

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

PhD értekezés tézisei

**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, 2016

Tartalomjegyzék

Rövidítések	3
Bevezetés és célkitűzések.....	4
1. Iktális vokalizáció előfordulási gyakoriságának és lateralizációs értékének meghatározása temporális lebeny epilepsziában.....	5
1.1. Módszerek	5
1.2. Eredmények.....	6
1.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	6
2. Preoperatív műtéti prognosztikai faktorok vizsgálata amygdaláris epilepsziában	8
2.1. Módszerek	8
2.2. Eredmények.....	9
2.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	10
3. R2* relaxometria felhasználása az epileptogén zóna meghatározásában a temporális lebeny epilepszia műtéti kivizsgálása során.....	12
3.1. Módszerek	13
3.2. Eredmények.....	14
3.3. Eredmények összegzése és értelmezése.....	14
Új eredmények összefoglalása	15
PUBLIKÁCIÓK.....	16
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	20

Rövidítések

aTLR: apikális temporális lebeny rezekció

CI: konfidencia intervallum

DNET: dysembryoplasticus neuroepithelialis tumor

EEG: elektroencefalográfia

ETLR: elülső temporális lebeny rezekció

EZ: epileptogén zóna

FLAIR: „fluid attenuated inversion recovery” szekvencia

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)

MPRAGE: magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging

mTLE- HS: meziális temporális lebeny epilepszia hippocampalis sclerosis

OR: esélyhányados (odds ratio)

PMR: pszichomotoros roham

SMA: szupplementer motoros area

SWI: susceptibility weighted imaging

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

Bevezetés és célkitűzések

A populáció körülbelül 0,5-1%-a szenved epilepsziában. 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, 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, azonban a meziális/laterális entitásokban való gondolkodásnak napjainkban is van klinikai jelentősége. A mTLE közel 80%-a HS-sal jár. A neocorticalis TLE hátterében gyakran neoplasma vagy kortikális fejlődési rendellenesség áll. A TLE hozzávetőleg az esetek felében gyógyszeresen jól kezelhető. Amennyiben az első vagy második antiepileptikummal történő gyógyszeres kezelés nem hoz rohammentességet, a további gyógyszer módosítások illetve kombinációk alkalmazása sem fog nagy valószínűség szerint eredményt hozni. 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. A TLE műtételeg jól kezelhető, a leggyakrabban végzett eljárás az elülső temporális lebeny rezekció (ETLR), a betegek 60-80%-a rohammentes a műtét után egy évvel. A TLE gyógyszeres és műtéti kezelését összehasonlító randomizált vizsgálat is egyértelműen megerősítette a műtéti kezelés nagyobb hatékonyságát. A dolgozatban három, a műtét előtti kivizsgálás hatékonyságát javító, illetve a műtétre 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 epileptogén zóna meghatározásában a temporális lebeny epilepszia műtét előtti kivizsgálása során.

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

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).

1.1. Módszerek

A pécsi és a bielefeldi epilepszia centrumokban epilepsziasebészeti kivizsgáláson átesett, összesen 184 beteg videó-EEG felvételeit értékeltük. A vizsgálatba csak olyan betegek kerültek be, akiknek videóval rögzített pszichomotor rosszullete volt (PMR) és akiknél a monitorozást követően epilepsziasebészeti beavatkozásra került sor. 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 beválasztási kritériumoknak 97 beteg (ebből 49 nő; átlagéletkor 33,2+11 év; átlagéletkor az epilepszia kezdetekor 12,8 év) felelt meg. Ezen betegek audiovizuális 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 videófelvételt választottunk ki. Kizárólag PMR-okat elemeztünk. 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, generalizált tónusos-klónusos roham (GTKR) vagy klónusos roham. Elemeztük a TIV előfordulását és kapcsolatát az epilepsziás fókusz helyével, illetve egyéb klinikai paraméterekkel.

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 ($p < 0,01$). A rohamokat tekintve a 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 $8,7 \pm 6$ éves korban) kezdődött, szemben a nem-TIV betegekkel, ahol a betegség kezdete átlagban $14,0 \pm 9$ 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. Amennyiben TIV jelentkezett, az epilepszia kezdete átlagosan $5,5 \pm 3,6$ év volt, míg TIV nélküli esetekben a betegségkezdet átlagosan $16,4 \pm 9,4$ év volt ($p < 0,01$).

1.3. Eredmények összegzése és értelmezése

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

Jelen tanulmányunkban azt találtuk, hogy TIV elsősorban a domináns (bal) oldali TLE-ben jelentkezik. Két, ezzel kapcsolatos tanulmány jelent meg korábban: Gabr és munkatársai (1989) vizsgálatában TLE betegeknel 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/jobbs TLE arány iktális vokalizációra nézve a Gabr-féle tanulmányban és a mi vizsgálatunkban is megközelítőleg azonos volt, különbség csak az esetszámban volt. Kapcsolatot találtunk a TIV előfordulása és az epilepszia korai kezdete között TLE-ben. Egy korábbi vizsgálatban kimutatták, hogy a TLE-t fel lehet osztani az életkori kezdet alapján. A betegségkezdés 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.

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 suplementer motoros area felé való terjedésével magyarázták (Janszky és mtsai 2000). 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 elektroklínikai 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 háttérében a temporális göcből 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).

2.Preoperatív műtéti prognosztikai faktorok vizsgálata amygdaláris epilepsziában

2.1.Módszerek

A vizsgálatba bevont betegek részletes preoperatív epilepsziasebészeti kivizsgáláson estek át. A farmakoterápiarezisztens TLE betegek közül a vizsgálatba történő bevonás kritériumai a következők voltak: (1) farmakoterápiarezisztencia TLE (2) tartós videó-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 felvételeket a vizsgálatunk során újraelemeztük a következő szempontok szerint:

(1) amygdaláris lézió jelenléte (2) hippocampalis eltérés hiánya (3) MR alapján az amygdaláris lézió kategorizálása.

Tartós videó-EEG monitorozás során minden órában két percben rögzített felvételek alapján vizsgáltuk a betegek interiktális EEG felvételeit. Ez alapján határoztuk meg az IEP (interiktális epileptiform potenciál; spike/tüske vagy meredek hullám) előfordulási gyakoriságát. 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) betegségtartam (4) az epilepszia életkori kezdete (5) generalizált tónusos-klónusos rosszullét (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 (apikális temporális lebeny rezekció) történt, 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.

2.2.Eredmények

A beválasztási kritériumoknak 42 beteg felelt meg (18 nő, 24 férfi), az átlagos életkor 31,4+11 év volt, az epilepsziabetegség életkori kezdete 1 és 56 év között, a betegségstartam 1 és 26 év között változott. 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 neoplasmának, 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 szövettani vizsgálat 18 esetben neoplazmát (9 ganglioma, 7 DNET, 2 astrocytoma), 9 kortikális dysgenesisist (3 polymicrogyria, 6 fokális kortikális dysplasia), 3 esetben cavernomát, 1 betegnél postencephalitis 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. 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. Azon betegek esetében, ahol a lézió az MR alapján neoplasmaként volt azonosítható, 86%-a volt rohammentes volt, 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 elektródát) 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 elektródát használtak, két évvel a műtét után 11 volt rohammentes (73%). A többi 27 beteg, ahol sphenoidális elektródát nem használtak, 19 volt rohammentes a kétéves postoperatív kontrollnál (70%, $p=1.0$, Fisher exact teszt).

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:

- (1) a **magas IEP frekvencia** és a **pozitív familiáris anamnézis** az epilepsziabetegségre vonatkoztatva **negatív** prediktornak,
- (2) a **tumoros etiológia pozitív** prediktornak bizonyult.

Kendl és munkatársai mTLE-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 mTLE-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., 2005). 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 epilepsiára 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 kerülnek 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 egy jól körülhatárolt, lokalizált lézió, így annak komplett – szükség szerint kiterjesztett - rezekciója könnyebben kivitelezhető (mind az epileptogén lézió, mind az EZ), és nagy valószínűséggel teljes egészében eltávolításra kerülhet, mely érthető módon jobb posztoperatív rohamkimenetellel jár.

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

Az epileptogén zóna 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 az R2* relaxitás növekedéséhez vezet. 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 temelés, citokróm rendszer, légzési lánc, neurotranszmitter szintézis enzimeit) (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 FeCl₂/ FeCl₃ 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 meiotemporális 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). A nem-penetráló és penetráló koponyatraumák kapcsán fellépő contúziók és különböző súlyosságú intracraniális vérzéseket követően 20-50% az esély posttraumás 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 fiziologiás 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.

3.1.Módszerek

A vizsgálatba 8 unilaterális mTLE-HS (5 bal, 3 jobb oldali HS) beteget (6 nő) 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. 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.

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 szekvenciát. Az R2* képek elkészítéséhez multi-echo 3D FLASH szekvenciát használtunk 12 echoval. 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. $STE = S_0 \cdot e^{-TE \cdot R_2^*}$) 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 illetve kinyerésre kerültek a vizsgált struktúrák (hippocampus, amygdala, thalamus és pallidum) volumenei is. A szegmentált maszkokat $3 \times 3 \times 1$ -as 2D kernel segítségével erodáltuk a parciális volumenhatás illetve a regisztrációból ($R2^*$ - MPRAGE) eredő hibák csökkentésére.

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). Ismert, hogy a hippocampus sclerózis szelektív neuronpusztulással és gliózissal jár, így felmerül, hogy az észlelt különbséget a két hippocampus volumenkülönbsége befolyásolta. Az ipsi- és kontralaterális hippocampus volumen és az ipsi- és kontralaterális hippocampus $R2^*$ értékek esetleges összefüggését vizsgálva, szignifikáns korrelációt nem találtunk.

3.3.Eredmények összegzése és értelmezése

Előzetes eredményeink azt mutatták, hogy mTLE-HS-ben az $R2^*$ relaxometria a HS-sal 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 meiotemporális

struktúrákat (hippocampus és amygdala), de eredményeink megfelelnek annak a hipotézisnek, mely szerint 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/cytotoxicus hatását kimutatták (Stankiewicz és mtsai., 2007; Agrawal és mtsai., 2006). Mint minden vizsgálati módszernek, így az $R2^*$ relaxomteriának 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 szuszceptibilitási artefaktok (vaszkuláris, mikrostruktúrális eltérések, határfelületek találkozási) illetve egyéb para és diamágneses tulajdonságú fémek, ásványi anyagok jelenléte (kalcium, réz, mangán) is.

Új eredmények összefoglalása

1. Elsőként igazoltuk, hogy az iktális vokalizáció lateralizációs értékkel bír TLE-ban: gyakrabban társul bal oldali (domináns) TLE-vel.
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 lézióknak 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, poszterek

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, Dóczy T, Kövér F, Janszky J, Bogner P. Bi-exponenciális diffúziós jeleltérés vizsgálata mesialis temporális lebeny és juvenilis myoclonosus epilepsziában. Magyar Neuroradiológiai Társaság XXII. Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2014. november 06-08.

4. Nagy Sz, **Horváth R**, John F, Janszky J, Perlaki G, Orsi G, Dóczy 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, Kovacs 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 R**¹, 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** (¹ a két szerző egyenlő mértékben vett részt a munkában)

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, Lajos 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 *Bmal1* 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., Dóczy 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.

Poszterek

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., Czompoly T., Boldizsar F., Zarandi M., Varga J., Berki T., **Horvath RA.**, Schally AV., Nemeth P. (2004) Pituitary growth hormone-releasing hormone receptor antagonists induce Ca²⁺ 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

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.

Szeretnék köszönetet mondani Doktori Iskolánk Vezetőjének Prof. Dr. Komoly Sámuelnek a lehetőségért, a tanításért, a folyamatos iránymutatásért, köszönöm a belém vetett bizalmát, hálás vagyok, 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, Dóczy Tamás Professzor Úrnak, Alois Ebnernek, Reinhard Schulznak, Gyimesi Csillának, Bóné Beátának, Ábrahám Hajnalkának a vizsgálatokban és a publikációk elkészülésében 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 utolsósorban 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, segítségét 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, Friedrich G. Woermannak 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. Köszönöm Varga Eszternek, aki nemcsak a barátságával, hanem a sosem lankadó, elemi kíváncsiság érzésével is megajándékozott közös kutatásaink során.

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