

Temporális lebeny epilepszia és generalizált rohamok

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Tézisfüzet

Dr. Bóné Beáta

Pécsi Tudományegyetem

Neurológiai Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Janszky József

Klinikai és Humán Idegtudományok Program

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof.Dr. Komoly Sámuel

Pécs, 2015

Tartalom

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
BEVEZETÉS	4
Temporális lebeny epilepszia	4
Generalizált tónusos-klónusos rohamok	5
Generalizált tónusos-klónusos rohamok és a temporális lebeny epilepszia	6
A hippocampus és annak károsodása	6
Temporális lebeny epilepszia, lázgörcs és a hippocampalis sclerosis összefüggései	7
CÉLKITŰZÉSEK	9
MÓDSZEREK	10
Módszerek az 1. kérdésvetésnél	10
Módszerek a 2. és 3. kérdésvetésnél	11
EREDMÉNYEK	12
1. Van-e összefüggés a lázgörcs és a hippocampalis károsodás között önmagában, anélkül, hogy epilepszia kialakulna? Okozhat-e egyszerű lázgörcs hosszú távon is hippocampalis eltéréseket?	12
2. Miben különböznek azok a temporális lebeny epilepsziás betegek, akiknek rendszeresen van generalizált tónusos-klónusos rohama azoktól, akiknek nem?	13
3. Miben mások azon komplex parciális rohamok, melyek másodlagosan generalizálódnak, mint azok, amelyekből nem fejlődik ki másodlagosan generalizált tónusos-klónusos roham?	14
MEGBESZÉLÉS	15
Lázgörcs és hippocampalis károsodás	15
Generalizált tónusos-klónusos rohamok temporális lebeny epilepsziában	17
ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	19
A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK	20
Közlemények	20
Előadások, poszterek	20

A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI	21
Közlemények.....	21
Előadások	22
Poszterek.....	23
KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	24

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AI: aszimmetria index

ABS: abszolút érték

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

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

HS: hippocampalis sclerosis

TLE: temporális lebeny epilepszia

KPR: komplex parciális roham

LG: lázgörcs

SGTKR: szekunder generalizált tónusos-klónusos roham

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

MTLE-HS: mesiális temporális epilepszia hippocampalis sclerosisissal

VNS: vagus ideg stimuláció

BEVEZETÉS

Temporális lebeny epilepszia

Az epilepszia prevalenciája a teljes népességben 0,5- 1%. A felnőttkori *gyógyszer-rezisztens* epilepsziák 60-70%-a temporális lebeny epilepszia (Halász, 1997; Janszky és mtsai, 2001). A temporális lebeny epilepszia (TLE) gyermekkorban vagy kamaszkorban kezdődik (Janszky és mtsai, 2004a). Az epileptogén régió elhelyezkedése alapján a klinikai gyakorlatban mesialis és neocorticalis/laterális formára osztjuk fel (French és mtsai, 1993; Ebner, 1994). A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) legutóbbi epilepszia klasszifikációja azonban nem tesz ilyen különbséget és kizárólag a „mesialis temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosissal” (MTLE-HS) jelöli meg, mint önálló epilepszia szindrómát (Berg és mtsai, 2010)

A TLE jellegzetes rohamformája a komplex parciális roham (KPR), melyet tudatzavar, manuális és orális automatizmus jellemez. Sem a tudatzavar sem az automatizmus nem kötelező eleme a KPR-nek. Az automatizmusok rendkívül változatosak lehetnek: nyeldekülés, nyelvöltögetés, cuppogás, rágás, exploráló mozgások, úgymint ritmusos kopogás, ujjakkal való játszadozás, pedálozó, ambulatoros vagy verbális automatizmusok (Willamson és mtsai, 1993; Wieser és mtsai, 2004). Másodlagosan generalizált (azaz fokálisan induló) tónusos-klónusos roham viszonylag ritkán fordul elő. Az interiktális EEG-n gyakran egy- vagy kétoldali elülső temporális tüskefókusz mutatkozik (Willamson és mtsai, 1993).

Mesialis TLE-ben a leggyakoribb patológiai eltérés a hippocampalis sclerosis (HS, Babb és Brown, 1987), melyhez a mesiotemporalis struktúrák érintettsége miatt sokszor memóriazavar is társul.

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

Gyógyszer-rezisztens TLE-ben sokszor a rezektív műtéti eljárás vezethet gyógyuláshoz. Mesialis TLE-ben a leggyakoribb műtéti eljárás a részleges elülső temporális lobectomia. Helyes műtéti indikáció esetén a műtött betegek 60-90%-a rohammentes lesz. A műtét előtti kivizsgálás két fontos eleme az epilepszia specifikus protokollal készített MRI vizsgálat és a többnapos videó-EEG monitorozás.

Amikor a gyógyszer-rezisztens TLE betegnél nem jön szóba a rezektív műtét – illetve az sikertelen volt -, akkor további kezelési lehetőség a krónikus vagus ideg stimuláció. (Müller és mtsai, 2010), illetve újabb alternatíva a mélyagyi stimuláció (Fischer és mtsai, 2010), mely Közép-Európában először centrumunkban, a Pécsi Tudományegyetemen (PTE) alkalmaztak (Bóné és mtsai, 2012; Bóné 2013; Bóné és mtsai 2014). Ilyenkor a stimuláció a thalamus elülső magjában történik.

Generalizált tónusos-klónusos rohamok

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

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

Theodore és munkatársai (1994) tanulmányában a tényleges (szűkebben értelmezett) GTKR hossza (azaz 3-7. fázis) átlagosan 62 másodperc, a rohamok 27%-nál jelentkezett mind az öt fázis. Ez a klinikai inhomogenitás a rohamterjedés többféle corticalis és subcorticalis útját feltételezi.

Generalizált tónusos-klónusos rohamok és a temporális lebeny epilepszia

TLE-ben a szindrómára jellemző KPR másodlagosan generalizálódhat: ez a szekunder generalizált tónusos-klónusos roham (SGTKR). A gyógyszer rezisztencia és a GTKR fő rizikófaktorai a hirtelen epilepsziás halálnak, a SUDEP-nek. (Walczak és mtsai; 2001). A legsúlyosabb sérülések GTKR alatt fordulnak elő.

GKTR-nek nagyobb hatása a postictalis szívfrekvencia variabilitás csökkenésre, mint a nem-generalizálódó KPR-nek. Részben ez magyarázhatja, miért fordul elő SUDEP gyakrabban SGTKR, mint KPR rohamot követően (Tóth és mtsai, 2010).

Fontos, hogy **kiszűrjük azon TLE betegeket, akik hajlamosak SGTKR rohamokra**, hiszen ők – még az epilepszián belül is - egy fokozottan veszélyeztetett betegcsoport. **Kérdés, hogy mi a magyarázata annak, hogy egyes TLE betegeknél megjelennek az életet veszélyeztető SGTKR rohamok, míg másoknál nem.**

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

A hippocampus és annak károsodása

TLE-ben a leggyakoribb morfológiai elváltozás a HS.

A HS hisztológiai értelemben neuron vesztést és másodlagos asztrogli proliferációt jelent, speciális MR protokollal készült koronális MR képeken jól látható: atrófia, a hippocampus-fej digitációjának eltűnése, a T2-FLAIR jelfokozódás és T1 jelcsökkenés, a belső struktúra elmosódottsága, míg kevésbé állandó jelek a temporalis szarv tágulat, a fornix és corpus mammillare atrófia (Barsi és mtsai, 2000; Barsi,2001). A „klasszikus” HS-ben legérintettebb a CA1, a CA3 régió és az endfolium (Diehl B. és mtsai 2000; Babb és Brown, 1987).

A hippocampus leggyakoribb fejlődési rendellenessége az *izolált* hippocampalis malrotatio (HIMAL), melyet a világon elsőként Barsi Péter írt le (Barsi és mtsai, 2000). Bár önmagában valószínűleg nem okoz epilepsziát, mégis epileptológiai jelentősége lehet: jelezheti az érintett hemispherium fejlődési zavarát vagy károsodását.

Temporális lebeny epilepszia, lázgörcs és a hippocampalis sclerosis összefüggései

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

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

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

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

(1) Egyik lehetőség, hogy a **lázgörcs maga okozza a hippocampalis károsodást**. Ezt a folyamatot nemcsak lázgörcs, hanem más, nem-specifikus kisgyermekkori-csecsemőkori noxa, az ún. elsődleges károsító károsodás (initial precipitating injury, IPI).

(2) Lehetséges az is, hogy a lázgörcs és a HS, valamint annak későbbi következménye a TLE egymástól függetlenül létrejövő, fejlődő, esetleg ugyanarra az etiológiára visszavezethető jelenségek.

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

(3) Egy harmadik teória szerint korai hippocampalis abnormalitás - például dysgenesis - generálja a lázgörcsöt, és lázgörcs – a már eleve érintett hippocampusban – HS-t indukál (Fernandez és mtsai, 1998; Barsi és mtsai, 2000).

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

CÉLKITŰZÉSEK

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

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

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

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

MÓDSZEREK

Módszerek az 1. kérdésselvetésnél

A PTE karainak hirdetőtábláira kirakott hirdetésekkel kerestünk vizsgálatunkhoz olyan egészséges személyeket, akiknek gyermekkorukban legalább egy alkalommal lázgörcsük zajlott, de epilepszia nem alakult ki náluk, és a lázas rohamról/rohamokról megfelelő orvosi dokumentációval rendelkeztek. A vizsgálat önkéntes alapon történt. A hozzájárulásukat az MRI elvégzéséhez aláírásukkal igazolták.

A vizsgálatba végül 8 személyt vettünk be, akik egyetemisták, egészségesek és kizárólag szimplex lázgörcs szerepel az anamnézisükben (LG+ csoport), emellé nyolc kontroll személyt (LG- csoport) kerestünk.

MRI vizsgálatok

Három különböző megközelítést használtunk:

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

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

T2 súlyozott axiális, FLASH 3D T1 súlyozott, T2 súlyozott coronális, coronális FLAIR, és multi-contrast spin-echo szekvenciákat alkalmaztunk.

A volumetriához T1 súlyozott 3D FLASH szekvenciákat használtunk fel. A hippocampalis térfogat automatizált meghatározásához IBASPM-et (Individual Brain Atlas using SPM) használtunk (Fischl és mtsai, 2004). Az aszimmetriát a kétoldali hippocampus között az aszimmetria index abszolút értékével jellemeztük:

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

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

A T2 relaxometriánál multi-kontraszt spin echo szekvenciákat használtunk. Így megkaptuk az összes voxelhez tartozó T2 értékeket. Ezután az IBASPM segítségével atlaszt illesztettünk a normalizált T2 képekhez, ezáltal minden alany hippocampusában meghatározható volt az átlagos T2 érték. Ezáltal megkaptuk minden vizsgálati alany individuális T2 térképét. Ebben az individuális atlaszban a hippocampus három egyenlő részre lett osztva: elülső, középső és hátsó rész. Statisztikai értékeléshez Wilcoxon tesztet használtuk.

Módszerek a 2. és 3. kérdésfelvetésnél

A retrospektív vizsgálatban 171 beteget vizsgáltunk, akik epilepszia sebészeti kivizsgálás során video EEG monitorozáson, azt követően temporális lobectomián estek át mesialis vagy neocorticalis TLE miatt. Az anamnézist és a heteroanamnézist rögzítettük. Ez alapján határoztuk meg az SGTKR előfordulásának gyakoriságát. A betegek legalább 2 napig tartó video-EEG monitorozáson mentek keresztül. Az EEG elektródák a 10-20-as rendszer szerint voltak feltéve. Valamennyi betegnél 1.0 vagy 1,5 Tesla Siemens Magnetom készüléken történt az MRI vizsgálat speciális epilepszia protokoll szerint. Betegenként 1-3 roham volt analizálva.

Akkor tekintettük rendszeresnek az SGTKR előfordulását, ha a betegeknél az adekvát antiepileptikus terápia mellett egynél több SGTKR fordult elő évente.

Azon az EEG, MRI, klinikai és roham-szemiológiai adatokat választottuk ki, amelyek a korábbi kutatások alapján illetve logikai alapon összefüggésben lehetnek a SGTKR előfordulásával: pl. a roham előtti reakciókészség (ability to react before seizures: ARBS), a „tiszta iktális vokalizációt”.

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

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

EREDMÉNYEK

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

Vizuális elemzés

A lázgörcsön átesett öt férfiből három esetben volt látható hippocampalis abnormalitás: két esetben bal oldali, egy esetben jobb oldali enyhe hippocampalis sclerosis és bal oldali hippocampalis dysgenesis. Sem a lázgörcsön átesett nőknél sem a kontroll személyeknél nem mutatkozott hippocampalis abnormalitás.

MR volumetria

A bal oldali hippocampus átlagos térfogata $2,39 \pm 0,6 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban, míg $3,01 \pm 0,8 \text{ cm}^3$ a kontroll csoportban. A különbség nem mutatkozott szignifikánsnak ($p=0,21$). A jobb oldali hippocampus átlagos térfogata $2,96 \pm 0,74 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban, és $3,62 \pm 0,72 \text{ cm}^3$ volt a kontroll csoportban. Ez a különbség sem volt szignifikáns ($p=0,093$). Az átlagos össztérfogata a két hippocampusnak $5,36 \pm 1,33 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett csoportban és $6,63 \pm 1,46 \text{ cm}^3$ volt a kontroll csoportban, ez a különbség szintén nem volt szignifikáns. Az aszimmetria index nem mutatott különbséget a két csoport között: ABS(AI) a lázgörcsön átesett csoportban $0,11 \pm 0,005$, a kontroll csoportban $0,11 \pm 0,007$ volt.

Nemi különbségek

Nők

A bal oldali hippocampus átlagos térfogata $2,5 \pm 0,78 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett nők esetében, míg $2,32 \pm 0,18 \text{ cm}^3$ a kontroll csoportban. A jobb oldali hippocampus átlagos térfogata $2,82 \pm 0,74 \text{ cm}^3$ volt a lázgörcsön átesett, és $2,9 \pm 0,4 \text{ cm}^3$ a kontroll csoportban. A két hippocampus átlagos össztérfogata $5,32 \pm 0,15 \text{ cm}^3$ a lázgörcsön átesett, és $5,23 \pm 0,41 \text{ cm}^3$ volt a kontroll csoportban. Ezen kis különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak.

Férfiak

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

Semelyik csoportban illetve nemben nem volt különbség az aszimmetria indexben.

T2 relaxometria

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

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

Ha a betegek anamnéziséét vesszük figyelembe, akkor a **HS (az MR felvételen) és a sikertelen epilepszia-műtét fordult elő gyakrabban azoknál a TLE betegeknél, akiknél rendszeres SGTKR jelentkezett.** Ha a videó-EEG monitorozás során nyert adatokat is figyelembe vesszük, akkor a pedális automatizmus és a roham alatti beszéd szignifikánsan ritkábban, míg a videó-EEG monitorozás során is jelentkező SGTKR szignifikánsan gyakrabban jelentkezett azoknál, akiknél rendszeresen fordul elő SGTKR . A logisztikus regresszió alapján a HS ($p=0.02$), a **pedális automatizmus ($p=0.03$), és a roham alatti beszéd $p<0.001$) mutatott független összefüggést a GTKR rendszeres jelentkezésével TLE betegeknél.**

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

Szemben a 2. kérdésfelvetéssel, ez a kérdés a rohamokra fókuszált, s nem a betegekre (a komplex parciális rohamok azon jellegzetességeit kerestük, melyek valószínűsítik, hogy a roham másodlagosan generalizálódik). Roham előtti reakciókészség, orális és pedális automatizmus, ictalis beszéd, ictalis vokalizáció, valamint a megtartott reakciókészség melletti automatizmus negatív, míg az életkor, alvás alatt rohamok és az anamnézisben szereplő SGTKR pozitív összefüggést mutatott a video EEG monitorozás során előforduló SGTKR-rel.

Logisztikai regresszió alapján az **életkor** ($p=0,038$), **APR** ($p=0,027$), **ARBS** ($p=0,007$), **orális** ($p=0,007$) és a **pedális automatizmus** ($p=0,005$), valamint az **ictalis vokalizáció** ($p=0,015$) egymástól *függetlenül* mutatott összefüggést a **videó-EEG monitorozás során előforduló SGTKR-rel**, míg az ictalis beszéd és az alvás alatt kialakuló roham nem.

MEGBESZÉLÉS

Lázgörcs és hippocampalis károsodás

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

B. **A hippocampus különböző morfológiai elváltozásai nem feltétlenül járnak kognitív deficittel,** hiszen valamennyi vizsgálati személy - beleértve a kontrollokat is -, egyetemre járt vagy egyetemet végzett, függetlenül attól, hogy az MR mutatott-e hippocampalis érintettséget.

A gyermekkori lázgörcs a populáció 2-5%-ban jelenik meg, és növeli a későbbi epilepszia kialakulásának az esélyét (Annegers és mtsai, 1979). Komplikált lázgörcs után 6-8 % az esély a későbbi epilepszia kialakulására, szimplex lázgörcs után valamivel kevesebb, 2,4% (Annegers és mtsai, 1987). Mégis, a legtöbb embernek, akinek lázgörcs után alakul ki epilepsziája, az anamnézisében szimplex lázgörcs szerepel (Nelson és mtsai, 1978) hiszen a szimplex lázgörcs sokkal gyakoribb, mint a

komplikált. MTLE-HS a populáció 0.2%-ban alakul ki (Wieser és mtsai, 2004), tehát a lázgörcsös rohamot átélt pácienseknek csak nagyon kis százalékában jelenik meg ez a morfológiai és funkcionális eltérés. A rövid és a hosszú távú követéses vizsgálatok - amelyek a lázgörcs szerepét kutatták a HS létrejöttében – kizárólag a komplikált lázgörcsre fókuszáltak, és kizárólag gyermekkorban végezték őket.

Tanulmányunkban olyan egészséges embereknél találtunk hippocampalis eltérést a lázgörcs után 15 – 25 évvel, akiknek sem kognitív deficitjük, sem epilepsziás rohamuk nem volt. Jelen vizsgálatunk alanyainál a későbbi MTLE-HS megjelenése nem valószínű, mert az irodalmi adatok szerint kevesebb, mint 8%-ban jelentkezik az MTLE-HS felnőttkorban (Janszky és mtsai 2004). Tehát vizsgálatunk valószínűsíti, hogy a lázgörcsöt követő hippocampalis eltérés nem feltétlenül jár epilepsziával.

Vizsgálatunkban a hippocampus morfológiai elváltozása csak a lázgörcsön átesett férfiaknál volt jelen. Más vizsgálatok is megerősítik, hogy a férfiak hippocampusa a nőkénel sérülékenyebb (Briellmann és mtsai, 2000). Oka az lehet, hogy a hippocampus érzékenysége a rohamokra nemenként eltérő (Briellmann és mtsai, 2000)

A jobb oldali hippocampus térfogatcsökkenését vizsgálatunkban kifejezettebbnek találtuk a bal oldaliénál. Tanulmányunk megjelenése után egy prospektív vizsgálat is megerősítette, hogy amennyiben lázgörcsöt követően hippocampalis károsodás alakul ki, az jobb oldalon gyakoribb (Shinnar és mtsai, 2012).

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

Generalizált tónusos-klónusos rohamok temporális lebeny epilepsziában

Vizsgálataink két legfontosabb eredménye:

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

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

Bár a hippocampalis sclerosis és az SGKTR közötti pozitív összefüggést nem tudjuk egyértelműen magyarázni, az egyik lehetséges magyarázat, hogy a generalizált rohamok – a lázgörcshöz hasonlóan - súlyosabb hippocampalis károsodást okoznak, mint a KPR vagy egyéb rohamok. Szekunder generalizáció kezdetekor gyakori a rohamterjedés a hippocampalis területek felé (Rektor és mtsai, 2009), és ez a gyakori terjedés elvileg okozhat akár hippocampalis károsodást is.

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

Egyes feltételezések szerint a pedális automatizmusokért felelős agyi régió a fronto-orbitális kéregben helyezkedik el (Swartz, 1994). Az iktális beszéd kiváltható az amygdala direkt elektromos stimulációjával (Driver és mtsai, 1965). Talairach és munkatársai (1973) szerint a TLE-ben megfigyelhető orális automatizmusért felelős terület az elülső cingulum. Vizsgálatunkban a fent említett mindhárom (beszéd-, orális-, pedális) automatizmus a másodlagos generalizáció hiányával függött össze, felvetve annak a lehetőségét, hogy az amygdala-orbitofrontalis ill. a cingularis rohamterjedés ritkán torkollik SGKTR-be, sőt gátolhatja a fokális rohamok SGKTR-be történő átmenetét, azaz a másodlagos generalizációt. Rektor és munkatársai (2009) a fokális-generalizált rohamok közötti átmenetet sztereo-EEG-vel vizsgálva azt találták, hogy TLE-ben mind a cingulum, mind a frontoorbitális cortex lassú aktivitást mutat, mely

valószínűleg egyfajta gátlást jelezhet ezekben a régiókban. Ez az eredmény is megerősíti a mi hipotézisünket, hogy a cingulum és frontoorbitális cortex gátlódik, gátol, vagy legalábbis nem vesz részt a másodlagos generalizáció folyamatában.

Jelen vizsgálatunkban mind a roham előtti (ARBS), mind a roham alatti (APR) reakciókészség – egymástól függetlenül – negatívan függött össze a másodlagos generalizáció jelenségével. ARBS egy körülírt rohamtevékenységet ill. epileptogén régiót tükröz, hiszen az SGTKR hiánya mellett lateralizált rohamkezdettel és jobb epilepszia-műtéti kimenetellel járt. Az APR a nem-domináns TLE rohamok jól ismert jellegzetessége (Ebner és mtsai, 1995), de egyben körülírt rohamtevékenységre is utal, mely kizárólag csak az egyik oldali temporális lebenyt érinti, ellenoldali rohamterjedés nélkül (Park és mtsai, 2001; Janszky és mtsai, 2003b).

Így jogosnak tűnik az a törekvés, hogy a videó-EEG monitorozás során kerüljük a másodlagos generalizációt, hiszen az egyrészt nem szolgáltat további információval az epilepszia-műtéti kezelést illetően, másrészt növeli a traumák és a SUDEP rizikóját. Ráadásul a monitorozás során megjelenő rohamok, így az SGTKR is sokszor antiepileptikum-csökkentés után jelentkeznek, tehát mesterségesen “provokált” roham. Azon betegeknél, akiknél a másodlagos generalizáció kialakulásának több rizikófaktora is fennáll, az antiepileptikum-csökkentést nem, vagy csak kellő óvatossággal szabad végrehajtani. A magas SGTKR rizikójú betegeknél (például idősebb betegeknél, vagy orális/pedális automatizmusok ill. preiktális reaktivitás hiánya esetén) ugyancsak fel kell készülni a videó-monitorozás során a roham alatti sérülések elhárítására és ellátására, továbbá a magasabb SUDEP rizikó miatt a reszusztitációra. Tanácsos, hogy ezen betegcsoportban a videó-monitorozás átmeneti megszakítása minél ritkábban történjen és ezen szünetekben is valamilyen szintű felügyelet legyen.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

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

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

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

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

A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Közlemények

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

Impakt faktor: 3.961

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

Impakt faktor: 3.733

Előadások, poszterek

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

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

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

A SZERZŐ EGYÉB – A DOLGOZATHOZ SZOROSAN NEM KAPCSOLÓDÓ – PUBLIKÁCIÓI

Közlemények

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

Impakt faktor:-

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

Impakt faktor:-

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

Impakt faktor:-

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

Impakt faktor:-

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

Impakt faktor: 1.384

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

Impakt faktor:-

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

Impakt faktor: 0.348

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

Impakt faktor:0.343

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

Impakt faktor: 0.343

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

Impakt faktor: 0.343

Előadások

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poszterek

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

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

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

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

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

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

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

Külön köszönöm Barsi Péternek, hogy a neuroradiológia alapjaiba bevezetett.

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

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

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

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

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

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