwidth=220Hz/pixel), egy 2D turbo spin-echo FLAIR (TR/TI/TE=13200/2600/102ms; 100 axial slices; slice thickness=1.5mm; distance factor: 0%; FOV=186x220mm²; matrix size=162x192; receiver bandwidth=401Hz/pixel) és egy T1-súlyozott 3D MPRAGE (TR/TI/TE=2530/1100/3.37ms; Flip Angle=7°; 176 sagittal slices; slice thickness=1mm; FOV=256x256mm²; matrix size=256x256; receiver bandwidth=200Hz/pixel) szekvenciát.

Az R2* képek elkészítéséhez multi-echo 3D FLASH szekvenciát használtunk 12 echoval (TR/TE₁=47/3.58ms; inter-echo spacing=3.53ms; Flip Angle=16°; 104 axial slices; slice thickness=1mm; FOV=208x256mm²; matrix size=208x256; receiver bandwidth=300Hz/pixel).

Az R2* térkép kiszámolása Matlab (MathWorks, Natick, MA) segítségével történt. Ehhez minden egyes voxelre a nem-lineáris legkisebb négyzetek

módszerével, egy monoexponenciális jelcsökkenést leíró egyenletet (i.e. $S_{TE}=S_0 \cdot e^{-TE \cdot R2^*}$) illesztettünk. A kiszámított $R2^*$ térképeket nagyfelbontású, 3 dimenziós, T1 súlyozott MPRAGE képekhez regisztráltuk (6 szabadsági fok) az FSL programcsomag részét képező FLIRT segítségével. A regionális $R2^*$ értékek kiszámolásához a T1 súlyozott MPRAGE képeken az FSL programcsomag részét képező FIRST segítségével szegmentáltuk a A (1.kép) illetve kinyerésre kerültek a felsorolt struktúrák volumenei is. A szegmentáció minőségét vizuálisan ellenőriztük. A szegmentált maszkokat 3x3x1-as 2D kernel segítségével erodáltuk a parciális volumenhatás illetve a regisztrációból ($R2^*$ - MPRAGE) eredő hibák csökkentésére.



1.kép. A hippocampust (sárga), amygdalát (világos kék), thalamust (zöld), globus pallidust (sötétkék) reprezentáló maszkok.

7.3.2. Eredmények

TLE-HS betegcsoportban összehasonlítottuk az érintett oldalnak megfelelő (ipsilaterális) hippocampus, amygdala, thalamus és pallidum $R2^*$ értékeit az ép oldal (kontralaterális) ugyanazon struktúráinak $R2^*$ értékeivel. A négy struktúra közül az érintett oldali hippocampusban szignifikánsan csökkent az $R2^*$ érték (érintett oldal átlaga: $15.04 \pm 1.48 \text{ sec}^{-1}$, míg a kontralaterális oldal átlaga: $15.98 \pm 1.9 \text{ sec}^{-1}$). A különbség szignifikáns volt ($p=0.036$, Wilcoxon teszt, 7. táblázat).

Ismert, hogy a hippocampus sclerózis szelektív neuronpusztulással és gliózissal jár, így felmerül, hogy az észlelt különbséget a két hippocampus volumenkülönbsége befolyásolja. Az ipsi- és kontralaterális hippocampus volumen

és az ipsi- és kontralaterális hippocampus $R2^*$ értékek esetleges összefüggését vizsgálva, szignifikáns korrelációt nem találtunk (8. táblázat).

	átlagos R2* érték (átlag ±SD), N=8	szignifikancia szint*
ipsilaterális hippocampus	15.04±1.48 sec ⁻¹	p=0.036
kontraketerális hippocampus	15.98±1.9 sec ⁻¹	
ipsilaterális amygdala	15.07±2.37 sec ⁻¹	n.s.
kontralaterális amygdala	14.25±2.12 sec ⁻¹	
ipsilaterális thalamus	19.77±1.49 sec ⁻¹	n.s.
kontraketerális thalamus	19.41±1.49 sec ⁻¹	
ipsilaterális pallidum	34.63±6.821 sec ⁻¹	n.s.
kontraketerális pallidum	34.42±4.40 sec ⁻¹	

7. táblázat. Az átlagos R2* értékek a hippocampus sclerózisnak megfelelő ipsi- és kontralaterális oldalon a jelölt struktúrákban (SD: standard deviáció; N: elemszám; * Wilcoxon teszt)

Sorszám/nem	R2* érték (sec ⁻¹) ipsilaterális hippocampus	R2* érték (sec ⁻¹) kontraketerális hippocampus	volumen (mm ³) ipsilaterális hippocampus	volumen (mm ³) kontraterális hippocampus
1/nő	13,70	14,66	2784,00	2558,00
2/ff	13,84	13,64	1962,00	2720,00
3/nő	14,39	15,18	3392,00	4372,00
4/ff	17,69	19,14	4450,00	4360,00
5/nő	14,32	15,84	3009,00	3035,00
6/nő	16,29	18,60	3409,00	3159,00
7/nő	13,92	15,14	2711,00	3369,00
8/nő	16,19	15,66	1875,00	2736,00

8. táblázat. A betegek ipsi- és kontralaterális hippocampus R2* és volumen értékeit tartalmazza.

7.3.3. Eredmények összegzése és értelmezése

Előzetes eredményeink azt mutatták, hogy TLE-HS-ben az $R2^*$ relaxometria a HS-sel megegyező oldalon (ipsilaterálisan) **szignifikánsan alacsonyabb** $R2^*$ értéket mutatott. Az eredmény felveti, hogy a módszer a későbbiekben alkalmas lehet az EZ lokalizálására non-lézionális esetekben is. Az alacsonyabb vastartalomra utaló eltérés meglepő, hiszen az agyi károsodások általánosságban és az epilepsziás működészavar magasabb vastartalmat feltételez.

Ezidáig egy tanulmány született ebben a témában TLE-ben, de abban a vizsgálatban SWI szekvenciát alkalmaztak (Zhang és mtsai, 2014). Az SWI szekvencia kevésbé kvantifikálható, mint az $R2^*$ relaxometria. A vizsgálatban a nucleus ruberben, a substantia nigrában és a basalis ganglionokban (globus pallidum, putamen) csökkent, míg a cortexben emelkedett vastartalom volt kimutatható. A kortikális és szubkortikális vastartalom között fennálló negatív korreláció felvetette az intracerebrális vaseloszlás redistribúciójának lehetséges szerepét az epilepsziabetegség pathogenezisében (Zhang és mtsai, 2014). A fenti vizsgálat más metodikát használt és nem vizsgálta a TLE-ben meghatározó mesiotemporális struktúrákat (hippocampus és amygdala), de eredményeink megfelelnek annak a hipotézisnek, hogy epilepsziában a szubkortikális régiókban a vastartalom csökken. Jelenleg nincs egyértelmű magyarázatunk az észlelt alacsonyabb $R2^*$ értékekre a sclerotikus hippocampusok esetén. A hippocampus sclerózis egy speciális, önálló entitás, kialakulásának pathomechanizmusa jelenleg sem tisztázott teljesen (Malmgren és Thom, 2012), így a vas pathofiziológiai szerepe is nyitott kérdés, szemben a neurodegeneratív kórképekkel és a post-traumás/post-stroke epilepsziával, amelyek esetében az akkumulálódó vas prooxidatív/cytotoxikus hatását kimutatták (Stankiewicz és mtsai., 2007; Agrawal és mtsai., 2006).

Mint minden vizsgálati módszernek, így az $R2^*$ relaxometriának is vannak limitációi, fontos figyelembe vennünk, hogy a mért $R2^*$ érték változását idézi elő, minden olyan hatás, amely lokálisan a mágneses tér inhomogenitását növeli, így a makroszkópos szuszeptibilitási artefaktok (vaszkuláris, mikrostrukturális eltérések, határfelületek találkozása) illetve egyéb paramágneses tulajdonságú fémek, ásványi anyagok jelenléte (kalcium, réz, mangán) is.

A későbbiekben a vizsgálat komplettálását tervezzük, mely során az analízisbe bevont betegek számának növelésével illetve kiterjesztenénk más epilepsziaszindrómára egészséges kontrollok bevonásával, valamint további kortikális és szubkortikális területeket vizsgálnánk. Ugyancsak vizsgálni tervezzük a vastartalom és a különböző klinikai paraméterek lehetséges összefüggéseit.

8. Összefoglalás

Célkitűzéseinknek megfelelően az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. Elsőként igazoltuk, hogy az iktális vokalizáció lateralizációs értékkel bír TLE-ban, gyakrabban társul bal odali (domináns) TLE-vel. A pontos definíció figyelembevételével könnyen azonosítható, gyakori jelenség TLE-ben, és gyakrabban fordul elő gyermekkori kezdetű TLE-ben.
2. Kimutattuk, hogy amygdaláris epilepszia esetében a műtéti kimenetelt jelző preoperatív prognosztikai faktorok vizsgálata során a magas interiktális epileptiform potenciál frekvencia és a pozitív familiáris anamnézis negatív prediktornak, míg a preoperatív MR-en azonosított tumoros etiológia pozitív prediktornak bizonyult.
3. Elsőként vetettük fel, hogy hippocampus sclerózissal asszociált TLE-ben, az epileptogén léziónak megfelelően, ipsilaterálisan alacsonyabb R2* értékek ábrázolódtak a hippocampusokban, mely csökkenés nem mutatott összefüggést az érintett hippocampusok volumencsökkenésével.

A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Közlemények

1. **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.

Impakt faktor: 4.052

2. Gyimesi Cs, Pannek H, Woermann FG, Elsharkawy AE, Tomka-Hoffmeister M, Horstmann S, Aengenendt J, **Horvath RA**, Schulz R, Hoppe M, Janszky J, Ebner A. (2010) Absolute spike frequency and etiology predict the surgical outcome in epilepsy due to amygdala lesions. *Epilepsy Research*, 92(2-3): 177-182.

Impakt faktor: 2.302

Előadások, posztterek

1. **Horvath RA**, Fogarasi A., Kuperczko D., Feher N., Toth V., Schulz R., Gyimesi C., Ebner A., Janszky J.: Evaluation of ictal vocalization in temporal lobe epilepsy, 9th Annual Congress of Hungarian Epilepsy League, Hungary, Miskolc, 22-24 May, 2008.

2. **Horváth R.**, Kísérleti, diffúziós és funkcionális MR vizsgálatok temporális lebenyi fokális és generalizált epilepsziában. Magyar Epilepszia Liga XII. Kongresszusa, Szeged, 2014. június 05-07.

3. Nagy Sz, John F, **Horváth R**, Perlaki G, Orsi G, Barsi P, Dóczi T, Kövér F, Janszky J, Bogner P. Bi-exponenciális diffúziós jeleltérés vizsgálata mesialis temporális lebeny és juvenilis myoclonusos epilepsziában. Magyar Neuroradiológiai Társaság XXII. Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2014. november 06-08.

4. Nagy Sz, **Horváth R**, John F, Janszky J, Perlaki G, Orsi G, Dóczi T, Bogner P. „Láthatatlan” eltérések vizsgálata avagy postprocessing epilepsziában. Magyar Radiológus Asszisztensek Egyesületének XVIII. Kongresszusa, Kaposvár, 2014. szeptember 25-27.

5. **Horváth R.** R2*relaxometria meziális temporális lebeny epilepsziában. „TÁMOP 4.2.2. Új biomarkerek azonosítása különös tekintettel az idegrendszerben lerakódó szabad vas-toxicitására, a vastoxicitás kiváltotta oxidatív stresszre és innate immunreakcióra transzlációs vizsgálatokkal” című projekt zárókonferenciája, Pécs, 2015.04.20.

A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI

Közlemények

Rekasi Z., Czompoly T., Schally A. V., Boldizsar F., Varga J. L., Zarandi M., Berki T., **Horvath R. A.**, Nemeth P. (2005) Antagonist of growth hormone-releasing hormone induces apoptosis via a Ca²⁺-dependent pathway in LNCaP human prostate cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 102: 3435-3440. **IF:10.231**

Toller G. L., Nagy E., **Horvath R. A.**, Klausz B., Rekasi Z. (2006) Circadian expression of Bmal1 and serotonin-N-acetyltransferase mRNAs in chicken retina cells and pinealocytes in vivo and in vitro. *J. Mol. Neurosci.* 28: 143-150. **IF:2.918**

Rekasi Z., **Horvath R. A.**, Klausz B., Nagy E., Toller G. L. (2006) Suppression of serotonin-N-acetyltransferase transcription and melatonin secretion from chicken pinealocytes transfected with Bmal1 antisense oligonucleotides containing locked nucleic acid in superfusion system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 249: 84-91. **IF:2.965**

Auer T, Schwarcz A, Aradi M, Kalmár Z, Pendelton C, Janszky I, **Horvath RA**, Szalay C, Doczi T, Komoly S, Janszky J. (2008) Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality*, 13: 427-438. **IF:0.812**

Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, Szalay C, **Horvath RA**, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J. (2008) History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia*, 49: 1562-1569. **IF:3.733**

Auer T, Pinter S, Kovacs N, Kalmar Z, Nagy F, **Horvath RA**, Koszo B, Kotek G, Perlaki G, Koves M, Kalman B, Komoly S, Schwarcz A, Woermann FG, Janszky J. (2008) Does obstetric plexus injury influence speech dominance? *Ann Neurol*, 64. **IF:9.935**

Auer T, Schwarcz A, **Horvath RA**, Barsi P, Janszky J. (2008) Functional magnetic resonance imaging in neurology. *Ideggyogy Sz*, 61: 16-23. **IF: -**

Horvath RA, Kalmár Z, Fehér N, Fogarasi A, Gyimesi C, Janszky J. (2008) Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs. *Ideggyogy Sz*, 61: 231-237. **IF: -**

Horváth RA, Schwarcz A, Aradi M, Auer T, Fehér N, Kovács N, Tényi T, Szalay C, Perlaki G, Orsi G, Komoly S, Dóczi T, Woermann FG, Gyimesi C, Janszky J. (2011) Lateralisation of non-metric rhythm. *Laterality*, 16(5):620-35. **IF: 1.13**

Perlaki G¹, **Horvath R¹**, Orsi G, Aradi M, Auer T, Varga E, Kantor GY, Altbäcker A, John F, Doczi T, Komoly S, Kovacs N, Schwarcz A, Janszky J (2013) White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: A whole-brain MRI

analysis. *Brain and Cognition*, 82: 319–328. **IF:2.683**

Gyimesi Cs, 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 (3-4):76-88. **IF:0.343**

Gyimesi C , Juhos V , **Horvath R** , Bone B , Toth M , Fogarasi András , Komoly S , Janszky J. (2013) Status epilepticus és kezelése – update 2013 [Status epilepticus and its treatment--update 2013] *Ideggyogy Sz*, 66 (11-12): 372-382. **IF:0.343**

Varga E., Schnell Zs., Tényi T., Németh N., Simon M., Hajnal A., **Horváth R. A.**, Hamvas E., Járai R., Fekete S., Herold R. (2014). Compensatory effect of general cognitive skills on non-literal language processing in schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Neurolinguistics*, 29, 1-16. **IF:1.115**

Perlaki G, Orsi G, Plozer E, Altbacker A, Darnai G, Nagy SA, **Horvath R**, Toth A, Doczi T, Kovacs N, Bogner P, Schwarcz A, Janszky J. (2014) Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett*. 570:119-23. **IF:2.055**

Karádi K, Lucza T, Aschermann Z, Komoly S, Deli G, Bosnyák E, Acs P, **Horváth R**, Janszky J, Kovács N. (2015) Visuospatial impairment in Parkinson's disease: the role of laterality. *Laterality* 20(1):112-27. **IF:1.312**

Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, Késmárki I, Horvath R, Takacs K, Balázs E, Komoly S, Bokor M, Rigó E, Lajtos J, Takáts A, Tóth A, Klivényi P, Dibó G, Vecsei L, Hidasi E, Nagy F, Herceg M, Imre P, Kovács N. (2015) Validation of the hungarian unified dyskinesia rating scale. *Ideggyogy Sz*, 68 (5-6): 183-8. **IF:0.343**

Janszky J, **Horvath R**, Komoly S. (2015) Zonisamide: one of the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy. *Ideggyogy Sz*, 68 (5-6):149-53. **IF:0.343**

Előadások

Horvath RA. : The effect of clock genes and lighting condition on regulation of melatonin secretion in chicken pineal gland, Conference of Hungarian Student Researchers' Society, Pécs, 25-27 March, 2004.

Horvath RA.: Transfection experiments using antisense locked nucleic acids to study the effect of *Bmall* clock gene on melatonin secretion in superfusion system, XXVII. General Conference of Hungarian Student Researchers' Society, Szeged, 21-23 March, 2005.

Horvath RA., Fogarasi A., Kuperczko D., Feher N., Toth V., Schulz R., Gyimesi C., Ebner A., Janszky J.: Evaluation of ictal vocalization in temporal lobe epilepsy, 9th Annual Congress of Hungarian Epilepsy League, Hungary, Miskolc, 22-24 May, 2008.

Fehér N., **Horvath RA.**, Auer T., Janszky J.: The processing of complex auditory

stimuli- an fMRI study, XVII. Hungarian Neuroradiology Congress, Hungary, Pécs, 6-8 November, 2008.

Janszky J., Gyimesi Cs., **Horvath RA.** : The surgical treatment of patient with epilepsy and the higher-order cognitive functions, Scientific Symposium, Hungarian Academy of Science, Budapest, Hungary, 12 November, 2008.

Horvath R.: Atypical language lateralisation in healthy subjects, XI. Annual Congress of Hungarian Epilepsy League, Hungary, Kaposvár, 31 May – 02 June, 2012.

Horvath R.: Mesial temporal lobe epilepsy with anterior temporal blurring on MR images: clinical, histological findings and surgical prognosis, XI. Annual Congress of Hungarian Epilepsy League, Hungary, Kaposvár, 31 May – 02 June, 2012.

Perlaki G., **Horvath R.**, Orsi G., Aradi M., Auer T., Varga E., Kantor Gy., Altbacker A., Doczi T., Komoly S., Kovacs N., Schwarcz A., Janszky J.: White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: A whole-brain MRI analysis, XX. Hungarian Neuroradiology Congress, Hungary, Eger, 10 November, 2012.

Varga E., Perlaki G., Orsi G., Aradi M., Auer T., Jón F., Dóczi T., Komoly S., Kovács N., Schwarcz A., Tényi T., Herold R., Janszky J., **Horváth R.**: Hemispheric lateralization and neural correlates of linguistic prosody: an fMRI study, III. Neuroimaging Workshop, Hungary, Pécs, 19-20 April, 2013.

Varga E., Endre Sz., Bugya T., **Horváth R.**, Németh N., Schnell Zs., Janszky J., Tényi T., Simon M., Hajnal A., Fekete S., Herold R. Szociális kognitív készségek komplex mérése szkizofréniában Linux alapú pszichometriai szoftver segítségével. 2014. évi Tavasz Szél Konferencia, Debrecen, 2014. március 21-23.

Varga E., Tényi T., Hajnal A., Simon M., Schnell Zs., Járai R., Orsi G., Perlaki G., **Horváth R.**, Janszky J., Fekete S., Herold R. Jó általános kognitív készségek hatásának vizsgálata az irónia megértésére szkizofréniában. Funkcionális MRI vizsgálat. 2014. évi Tavasz Szél Konferencia, Debrecen, 2014. március 21-23.

Varga E., Schnell Zs., Perlaki G., Orsi O., Aradi M., Auer T., John F., Doczi T., Komoly S., Kovacs N., Schwarcz A., Tenyi T., Herold R., Janszky J., **Horváth R.** (2014). Hemispheric lateralization of sentence intonation in left handed subjects with typical and atypical language lateralization: an fMRI study. Speech Prosody Conference 7. Dublin, Ireland, 20-23 May.

Posztterek

Rekasi Z., Koppán M., Nagy E., **Horváth RA.**, Klausz B., Bódis J. Inhibin, activin and LHRH-receptor gene expression in rat hypophysis and ovaries. XII. Hungarian Anatomy Congress, Hungary, Budapest, 19-23 June, 2003.

Rekasi Z., Czompoli T., Boldizsar F., Zarandi M., Varga J., Berki T., **Horvath RA.**,

Schally AV., Nemeth P. (2004) Pituitary growth hormone-releasing hormone receptor antagonists induce Ca^{2+} influx and apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. XXXV. Membran-Transport Congress, Hungary, Sümeg, 24-27 May, 2005.

Rekasi Z., Nagy E., **Horvath RA.**: The effect of Bmal1 clock gene on the rhythm of melatonin secretion. XIII Hungarian Anatomy Congress, Hungary, Pécs, 17-18 June, 2005.

Rekasi Z., **Horvath RA.**, Klausz B., Kosi L., Nagy E., Toller G.: Transfection experiments using antisense locked nucleic acids to study the effect of *Bmal1* clock gene on melatonin secretion in superfusion system. X. Congress of the European Pineal and Biological Rhythms Society, Frankfurt am Main, 1-5 September, 2005.

Horvath R., Werling D., Bosnyak E., Deli G., Csecsei P., Komaromy H., Imre M., Bone B., Gyimesi Cs., Feher G., Komoly S., Janszky J., Szapary L.: Epileptic seizures in cerebral venous thrombosis. X. Congress of Hungarian Stroke Society, Miskolc, Hungary, 29 September - 01 October, 2011.

SZCIENTOMETRIAI ADATOK

Összesített impakt faktor: 46.615

Ebből a dolgozat témájának alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 6.354

IRODALOMJEGYZÉK

Abou-Khalil, B., Andermann, E., Andermann, F., Olivier, A., Quesney, L.F., 1993. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 34, 878-883.

Adibhatla, R.M., Hatcher, J.F., 2010. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 12, 125-169.

Agrawal A., Timothy J., Pandit L., Manjua M., 2006. Post-traumatic epilepsy: An overview *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108, 433–439

Al-Otaibi, F., Baesa, S.S., Parrent, A.G., Girvin, J.P., Steven, D., 2012. Surgical techniques for the treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012, 374848.

Andermann, F., Kobayashi, E., Andermann, E., 2005. Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future. *Epilepsia* 46 Suppl 10, 61-67.

Andrade-Valenca, L.P., Valenca, M.M., Velasco, T.R., Carlotti, C.G., Jr., Assirati, J.A., Galvis-Alonso, O.Y., Neder, L., Cendes, F., Leite, J.P., 2008. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical and neuropathologic findings of familial and sporadic forms. *Epilepsia* 49, 1046-1054.

Aquino, D., Bizzi, A., Grisoli, M., Garavaglia, B., Bruzzone, M.G., Nardocci, N., Savoiardo, M., Chiapparini, L., 2009. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology* 252, 165-172.

Armon, C., Radtke, R.A., Friedman, A.H., Dawson, D.V., 1996. Predictors of outcome of epilepsy surgery: multivariate analysis with validation. *Epilepsia* 37, 814-821.

Arruda, F., Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Villemure, J.G., Jones-Gotman, M., Poulin, N., Arnold, D.L., Olivier, A., 1996. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol* 40, 446-450.

Baldwin, M., Bailey, P., 1958. Temporal lobe epilepsy: a colloquium sponsored by the National Institute of Neurological Diseases and Blindness, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, in cooperation with the International League Against Epilepsy. Charles C. Thomas.

Bartolomei, F., Wendling, F., Vignal, J.P., Chauvel, P., Liegeois-Chauvel, C., 2002. Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia* 43, 1001-1012.

Bate, H., Eldridge, P., Varma, T., Wiesmann, U.C., 2007. The seizure outcome after amygdalohippocampectomy and temporal lobectomy. *Eur J Neurol* 14, 90-94.

Baumgartner, C., Groppe, G., Leutmezer, F., Aull-Watschinger, S., Patariaia, E.,

Feucht, M., Trinka, E., Unterberger, I., Bauer, G., 2000. Ictal urinary urge indicates seizure onset in the nondominant temporal lobe. *Neurology* 55, 432-434.

Bear, D.M., 1983. Hemispheric specialization and the neurology of emotion. *Arch Neurol* 40, 195-202.

Benbadis, S.R., Kotagal, P., Klem, G.H., 1996. Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology* 46, 45-48.

Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W, Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E.. 2010 Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 51(4):676-85.

Berg, A.T., Walczak, T., Hirsch, L.J., Spencer, S.S., 1998. Multivariable prediction of seizure outcome one year after resective epilepsy surgery: development of a model with independent validation. *Epilepsy Res* 29, 185-194.

Berkovic, S.F., McIntosh, A., Howell, R.A., Mitchell, A., Sheffield, L.J., Hopper, J.L., 1996. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 40, 227-235.

Berkovic, S.F., McIntosh, A.M., Kalnins, R.M., Jackson, G.D., Fabinyi, G.C., Brazenor, G.A., Bladin, P.F., Hopper, J.L., 1995. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 45, 1358-1363.

Bernasconi, A., Andermann, F., Bernasconi, N., Reutens, D.C., Dubeau, F., 2001. Lateralizing value of peri-ictal headache: A study of 100 patients with partial epilepsy. *Neurology* 56, 130-132.

Blume, W.T., Desai, H.B., Girvin, J.P., McLachlan, R.S., Lemieux, J.F., Effectiveness of temporal lobectomy measured by yearly follow-up and multivariate analysis. *Journal of Epilepsy* 7, 203-214.

Cascino, G.D., 2001. Use of routine and video electroencephalography. *Neurol Clin* 19, 271-287.

Cascino, G.D., 2008. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. *Semin Neurol* 28, 523-532.

Cendes, F., Lopes-Cendes, I., Andermann, E., Andermann, F., 1998. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 50, 554-557.

Chabardes, S., Minotti, L., Hamelin, S., Hoffmann, D., Seigneuret, E., Carron, R., Krainik, A., Grand, S., Kahane, P., Benabid, A.L., 2008. [Temporal disconnection as an alternative treatment for intractable temporal lobe epilepsy: techniques, complications and results]. *Neurochirurgie* 54, 297-302.

Chee, M.W., Kotagal, P., Van Ness, P.C., Gragg, L., Murphy, D., Luders, H.O., 1993. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer

analysis. *Neurology* 43, 2519-2525.

Clemens, Z., Janszky, J., Szucs, A., Bekesy, M., Clemens, B., Halasz, P., 2003. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 44, 186-192.

Clusmann, H., Kral, T., Gleissner, U., Sassen, R., Urbach, H., Blumcke, I., Bogucki, J., Schramm, J., 2004. Analysis of different types of resection for pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 54, 847-859; discussion 859-860.

Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., Helmstaedter, C., Ostertun, B., Fimmers, R., Haun, D., Elger, C.E., 2002. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 97, 1131-1141.

Cohen-Gadol, A.A., Wilhelmi, B.G., Collignon, F., White, J.B., Britton, J.W., Cambier, D.M., Christianson, T.J., Marsh, W.R., Meyer, F.B., Cascino, G.D., 2006. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 104, 513-524.

Cross, J.H., Jayakar, P., Nordli, D., Delalande, O., Duchowny, M., Wieser, H.G., Guerrini, R., Mathern, G.W., 2006. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47, 952-959.

de Tisi, J., Bell, G.S., Peacock, J.L., McEvoy, A.W., Harkness, W.F., Sander, J.W., Duncan, J.S., 2011. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 378, 1388-1395.

de Toffol, B., 2004. [Psychopathology in medically refractory partial seizures]. *Rev Neurol (Paris)* 160 Spec No 1, 5S288-300.

Driver, M.V., Falconer, M.A., Serafetinides, E.A., 1964. Ictal Speech Automatism Reproduced by Activation Procedures. A Case Report with Comments on Pathogenesis. *Neurology* 14, 455-463.

Duncan, J.S., 1997. Imaging and epilepsy. *Brain* 120 (Pt 2), 339-377.

Ebner, A., Dinner, D.S., Noachtar, S., Luders, H., 1995. Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45, 61-64.

Elsharkawy, A.E., Alabbasi, A.H., Pannek, H., Oppel, F., Schulz, R., Hoppe, M., Hamad, A.P., Nayel, M., Issa, A., Ebner, A., 2009. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 110, 1135-1146.

Elsharkawy, A.E., Pannek, H., Woermann, F.G., Gyimesi, C., Hartmann, S., Aengenendt, J., Ogutu, T., Hoppe, M., Schulz, R., Pietila, T.A., Ebner, A., 2011. Apical temporal lobe resection; "tailored" hippocampus-sparing resection based on presurgical evaluation data. *Acta Neurochir (Wien)* 153, 231-238.

Engel, J., 1993. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press.

Engel, J., Jr., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 26, 141-150.

Engel, J., Jr., McDermott, M.P., Wiebe, S., Langfitt, J.T., Stern, J.M., Dewar, S., Sperling, M.R., Gardiner, I., Erba, G., Fried, I., Jacobs, M., Vinters, H.V., Mintzer, S., Kieburtz, K., 2012. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 307, 922-930.

Engel, J., Jr., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., Enos, B., 2003a. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia* 44, 741-751.

Engel, J., Jr., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., Enos, B., 2003b. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 60, 538-547.

Erickson, T.C., Woolsey, C.N., 1951. Observations on the supplementary motor area of man. *Trans Am Neurol Assoc* 56, 50-56.

Fogarasi, A., 2005. [Seizure semilogical studies in infants and young children]. *Ideggyogy Sz* 58, 193-197.

Fogarasi, A., Janszky, J., Sieglér, Z., Tuxhorn, I., 2005a. Ictal smile lateralizes to the right hemisphere in childhood epilepsy. *Epilepsia* 46, 449-451.

Fogarasi, A., Janszky, J., Tuxhorn, I., 2005b. Ictal pallor is associated with left temporal seizure onset zone in children. *Epilepsy Res* 67, 117-121.

Fogarasi, A., Janszky, J., Tuxhorn, I., 2005c. Ratio of motor seizure components in childhood temporal lobe epilepsy. *J Child Neurol* 20, 932.

Fogarasi, A., Janszky, J., Tuxhorn, I., 2006. Peri-ictal lateralizing signs in children: blinded multiobserver study of 100 children < or =12 years. *Neurology* 66, 271-274.

Fogarasi, A., Tuxhorn, I., Hegyi, M., Janszky, J., 2005d. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. *Epilepsia* 46, 1280-1285.

Fogarasi, A., Tuxhorn, I., Tegzes, A., Janszky, J., 2005e. Genital automatisms in childhood partial seizures. *Epilepsy Res* 65, 179-184.

Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K.J., Williamson, P., Spencer, S.S., Spencer, D.D., 1991. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 11, 3656-3666.

Gabr, M., Luders, H., Dinner, D., Morris, H., Wyllie, E., 1989. Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Ann Neurol* 25, 82-87.

Gerendai, I., Rotsztein, W., Marchetti, B., Kordon, C., Scapagnini, U., 1978.

Unilateral ovariectomy-induced luteinizing hormone-releasing hormone content changes in the two halves of the mediobasal hypothalamus. *Neurosci Lett* 9, 333-336.

Georgieff M., 2008 . The Role of Iron in Neurodevelopment: Fetal Iron Deficiency and the Developing Hippocampus. *Biochem Soc Trans* 36(6): 1267–1271.

Golden, N., Darmadipura, S., Bagiada, N.A., 2010. The difference in seizure incidences between young and adult rats related to lipid peroxidation after intracortical injection of ferric chloride. *Singapore Med J* 51, 105-109.

Goldstein, L.H., Polkey, C.E., 1993. Short-term cognitive changes after unilateral temporal lobectomy or unilateral amygdalo-hippocampectomy for the relief of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56, 135-140.

Gorter J.A., Mesquita A.R., van Vliet E.A., da Silva F.H., Aronica E., 2005. Increased expression of ferritin, an iron-storage protein, in specific regions of the parahippocampal cortex of epileptic rats. *Epilepsia* 46(9):1371–1379.

Halasz, P., 1997. *Epilepsziás tünetegyüttesek*. Springer.

Hauser, W.A., Hesdorffer, D.C., America, E.F.o., 1990. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. Demos.

Helmstaedter, C., 2004. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 1, S45-55.

Helmstaedter, C., Elger, C.E., 1996. Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia* 37, 171-180.

Helmstaedter, C., Richter, S., Roske, S., Oltmanns, F., Schramm, J., Lehmann, T.N., 2008. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49, 88-97.

Hennessy, M.J., Elwes, R.D., Rabe-Hesketh, S., Binnie, C.D., Polkey, C.E., 2001. Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurol Scand* 103, 344-350.

Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Galy B., and Camaschella C. 2010. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 142: 24–38.

Hermann, B., Davies, K., Foley, K., Bell, B., 1999. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial. *Epilepsia* 40, 1070-1076.

Holowka, S., Petitto, L.A., 2002. Left hemisphere cerebral specialization for babies while babbling. *Science* 297, 1515.

Hori, T., Kondo, S., Takenobu, A., Hirao, J., Kohaya, N., Takeuchi, H., Watanabe, T., 1999. Retrolabyrinthine presigmoid transpetrosal approach for selective subtemporal amygdalohippocampectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39, 214-224; discussion 224-215.

Horvath, R., Kalmar, Z., Feher, N., Fogarasi, A., Gyimesi, C., Janszky, J., 2008. [Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs]. *Ideggyogy Sz* 61, 231-237.

Janszky, J., 2004. [Diagnosis of epilepsy]. *Ideggyogy Sz* 57, 157-163.

Janszky, J., Balogh, A., Hollo, A., Szucs, A., Borbely, C., Barsi, P., Vajda, J., Halasz, P., 2003a. Automatisms with preserved responsiveness and ictal aphasia: contradictory lateralising signs during a dominant temporal lobe seizure. *Seizure* 12, 182-185.

Janszky, J., Ebner, A., Szupera, Z., Schulz, R., Hollo, A., Szucs, A., Clemens, B., 2004a. Orgasmic aura--a report of seven cases. *Seizure* 13, 441-444.

Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., Ebner, A., 2000. Are ictal vocalisations related to the lateralisation of frontal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, 244-247.

Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., Ebner, A., 2001a. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res* 43, 125-133.

Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H., Schulz, R., Hoppe, M., Ebner, A., 2001b. Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 47, 179-188.

Janszky, J., Fogarasi, A., Magalova, V., Gyimesi, C., Kovacs, N., Schulz, R., Ebner, A., 2006a. Unilateral hand automatisms in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 15, 393-396.

Janszky, J., Fogarasi, A., Magalova, V., Tuxhorn, I., Ebner, A., 2005a. Hyperorality in epileptic seizures: periictal incomplete Kluver-Bucy syndrome. *Epilepsia* 46, 1235-1240.

Janszky, J., Hollo, A., Barsi, P., Rasonyi, G., Eross, L., Kaloczkai, A., Halasz, P., 2002a. Misleading lateralization by ictal SPECT in temporal lobe epilepsy-- a case report. *Epileptic Disord* 4, 159-162.

Janszky, J., Hoppe, M., Clemens, Z., Janszky, I., Gyimesi, C., Schulz, R., Ebner, A., 2005b. Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 7, 355-359.

Janszky, J., Janszky, I., Ebner, A., 2004b. Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures. *Neurology* 63, 1296-1298.

Janszky, J., Janszky, I., Schulz, R., Hoppe, M., Behne, F., Pannek, H.W., Ebner, A., 2005c. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term

surgical outcome. *Brain* 128, 395-404.

Janszky, J., Jokeit, H., Kontopoulou, K., Mertens, M., Ebner, A., Pohlmann-Eden, B., Woermann, F.G., 2005d. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 46, 244-250.

Janszky, J., Pannek, H.W., Fogarasi, A., Bone, B., Schulz, R., Behne, F., Ebner, A., 2006b. Prognostic factors for surgery of neocortical temporal lobe epilepsy. *Seizure* 15, 125-132.

Janszky, J., Schulz, R., Ebner, A., 2003b. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Res* 55, 1-8.

Janszky, J., Schulz, R., Ebner, A., 2004c. Simple partial seizures (isolated auras) in medial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 13, 247-249.

Janszky, J., Szucs, A., 2002. Epilepsziás rohamok diagnózisa és kezelése. *Hippocrates* 4, 104-109.

Janszky, J., Szucs, A., Halasz, P., Borbely, C., Hollo, A., Barsi, P., Mirnics, Z., 2002b. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology* 58, 302-304.

Jayakar, P., Duchowny, M., Resnick, T., Alvarez, L., 1992. Ictal head deviation: lateralizing significance of the pattern of head movement. *Neurology* 42, 1989-1992.

Jeha, L.E., Najm, I.M., Bingaman, W.E., Khandwala, F., Widdess-Walsh, P., Morris, H.H., Dinner, D.S., Nair, D., Foldvary-Schaeffer, N., Prayson, R.A., Comair, Y., O'Brien, R., Bulacio, J., Gupta, A., Luders, H.O., 2006. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 66, 1938-1940.

Jeong, S.W., Lee, S.K., Hong, K.S., Kim, K.K., Chung, C.K., Kim, H., 2005. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 46, 1273-1279.

Jeong, S.W., Lee, S.K., Kim, K.K., Kim, H., Kim, J.Y., Chung, C.K., 1999. Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial temporal lobe epilepsy: multivariate analysis. *Epilepsia* 40, 1735-1739.

Josephson, C.B., Dykeman, J., Fiest, K.M., Liu, X., Sadler, R.M., Jette, N., Wiebe, S., 2013. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 80, 1669-1676.

Kelemen, A., Barsi, P., Eross, L., Vajda, J., Czirjak, S., Borbely, C., Rasonyi, G., Halasz, P., 2006. Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control. *Seizure* 15, 49-55.

Khalil, M., Enzinger, C., Langkammer, C., Tscherner, M., Wallner-Blazek, M., Jehna, M., Ropele, S., Fuchs, S., Fazekas, F., 2009. Quantitative assessment of brain iron by R(2)* relaxometry in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 15, 1048-1054.

Khalil, M., Langkammer, C., Ropele, S., Petrovic, K., Wallner-Blazek, M., Loitfelder, M., Jehna, M., Bachmaier, G., Schmidt, R., Enzinger, C., Fuchs, S., Fazekas, F., 2011. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: a quantitative 3T MRI study. *Neurology* 77, 1691-1697.

Kilpatrick, C., Cook, M., Matkovic, Z., O'Brien, T., Kaye, A., Murphy, M., 1999. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 40, 899-903.

Kilpatrick, C., O'Brien, T., Matkovic, Z., Cook, M., Kaye, A., 2003. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. *J Clin Neurosci* 10, 535-539.

Kirzinger, A., Jurgens, U., 1982. Cortical lesion effects and vocalization in the squirrel monkey. *Brain Res* 233, 299-315.

Kotagal, P., Bleasel, A., Geller, E., Kankirawatana, P., Moorjani, B.I., Rybicki, L., 2000. Lateralizing value of asymmetric tonic limb posturing observed in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 41, 457-462.

Kotagal, P., Luders, H., Morris, H.H., Dinner, D.S., Wyllie, E., Godoy, J., Rothner, A.D., 1989. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 39, 196-201.

Krendl, R., Lurger, S., Baumgartner, C., 2008. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology* 71, 413-418.

Kuba, R., Musilova, K., Brazdil, M., Rektor, I., 2010. Peri-ictal yawning lateralizes the seizure onset zone to the nondominant hemisphere in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 19, 311-314.

Langkammer, C., Enzinger, C., Quasthoff, S., Grafenauer, P., Soellinger, M., Fazekas, F., Ropele, S., 2010a. Mapping of iron deposition in conjunction with assessment of nerve fiber tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 31, 1339-1345.

Langkammer, C., Krebs, N., Goessler, W., Scheurer, E., Ebner, F., Yen, K., Fazekas, F., Ropele, S., 2010b. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 257, 455-462.

Leutmezer, F., Serles, W., Lehrner, J., Patariaia, E., Zeiler, K., Baumgartner, C., 1998. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 51, 1175-1177.

Liang, L.P., Jarrett, S.G., Patel, M., 2008. Chelation of mitochondrial iron prevents seizure-induced mitochondrial dysfunction and neuronal injury. *J Neurosci* 28, 11550-11556.

Loddenkemper, T., Kotagal, P., 2005. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 7, 1-17.

Lutz, M.T., Clusmann, H., Elger, C.E., Schramm, J., Helmstaedter, C., 2004.

Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 45, 809-816.

Lüders, H., Noachtar, S., 2000. *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone.

Malmgren, K., Olsson, I., Engman, E., Flink, R., Rydenhag, B., 2008. Seizure outcome after resective epilepsy surgery in patients with low IQ. *Brain* 131, 535-542.

Malmgren, K., Thom, M., 2012. Hippocampal sclerosis - origins and imaging. *Epilepsia* 53(Suppl 4): 19-33.

McIntosh, A.M., Wilson, S.J., Berkovic, S.F., 2001. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 42, 1288-1307.

Mishra, M., Singh, R., Sharma, D., 2010. Antiepileptic action of exogenous dehydroepiandrosterone in iron-induced epilepsy in rat brain. *Epilepsy Behav* 19, 264-271.

Miyamoto, S., Kataoka, H., Ikeda, A., Takahashi, J., Usui, K., Takayama, M., Satow, T., Hashimoto, N., 2004. A combined subtemporal and transventricular/transchoroidal fissure approach to medial temporal lesions. *Neurosurgery* 54, 1162-1167; discussion 1167-1169.

Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Reutens, D.C., McKay, W.J., Bladin, P.F., 1992. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 42, 371-377.

Novellino, F., Cherubini, A., Chiriaco, C., Morelli, M., Salsone, M., Arabia, G., Quattrone, A., 2013. Brain iron deposition in essential tremor: a quantitative 3-Tesla magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 28, 196-200.

Paglioli, E., Palmini, A., Portuguese, M., Azambuja, N., da Costa, J.C., da Silva Filho, H.F., Martinez, J.V., Hoeffel, J.R., 2006. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg* 104, 70-78.

Park, T.S., Bourgeois, B.F., Silbergeld, D.L., Dodson, W.E., 1996. Subtemporal transparahippocampal amygdalohippocampectomy for surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. Technical note. *J Neurosurg* 85, 1172-1176.

Pauli, E., Pickel, S., Schulemann, H., Buchfelder, M., Stefan, H., 1999. Neuropsychologic findings depending on the type of the resection in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 81, 371-377.

Payan H., Toga M., Berard-Badier M., 1970. The pathology of post-traumatic epilepsies. *Epilepsia* 11:81-94.

Péran P., Cherubini A., Luccichenti G., Hagberg G., Démonet J.F., Rascol O., Celsis P., Caltagirone C., Spalletta G., Sabatini U., 2009. Volume and iron content in basal ganglia and thalamus. *Hum Brain Mapp* 30(8):2667-75.

Pilcher, W.H., Silbergeld, D.L., Berger, M.S., Ojemann, G.A., 1993. Intraoperative electrocorticography during tumor resection: impact on seizure outcome in patients with gangliogliomas. *J Neurosurg* 78, 891-902.

Powell, H.W., Richardson, M.P., Symms, M.R., Boulby, P.A., Thompson, P.J., Duncan, J.S., Koepp, M.J., 2008. Preoperative fMRI predicts memory decline following anterior temporal lobe resection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 686-693.

Radhakrishnan, K., So, E.L., Silbert, P.L., Jack, C.R., Jr., Cascino, G.D., Sharbrough, F.W., O'Brien, P.C., 1998. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology* 51, 465-471.

Robinson, S., Park, T.S., Blackburn, L.B., Bourgeois, B.F., Arnold, S.T., Dodson, W.E., 2000. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. *J Neurosurg* 93, 402-409.

Rosenow, F., Luders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124, 1683-1700.

Sackeim, H.A., Greenberg, M.S., Weiman, A.L., Gur, R.C., Hungerbuhler, J.P., Geschwind, N., 1982. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol* 39, 210-218.

San-juan, D., Tapia, C.A., Gonzalez-Aragon, M.F., Martinez Mayorga, A., Staba, R.J., Alonso-Vanegas, M., 2011. The prognostic role of electrocorticography in tailored temporal lobe surgery. *Seizure* 20, 564-569.

Singh N., Haldar S., Tripathi A.K., Horback K., Wong J., Sharma D., Beserra A., Suda S., Anbalagan C., Dev S., Mukhopadhyay C.K., Singh A., 2014. Brain Iron Homeostasis: From Molecular Mechanisms To Clinical Significance and Therapeutic Opportunities *Antioxidants & Redox Signaling* . 20, (8) 1324-1363.

Schramm, J., 2008. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 49, 1296-1307.

Schramm, J., Lehmann, T.N., Zentner, J., Mueller, C.A., Scorzin, J., Fimmers, R., Meencke, H.J., Schulze-Bonhage, A., Elger, C.E., 2011a. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection--Part 2: volumetric resection extent and subgroup analyses. *Acta Neurochir (Wien)* 153, 221-228.

Schramm, J., Lehmann, T.N., Zentner, J., Mueller, C.A., Scorzin, J., Fimmers, R., Meencke, H.J., Schulze-Bonhage, A., Elger, C.E., 2011b. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy--Part 1: intent-to-treat analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 153, 209-219.

Schulz, R., Luders, H.O., Hoppe, M., Tuxhorn, I., May, T., Ebner, A., 2000. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41, 564-570.

Shimizu, H., Kawai, K., Sunaga, S., Sugano, H., Yamada, T., 2006. Hippocampal

transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *J Clin Neurosci* 13, 322-328.

Shimizu, H., Suzuki, I., Ishijima, B., 1989. Zygomatic approach for resection of mesial temporal epileptic focus. *Neurosurgery* 25, 798-801.

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, 704-708.

Sirven, J.I., Liporace, J.D., French, J.A., O'Connor, M.J., Sperling, M.R., 1997. Seizures in temporal lobe epilepsy: I. Reliability of scalp/sphenoidal ictal recording. *Neurology* 48, 1041-1046.

Spencer, D.D., Spencer, S.S., Mattson, R.H., Williamson, P.D., Novelly, R.A., 1984. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 15, 667-671.

Spencer, S.S., Berg, A.T., Vickrey, B.G., Sperling, M.R., Bazil, C.W., Shinnar, S., Langfitt, J.T., Walczak, T.S., Pacia, S.V., 2005. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 65, 912-918.

Sperry, R., 1982. Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres. *Science* 217, 1223-1226.

Stankiewicz, J., Panter, S.S., Neema, M., 2007. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 4: 371-386.

Sunaga, S., Morino, M., Kusakabe, T., Sugano, H., Shimizu, H., 2011. Efficacy of hippocampal transection for left temporal lobe epilepsy without hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 21, 94-99.

Szucs, A., Fogarasi, A., Rasonyi, G., Kelemen, A., Narula, L., Toth, V., Janszky, J., Halasz, P., 2007. Peri-ictal water drinking in temporal lobe epilepsy: Is it a reliable lateralizing sign? *Epilepsy Behav* 11, 578-581.

Tanriverdi, T., Olivier, A., 2007. Cognitive changes after unilateral cortico-amygdalohippocampectomy unilateral selective-amygdalohippocampectomy mesial temporal lobe epilepsy. *Turk Neurosurg* 17, 91-99.

Tellez-Zenteno, J.F., Hernandez Ronquillo, L., Moien-Afshari, F., Wiebe, S., 2010. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 89, 310-318.

Tonini, C., Beghi, E., Berg, A.T., Bogliun, G., Giordano, L., Newton, R.W., Tetto, A., Vitelli, E., Vitezic, D., Wiebe, S., 2004. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 62, 75-87.

Tran, T.A., Spencer, S.S., Javidan, M., Pacia, S., Marks, D., Spencer, D.D., 1997. Significance of spikes recorded on intraoperative electrocorticography in patients with brain tumor and epilepsy. *Epilepsia* 38, 1132-1139.

Tran, T.A., Spencer, S.S., Marks, D., Javidan, M., Pacia, S., Spencer, D.D., 1995. Significance of spikes recorded on electrocorticography in nonlesional medial temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 38, 763-770.

Tripathi, M., Garg, A., Gaikwad, S., Bal, C.S., Chitra, S., Prasad, K., Dash, H.H., Sharma, B.S., Chandra, P.S., 2010. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. *Epilepsy Res* 89, 133-141.

Ulla, M., Bonny, J.M., Ouchchane, L., Rieu, I., Claise, B., Durif, F., 2013. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One* 8, e57904.

Villaneuva, A.T., Buchanan, P.R., Yee, B.J., Grunstein, R.R., 2005. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 9, 419-436.

Villanueva, V., Serratos, J.M., 2005. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset. *Epileptic Disord* 7, 83-90.

Voss, N.F., Davies, K.G., Boop, F.A., Montouris, G.D., Hermann, B.P., 1999. Spitting automatism in complex partial seizures: a nondominant temporal localizing sign? *Epilepsia* 40, 114-116.

Wang J.A., Pantopoulos K. 2011. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 434: 365–381.

Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P., Eliasziw, M., 2001. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345, 311-318.

Wieser, H.G., Ortega, M., Friedman, A., Yonekawa, Y., 2003. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 98, 751-763.

Williamson, P.D., French, J.A., Thadani, V.M., Kim, J.H., Novelly, R.A., Spencer, S.S., Spencer, D.D., Mattson, R.H., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 34, 781-787.

Willmore L.J., 1990. Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia* 31:S67–73.

Woermann, F.G., Barker, G.J., Birnie, K.D., Meencke, H.J., Duncan, J.S., 1998. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 656-664.

Woermann, F.G., Steiner, H., Barker, G.J., Bartlett, P.A., Elger, C.E., Duncan, J.S., Symms, M.R., 2001. A fast FLAIR dual-echo technique for hippocampal T2 relaxometry: first experiences in patients with temporal lobe epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 13, 547-552.

Wolf, R.L., Ivnik, R.J., Hirschorn, K.A., Sharbrough, F.W., Cascino, G.D., Marsh, W.R., 1993. Neurocognitive efficiency following left temporal lobectomy: standard versus limited resection. *J Neurosurg* 79, 76-83.

Wyler, A.R., Hermann, B.P., Somes, G., 1995. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 37, 982-990; discussion 990-981.

Wyllie, E., Luders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., 1986. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36, 606-611.

Yasargil, M.G., Teddy, P.J., Roth, P., 1985. Selective amygdalo-hippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 12, 93-123.

Yen, D.J., Su, M.S., Yiu, C.H., Shih, Kwan, S.Y., Tsai, C.P., Lin, Y.Y., 1996. Ictal speech manifestations in temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsia* 37, 45-49.

Yoon, H.H., Kwon, H.L., Mattson, R.H., Spencer, D.D., Spencer, S.S., 2003. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 61, 445-450.

Yun, C.H., Lee, S.K., Lee, S.Y., Kim, K.K., Jeong, S.W., Chung, C.K., 2006. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia* 47, 574-579.

Zhang, Z., Liao, W., Bernhardt, B., Wang, Z., Sun, K., Yang, F., Liu, Y., Lu, G., 2014. Brain iron redistribution in mesial temporal lobe epilepsy: a susceptibility-weighted magnetic resonance imaging study. *BMC Neurosci* 15, 117.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani Professzor dr.Janszky Józsefnek, témavezetőmnek, mentoromnak, aki az epileptológiát megszerettette és megismertette velem. Aki pályafutásom kezdete óta egyengeti utamat mind a kutatásban, mind a klinikumban, általa megtanulhattam az epileptológiai diagnosztika alapját képező EEG, video EEG, rohamszemiológia helyes értékelését, a beteggondozás szépségét. Köszönöm a folyamatos útmutatását a vizsgálatokban, valamint a dolgozat megírásához nyújtott minden segítségét.

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

Köszönöm Nagy Szilvia Anettnek, John Flórának, Perlaki Gábornak, Altbäcker Annának, Darnai Gergelynek, Orsi Gergelynek, Bogner Péter Professzor Úrnak, Auer Tibornak, Fogarasi Andrásnak, Barsi Péternek, Dóczi Tamás Professzor Úrnak, Alois Ebnernek, Reinhard Schulznak, Gyimesi Csillának, Bóné Beátának a vizsgálatokban nyújtott minden segítségét és a lehetőséget, hogy együtt dolgozhattunk.

Külön köszönöm Nagy Szilvia Anettnek, John Flórának, Perlaki Gábornak, Orsi Gergelynek, akik az MR vizsgálatok tervezésében, kivitelezésében és a felmerülő problémák megoldásában tudásukat megosztva mindvégig segítettek, és akikhez bármilyen kérdéssel fordulhattam.

Köszönöm a segítségét a Neurológiai Klinika minden kollégájának, az EEG labor asszisztenseinek, az epilepszia team tagjainak, Janszky Józsefnek, Gyimesi Csillának, Tóth Mártonnak, és nem utolsó sorban Bóné Beátának, akire bármikor számíthattam, a mindennapokban türelemmel terelgetett és tanított és aki a dolgozat megírásához szükséges idő alatt az osztályos munkában mellettem állt. Köszönöm Gyimesi Csillának a munkába állásom kezdete óta fennálló belém vetett bizalmát és támogatását és, hogy bármikor fordulhattam hozzá tanácsért és útmutatásért.

Nagyon hálás vagyok a Betheli-munkacsoportnak, külön szeretnék köszönetet mondani Alois Ebnernek, Reinhard Schulznak, Matthias Hoppenak, Maria Tomka-Hoffmeisternek, akik mellett a Bethelben eltöltött idő alatt hihetetlenül sokat tanultam

az EEG-ről, a video-EEG monitorozásról, az epilepsziasebészeti kivizsgálás folyamatáról és akik tudásukkal és szakértelmükkel mindvégig támogattak.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm szüleimnek és testvéreimnek, hogy a tanulmányaim és a munkám során mindvégig mellettem álltak, nélkülük ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

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”, részben a Nemzeti Agykutatói Projekt (Grant No. KTIA 13 NAP-A-II/9) támogatta.