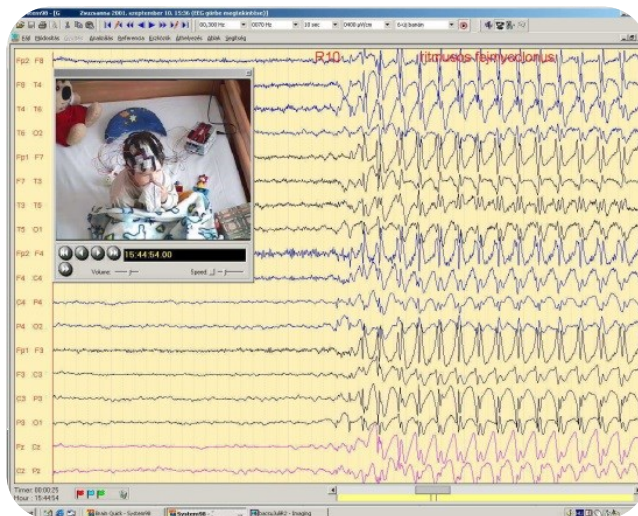


dc_999_15

Gyermekkori rohamok és epilepszia szindrómák tünettana és videó-EEG korrelátumai

MTA Doktori értekezés tézisei

Fogarasi András



Budapest, 2015.

dc_999_15

Tartalomjegyzék

Bevezetés: a videó-EEG monitorizálás klinikai és kutatási jelentősége.....	3
Célkitűzések	6
Betegcsoportok és módszerek	7
Betegek beválasztása	7
Adatbázis építés	7
Roham archiválás és elemzés	8
Statisztikai vizsgálatok	9
Tudományos eredmények összefoglalása.....	10
Videó-EEG monitorizálási adatbázis felépítése	10
Temporális és extratemporális epilepsziák életkorfüggő szemiológiája.....	10
Lateralizációs jelek kutatása gyermekkorban	12
Elektrofiziológiai kutatások	13
Szindróma specifikus kutatások	14
Differenciáldiagnosztikai kutatások	16
Legfontosabb új megállapítások.....	18
A Doktori tézisek alapjául szolgáló közleményeink jegyzéke (a PhD értekezés óta).....	20
Köszönetnyilvánítás	25

Rövidítések

EEG	elektroencefalogram
ES	epilepsziás spazmus
ESES	elektromos status epilepticus alvásban
ExT	extratemporális
FCD	fokális kortikális diszplázia
FLE	frontális lebeny epilepszia
HS	hippocampalis sclerosis
mTLE	mesiális temporális lebeny epilepszia
PCE	posterior cortex epilepszia
PNES	pszichogén nem epilepsziás roham
RE	Rasmussen encephalitis
SCN1A	nátrium csatorna α alegység
SGTKR	szekunder generalizált tónusos-klónusos roham
SWS	Sturge-Weber szindróma
TLE	temporális lebeny epilepszia
VEM	videó-EEG monitorizálás

Bevezetés

A videó-EEG monitorizálás klinikai és kutatási jelentősége

Az **epilepsziát** visszatérő paroxizmális klinikai jelenségek (rohamok) formájában manifesztálódó kóros agyi működések jellemzik. Ahhoz, hogy a rohamokat megfelelően megismerjük és elemezhesük, tartós **videó-EEG monitorizálást** kell végezni és a kapott felvételeket elemezni. Mivel a rosszullétek bevezető tünetei szolgálnak a legfontosabb lokalizációs információval, ugyanakkor nem tudjuk, hogy pontosan mikor indul majd az adott rosszullét, csak a folyamatos (több órás vagy többnapos) VEM vizsgálatok szolgálnak hasznos információval. A **szemiológia** tudománya a rohamok alatt észlelt klinikai jelenségekkel foglalkozik, segítve az egyes rohamok pontos klasszifikálását. Az életkor- és lokalizáció-függő rohamszemiológia pontos ismerete és rendszeres használata sokat segíthet abban, hogy egy epilepsziás rosszullét alatt észlelt jelenségekből következtessünk a rohamindító zóna és a rohamterjedés helyére. Az epilepsziás rohamok rögzítése előtt szemiológiai ismereteket laikus szemtanúk leírásából, esetleg a betegek beszámolóiból, még ritkábban saját megfigyelésekből szerezhettünk. Az epilepszia sebészeti kivizsgálás és ezen belül a tartós VEM elterjedése óta a rohamszemiológiai ismereteink sokkal pontosabbá váltak, hiszen a videó felvételek többszöri visszanezésével olyan apró (szubtilis) jelenségeket is megfigyelhetünk, melyek akár egy laikus, akár egy szakember figyelmét könnyen elkerülhetik. Másrészt egy roham hosszáról vagy a rosszullét alatt jelentkező tudatzavar mértékéről, posztiktális látens hemiparézisről vagy szenzoros afáziáról objektív információkat csak videón rögzített és az roham alatt és után tesztelt felvételek alapján nyerhetünk. Ugyancsak a rögzített rohamok több, egymástól független szakember általi elemzése derített fényt a rohammegfigyelés objektivitására (**interobserver agreement**), ami videó-felvétel hiányában, pusztán a beteg vagy hozzátartozójának beszámolójára hagyatkozva lényegesen gyengébb.

Az epilepszia sebészeti kivizsgálás során a képalkotó vizsgálatok, az EEG felvételek és a rohamszemiológia alapján következtetünk a **rohamindító zóna lokalizációjára**. Ennek fényében a különböző szemiológiai tanulmányok más és más szempontok alapján definiáltak lokalizáció-függő betegcsoportokat. Egyes munkák a strukturális képalkotó vizsgálatokkal észlelt *léziók alapján* -általában az egyes agyi lebenyek érintettsége

szerint- csoportosították betegeiket. Strukturális lézió hiányában -főként a nagyfelbontású MRI korszak előtt- az interiktális vagy iktális *skalp EEG adatok alapján* lokalizálták az egyes rohamokat. Lényegesen megbízhatóbb lokalizációs információt nyújtanak a *mélyelektrodás vizsgálatok*, melyek használatában elsősorban francia és svájci munkacsoportok végeztek úttörő munkát, de ma már számos más centrumban is alkalmazzák, akár a hagyományos invazív kivizsgálási módszerekkel kombinálva. Hazánkban a következő években várható a mélyelektrodás vizsgálatok elterjedése.

Egy adott beteg rohamindító zónáját per definitionem az úgynevezett **gold standard módszerrel** állapíthatjuk meg, melynek lényege, hogy ha egy körülírt agyterület rezekciója után a beteg rohammentessé válik, akkor nagy valószínűséggel kimondhatjuk, hogy az epilepsziát indító fókus az kimetszett területen volt. A szakirodalomban legmegbízhatóbbnak tartott szemiológiai elemzések ezért a gold standard szabály alapján kiválasztott, lehetőleg hosszabb ideje rohammentes egyének műtét előtti rohamainak videó-elemzésével készülnek.

A VEM vizsgálatok **három alapvető indikációval** történnek: (1)*epilepsziasebészeti kivizsgálás* részeként az epilepsziás fókus meghatározása céljából, (2)az epilepsziás megnyilvánulások *szindromatológiai besorolásának* elősegítésére, illetve (3)*differenciáldiagnosztikai* megfontolásból: epilepsziás és nem epilepsziás eredetű paroxizmális jelenségek elkülönítésére és ezek azonosítására mind felnőtt, mind gyermekkorban. Az **epilepszia sebészeti indikációval** kapcsolatosak a lebenyfüggő rohamszemiológiát, a lateralizációs jeleket, az iktális és posztiktális automatizmusokat érintő, valamint az elektrofiziológiai jellegű kutatásaink. A **szindromatológiai pontosítás céljából** végzett vizsgálatokból született meg néhány fontos gyermekkori epilepszia szindrómát érintő, a **differenciáldiagnosztikai célból** készült felvételekből pedig a gyermekkori PNES szemiológiai klasszifikációját leíró kutatásunk.

Célkitűzések

2001-ben megnyílt az első, többnapos folyamatos gyermek VEM vizsgálatra alkalmas hazai laboratórium a Bethesda Gyermekkorházban. A laboratórium vezetésével felhalmozódó tapasztalat, illetve a Bolyai, majd OTKA-ösztöndíjak segítségével az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben zajló kutatások, valamint nemzetközi kapcsolatok segítettek az alábbi célok kijelölésében:

1. A 2001-ben kialakított első magyarországi tartós gyermek VEM laboratóriumban tudományos kutatási célra felhasználható, folyamatosan bővülő adatgyűjtő rendszer kiépítése.
2. A különböző lokalizációjú fokális epilepsziás rohamok életkorfüggő szemiológiájának leírása, ezen belül a leggyakoribb –temporális lebeny- epilepszia szemiológiai vizsgálata csecsemőtől felnőttkorig.
3. A kisgyermekkorú extratemporális epilepsziák szemiológiájának részletes vizsgálata.
4. A felnőttekben korábban leírt valamennyi lateralizációs jel részletes gyermekkorú elemzése, azok lateralizációs értékének igazolása kisgyermekkorban.
5. Új, eddig nem publikált lateralizációs jelek keresése gyermekkorban, különösen a tesztelésre nem alkalmas, preverbális életkorban.
6. Az epilepsziás rohamok során észlelt automatizmusok átfogó gyermekkorú kutatása, eddig nem kutatott automatizmus típusok vizsgálata.
7. A szubklinikus rohamminták klinikai hasznának vizsgálata az epilepszia sebészeti kivizsgálás során.
8. Szakemberek és laikusok rohammegfigyelő képességének felmérése szemmozgás-követő műszer segítségével. A laikusok rohammegfigyelő képességének javítása.
9. A rohamleírás és a videó felvétel értékének objektív összehasonlítása az epilepszia sebészeti kivizsgálás során.
10. Klinikailag fontos gyermekkorú epilepszia szindrómák (Rasmussen encephalitis, Dravet szindróma, Sturge-Weber szindróma és ESES szindróma) elektro-kliniko-radiológiai összefüggéseinek vizsgálata.
11. Nem epilepsziás eredetű paroxizmális jelenségek szisztematikus vizsgálata, különös tekintettel a pszichogén nem epilepsziás rohamokra.

Betegcsoportok és módszerek

Betegek beválasztása

Kevés olyan epilepszia sebészeti centrum létezik, ahol megfelelő méretű gyermekkori csoport állítható össze a gold standard szabályn alapuló rohamszemiológiai munkák elkészítéséhez. A szemiológiai kutatások gold standardja azt jelenti, hogy csak olyan betegek műtét előtti rohamait elemezzük, akik a műtétet követően teljesen rohammentessé váltak és a műtėti rezekciójuk egyetlen lebenyt érintett. Ezzel a módszerrel biztosítható, hogy az –eltávolításra került- rohamindító zóna biztosan temporális, frontális, occipitális, stb. lokalizációjú volt. Ráadásul ezen kutatási eredmények klinikai alkalmazásának van jelentősége később az epilepszia sebészeti kivizsgálás során, hiszen ott éppen arra vagyunk kíváncsiak, hogy melyik terület eltávolítása fog hozzájárulni a beteg teljes rohammentességéhez.

Következtetéseinknél mindig figyelembe vettük, hogy vizsgált betegeink nem általában az epilepsziával, mégcsak nem is a fokális epilepsziákkal élők csoportját reprezentálják, hanem egy olyan speciális betegcsoportot, akik gyógyszerrezisztens fokális (többnyire ismert agyi lézió okozta) epilepszia miatt állnak gondozás alatt.

Adatbázis építés

A tisztán gyermekkori (elsősorban lateralizációs és lokalizációs) jelek kutatásainak többségét egy 100 fős (52 leány, 48 fiú) konszekutív gyermek adatbázis alapján végeztük, melyet a Bethel Epilepszia Centrumban (Bielefeld, Németország) építettem fel. Csak ≤ 12 éves gyermekeket vontam be a vizsgálatba, hogy a típusos felnőttkori szemiológiai jegyeket hordozó serdülők adatai ne torzítsák a tisztán gyermekkori vizsgálatot. A műtétet megelőzően valamennyi beteg terápiareszisztens FLE, TLE vagy PCE epilepsziában szenvedett, majd átesett többnapos VEM vizsgálaton és sikeres epilepszia műtéten. Csak a műtét után rohammentes gyermekek kerülhettek be az adatbázisba, biztosítva ezzel a rohamindító zóna pontos, a gold standard szabálynak megfelelő lokalizálását. A posztoperatív követés 6 hónap és 5,5 év [átlag 2,0 év] között volt. Végezetül 21 FLE, 61 TLE és 18 PCE gyermek felelt meg a kritériumoknak. Bár az ExT epilepszia valamivel gyakoribb gyermekkorban, az észlelt TLE túlsúly az ebben a csoportban gyakoribb sikeres műtėti kimenetellel magyarázható. Azért, hogy biztosan lehessen vizsgálni a temporális és ExT epilepsziák közti különbségeket is, a nagy kiterjedésű „vegyes” (pl.

frontotemporális vagy temporo-parieto-occipitalis) műtét kizárási kritérium volt. A 100 betegnek összesen 514 archivált rohama volt elérhető reanalízis céljára.

Később, az idő elteltével az adatbázis folyamatosan bővült és későbbi kutatásainkat még nagyobb betegcsoporton tudtuk vizsgálni. Bevonásra kerültek a Bethesda Gyermekkórház (Budapest) hasonló kritériumoknak megfelelő betegek is.

A teljes életkort (csecsemőtől felnőttkorig) átívelő multicentrikus kutatásainkba (melynek során csak TLE betegeket vizsgáltunk) bevont felnőttkorú betegek az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Epilepszia Centrumában kerültek kivizsgálásra. Ez az egyedülálló (gyermeket és felnőtteket „egy kézben tartó”) betegcsoport már 155 TLE beteg 605 rohamát tartalmazta.

Később, a saját PhD hallgatókkal megtervezett és elvégzett gyermekkori kutatások során már nem volt alkalmunk a betheli rohamfelvételek elérésére, de ekkorra már felépült egy olyan egyközpontú 600 fős hazai gyermek VEM adatbázis, ami lehetővé tette ezen önálló kutatások elvégzését. Így például a gyermekkori PNES szemiológia, a szubklinikus rohamminták vagy az ESES adatok elemzése már ezen az adatbázison történt.

A nem vagy nem csak szemiológiai jellegű, szindróma specifikus kutatásaink során egy-egy ritka szindrómából kellett megfelelő méretű betegcsoportot összeállítanunk. Ez vagy hazai együttműködés keretében (Dravet szindróma, Rasmussen encephalitis, ESES szindróma) vagy nemzetközi multicentrikus vizsgálat formájában (Sturge-Weber szindróma) történt.

Dolgozatomban minden egyes kutatási anyag bevezetésekor részleteztem, hogy pontosan melyik adatbázisból dolgoztunk.

Roham archiválás és elemzés

A rohamok egymással szinkronizált, de a videó és EEG jeleket egymástól függetlenül rögzítő monitorizáló egységen kerültek felvételre (VANGARD digitális EEG szoftver és SONY analóg videó kamera a Bethel Epilepszia Centrumban és Micromed digitális VEM rendszer a Bethesda Gyermekkórházban és az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben), így lehetőségünk nyílt arra, hogy a videó-felvételeket az EEG jelenségek ismerete nélkül (tehát nem split-screen technikával) elemezzük. Ez fontos volt pl. a klinikai rohamhossz vagy a lateralizációs jelek objektív meghatározásához. A rosszulletek alatt és után a betegeket szakképzett EEG-asszisztensek tesztelték: kérdések feltevésével

és feladatok adásával vizsgálták a gyermekek tudatállapotát és az esetleges lateralizációs jeleket (oldalkülönbség, beszédzavar, stb).

A videószalagra vagy CD lemezre rögzített epilepsziás rohamokat ketten elemeztük, egymástól függetlenül az erre a célra készített adatlap segítségével. Az adatlapon értékeltük a *roham indulásának körülményeit* (éber állapot vagy alvás, volt-e aura?), a beteg *magatartásbeli, tudatállapotbeli, szenzoros, vegetatív és motoros* jeleit, valamint az eddig leírt összes *lateralizációs jel* előfordulását mind a roham alatt, mind posztiktálisan. Valamennyi jelenséget a felvételeken látható *időjellel* is elláttunk, így a feldolgozás során követhető volt, hogy egy adott szemiológiai jel a roham hányadik másodpercében indul vagy fejeződik be. Végül egy *rohamklasszifikációs sor* zárta az elemző ívet, melyhez a VEM laborokban világszerte használt szemiológiai alapú rohamklasszifikációt alkalmaztuk. A videó felvételek elemzése mellett átnéztük a betegek orvosi dokumentációját és rögzítettük a legfontosabb klinikai, képalkotó, műtéti és etiológiai adatot.

Statisztikai vizsgálatok

A vizsgálattal kapott adatok közötti összefüggések szignifikanciáját az esetszámnak és a változók jellegének megfelelően Chi-négyzet próbával, Fisher teszttel, Mann-Whitney teszttel és Spearman rank korrelációval elemeztük. A kapott szignifikáns összefüggések egymástól való függetlenségét logisztikus regressziós próbával ellenőriztük. Minden esetben a 0,05-nél kisebb p értékeket tekintettük szignifikánsnak.

A megfigyelők közötti egyetértés (interobserver agreement) a κ -koefficiens meghatározásával és a kapott κ -érték következő kategorizálásával történt: nagyon jó ($\kappa=0.81-1.00$), jó ($\kappa=0.61-0.80$), közepes ($\kappa=0.41-0.60$), elfogadható ($\kappa=0.21-0.40$) és gyenge ($\kappa<0.20$) (Altman, 1991).

Tudományos eredmények összefoglalása

Videó-EEG monitorizálási adatbázis felépítése

Az MRE Bethesda Gyermekkorház Neurológiai Osztályán 2001 júniusa óta működő VEM laboratóriumban a legelső beteg monitorizálásától kezdve egy olyan elektronikus adatgyűjtő rendszert alkalmaztunk, mely lehetővé tette a naprakész adatok lekérését; nemcsak működési statisztikák készítését, hanem tudományos kutatásokhoz szükséges adatbázisok gyors összeállítását is. Amellett, hogy minden betegről készült egy szigorú protokoll szerinti *Videó-EEG monitorizálási összefoglaló*, a legfontosabb adatokat egy adatlapon is összesítettük, majd ezeket az adatokat egy közös, excel tábla alapú adatbázisba is bevittük.

Az első tíz év alatt –amikor adatainkat először publikáltuk részletesen- 541 betegnél 597, huszonnégy óránál hosszabb VEM történt. A betegek életkora 0-36 (átlag 9,2) év volt, 32 betegünk (5%) volt túl a 18 éves életkoron. 477 vizsgálat (80%) során sikerült rögzíteni a kérdéses klinikai jelenséget mely a nemzetközi közlemények adataival összehasonlítva (59-85%) kiváló eredménynek számít.

241 vizsgálat (40%) történt epilepsziasebészeti indikációval. A differenciáldiagnosztikai céllal végzett 356 VEM-ből epilepszia diagnózisához vezetett 191 vizsgálat (54%). 165 vizsgálatnál (46%) a kérdéses jelenség nem epilepszia volt vagy az epilepszia diagnózisát nem tudtuk megerősíteni, illetve kizártuk fennállását. A nem epilepsziás jelenségeket a következő csoportokba osztottuk: pszichogén jelenségek, mozgászavarok, alvásban megnyilvánuló paroxizmális jelenségek és viselkedészavarok.

A VEM megjelenése megújította gondolkodásunkat az epilepsziáról. Többször rohamot és iktális EEG-t látva sokkal több ismeretünk lett a rohamok zajlásáról. Ezáltal pontosabban tudunk anamnézist felvenni, célratörőbben EEG-t értékelni. Könnyebbé vált a differenciáldiagnosztika, a szindróma-besorolás és természetesen mindezek következtében nőtt a terápia hatékonysága és javult betegeink életminősége is.

Temporális és extratemporális epilepsziák életkorfüggő szemiológiája

Részint neurodevelopmentális, részben epilepszia sebészeti megfontolások miatt a fokális epilepsziák tárgyalásakor gyakran alkalmazzuk a temporális és ExT epilepsziák

elkülönítését. Előbbi a felnőttkori, utóbbi pedig a gyermek epilepszia sebészeti centrumokban okoz gyakoribb problémát. Több kutatásunk e két csoport rohamszemiológiájával és annak is életkorfüggő sajátosságaival foglalkozott.

Temporális lebeny epilepszia szemiológiai vizsgálata kisgyermekkorban

A kisgyermekkorban TLE kutatásunk célja annak az életkori határnak a leírása volt, ahol először jelenik meg a felnőttkorra jellemző rohamszemiológia. Ahhoz, hogy kvantifikálni és statisztikailag vizsgálni tudjuk a rohamszemiológia sajátosságait és változásait, bevezettük a *motoros rohamkomponens arány* fogalmát: minden betegnél képeztünk egy törtet, melynek számlálójában a motoros rohamkomponensek száma, nevezőjében pedig az összes rohamkomponens száma állt. Ezt a motoros rohamkomponens arányt a későbbiekben jól tudtuk alkalmazni a rohamszemiológia és az életkor összefüggéseinek vizsgálatára, illetve csökkentette azt a torzító tényezőt, hogy egy-egy betegnél különböző számú rohamfelvétel állt rendelkezésre. Vizsgálataink alapján 3 és 4 éves életkor között volt az a határ, amikor először jelentek meg a felnőttkorra hasonlító, arresttel és automatizmusokkal járó pszichomotoros rohamok.

Temporális lebeny epilepszia szemiológiájának vizsgálata csecsemőtől felnőttkorig

Kisgyermekkorban TLE kutatásaink egyik metodikai problémája volt, hogy az általunk részletesen elemzett fiataalkori adatokat olyan felnőttkori kutatások eredményeivel kellett összevetnünk, melyek más kutatóhelyeken és ezért részben eltérő metodikával készültek. A korábbi kutatócsoportok –hozzánk hasonlóan- ugyanis vagy csak gyermekeket vizsgáltak és a kapott eredményeket hasonlították össze az irodalomban található felnőttkori leírásokkal vagy kizárólag felnőtt betegek rohamait elemezték. A világon először megpróbálkoztunk ezért azzal, hogy egy nagy betegpopulációban ugyanaz a munkacsoport elemezze a gyermek-, serdülő-, és felnőttkori rohamokat és összehasonlítsa a rohamszemiológia különböző elemeit.

155 beteg 605 rohamát elemeztük részletesen egymástól függetlenül: egy felnőtt- és egy gyermekneurológus szakorvos. Életkoruk alapján négy csoportba osztottuk őket: iskoláskor előttiak (<6 év), iskolások (6-12 év), serdülők (12-18 év), felnőttek (>18 év).

A statisztikai vizsgálatok alapján az automatizmusok előfordulása, a SGTKR, a lateralizációs jelek száma és a motoros rohamkomponens arány életkor-függő jelenségnek bizonyult, míg az aurák, a emocionális és a vegetatív jelek előfordulása független volt a betegek életkorától.

Az életkor és ezen keresztül az agy érési folyamata tehát szignifikánsan befolyásolja az epilepsziás rohamok néhány fontos jellegzetességét, így a motoros rohamok és a lateralizációs jelek előfordulását. Vizsgálataink statisztikai módszerekkel támasztották alá azt a korábbi megfigyelést is, hogy a TLE szemiológiája folyamatos fejlődésen megy keresztül és válik egyre komplexebbé a felnőtt populációban.

Prediktív tényezők a gyermekkori extratemporális epilepsziák differenciáldiagnosztikájában

12 év alatti, műtét után rohammentes olyan betegeket válogattunk be ebbe a vizsgálatba, akiknél a rezekció vagy csak a frontális vagy csak a parietális/occipitális lebenyt érintette. Összesen 35 (20 FLE és 15 PCE) beteg felelt meg a kritériumoknak, akiknek 177 archivált rohamfelvételét tudtuk újraelemezni. A legfontosabb prediktív tényező az *aurák* megjelenése és típusa volt a két csoportban. Szomatoszenzoros aurát csak az FLE csoportban észleltünk, míg vizuális aura kizárólag a PCE gyermekeknél jelentkezett. A *tónusos roham* gyakrabban jelentkezett a FLE csoportban.

Érdekes módon a többi, felnőttkorban leírt szemiológiai jegy nem segítette a differenciálást gyermekkorban. A felnőttkorban inkább frontális epilepsziára jellemző klónusos rohamok, illetve a kisgyermekkorban típusos ES hasonló frekvenciával jelentkezett mindkét csoportban, megerősítve azt a tapasztalatot, hogy egy életkor- és nem lokalizáció-függő rohamtípusról van szó.

Igen sok felnőttkori TLE tünetet –pszichomotoros rohamot, verziót, disztóniás kéztartást, orális és manuális automatizmust, posztiktális orrtörlést- észleltünk mindkét ExT csoportban, alátámasztva mind a frontális, mind az occipitális lebeny funkcionális összeköttetéseit a temporális régiók felé.

Lateralizációs jelek kutatása gyermekkorban

Ismert lateralizációs jelek szisztematikus gyermekkori kutatása

Valamennyi, a felnőttkorban eddig leírt lateralizációs jel előfordulását megvizsgáltuk egy 100 fős, a gold standard szabály szerint összeállított gyermekcsoporton. 75 gyermeknél fordult elő legalább egy lateralizációs jel a rögzített rohamok során, melyek közül szignifikáns lateralizációs értékkel bírt iktálisan az egyoldali manuális automatizmus, disztónia, egyoldali tónusos roham, verzió, egyoldali klónusos roham és a nisztagnus. A posztiktális jelek közül az orrtörlés, Todd parézis, beszédzavar és az arctörlés volt

megbízható lateralizációs jel gyermekkorban. Kiemelendő ezen felül a lateralizációs jelek magas (87-100%-os) pozitív prediktív értéke.

A lateralizációs jelek gyakorisága és klinikai haszna mellett azok *életkorfüggő eloszlását* vizsgálva azt találtuk, hogy a nisztagnus, az egyoldali tónusos, illetve klónusos roham, valamint a posztiktális orrtörlés és a Todd parézis olyan lateralizációs jelek, melyek nem igényelnek együttműködést a kisgyermektől, ugyanakkor magas lateralizációs értékkel bírnak csecsemőkortól kezdve. Ezek az adatok nagyban hozzájárulhatnak az egyébként kevés lateralizációs jelet mutató csecsemők és kisgyermek mûtét elõtti kivizsgálásához.

Új, eddig nem publikált lateralizációs jelek gyermekkorban

A fent részletezett szisztematikus kutatás mellett a klinikai kutatás során találkoztunk olyan rohamszemiológiai jegyekkel, melyek gyermekkorra jellemzõek, de senki nem foglalkozott még lokalizációs vagy lateralizációs értékük megközelítésével. Így leírtuk a preiktális magtartás változás (behavioral change), az iktális elsápadás, a posztiktális perszeveráció és a pozitív emocionális rohamtünetek (ezen belül az iktális mosoly) lateralizációs jelentőségét.

Elektrofiziológiai kutatások

Elektrofiziológiai kutatásaink is fontos új adatokkal járultak hozzá a gyermekkori VEM és ezen keresztül általában a mûtét elõtti kivizsgálások minél megbízhatóbb elvégzéséhez. Ezen kutatások részben az eddig részletesen nem vizsgált EEG jelenségekkel (szubklinikus rohamminták), részben a rohammegfigyelés humán aspektusaival, annak hatékonyságával foglalkoztak.

Szubklinikus rohamminták szerepe a videó-EEG monitorizálás során

59 gyermeknél regisztráltunk skalp elektródákkal szubklinikus rohammintát. Az epilepszia fennállási ideje és a monitorizálás időtartama is hosszabbnak bizonyult a szubklinikus rohammintát mutató gyermekek között, ugyanakkor az életkor és az oldaliság nem volt megkülönböztetõ tényezõ.

A szubklinikus rohamminták jelenléte a kivizsgálások 85%-ában segítette a diagnosztikai folyamatot: vagy a *rohamindító zóna meghatározásában* segített, vagy *további rohamindító zónák jelenlétét vetette fel*, vagy pedig az *antiepileptikus terápiát (annak folytatását illetve módosítását) befolyásolta*.

Rohammegfigyelés hatékonyságának javítása vizuális visszacsatolással

Epilepsziás betegeket gondozva minden szakember számára nélkülözhetetlen a szemtanúktól kapott pontos rohamleírás, de ehelyett gyakran megbízhatatlan beszámolókat kapunk. Az ELTE Programozáselmélet és Szoftvertchnológiai Tanszék munkatársaival ezért egy olyan kutatási projektet állítottunk össze, melynek során különböző szakértelmű egyének négy csoportjának (laikusok, orvorezidensek, gyermekneurológiai osztály ápolói, illetve EEG-ben jártas expertek) rohammegfigyelési pontosságát, ezzel párhuzamosan rohammegfigyelő sajátosságait (szemfixálási és pásztázási idők) teszteltük heteken keresztül, majd kísérletet tettünk e képességük javítására. A szemfixációs adatokat elemezve különbséget észleltünk az egyes csoportok között. A tapasztaltabb ápolókra és expertekre a rövidebb fixációs idők (<200 ms) nagyobb gyakorisága volt jellemző, míg a kevésbé tapasztalt natív és rezidens csoport hosszabb ideig (200-400 ms) fixált egy pontra. Ez a különbség azután hétről hétre csökkent, és a kevésbé tapasztalt megfigyelők fixációs görbéje folyamatosan közelített a tapasztaltabbakéhoz. Ezen túl az egyes csoportokon belül is volt elmozdulás, egyre rövidültek a fixációs idők, ami azt jelenti, hogy egységnyi idő alatt egyre több területet be tudtak pásztázni a szemükkel.

Kutatásunk alátámasztotta, hogy a szöveges és vizuális információkkal megtámogatott tanulás hatékony a rohammegfigyelés színvonalának javításában.

Szindróma specifikus kutatások

Hemiszfériális epilepszia szindrómák

Ebbe a csoportba olyan agyi lézionális betegségek tartoznak, melyekre egy féltekének (vagy kiterjedt részének) fokozatos vagy hirtelen sérülése jellemző. Ide tartozhatnak fejlődési rendellenességek (hemimegalencephalia), vaszkuláris (nagy kiterjedésű stroke), gyulladásos (Rasmussen encephalitis) és más etiológiájú kórképek. Három ilyen kórképet vizsgáltunk részletesebben.

Rasmussen encephalitis korai diagnosztikája PET vizsgálatok segítségével

Tizenhárom RE beteg klinikai és képalkotó adatainak tanulmányozása a strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok fontos, a korai diagnózis felállításában egymást kiegészítő szerepét tárta fel. Típusos, RE-re jellemző lelet volt a korai, először a frontális vagy temporális régióban jelentkező metabolikus eltérés. A PET vizsgálat hamarabb és nagyobb kiterjedésben mutatja a patológiát, mint a vele egyidőben készült MRI. Míg a strukturális eltérés mindvégig egyoldali marad, addig a funkcionális képalkotó vizsgálat

jelezhetett kontralaterális frontális vagy cerebelláris eltérést. Törzsdúci érintettség illetve a betegségre jellemző hemiszfériális hipometabolizmus típusosan csak több hónappal a betegség indulása után volt észlelhető.

Elektro-kliniko-radiológiai összefüggések Sturge-Weber szindrómában

Egy multicentrikus vizsgálat keretében az addigi legnagyobb SWS betegcsoportot (86 fő) állítottuk össze a Bethesda Gyermekkorház, az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, a Bethel Epilepszia Centrum (Németország), a Boston Children's Hospital (USA) és a Cleveland Clinic (USA) archívumából.

Az angiomatózis kiterjedése alapján *fokális* és *hemiszfériális* csoportot tudunk megkülönböztetni. A nem, a lézió oldalisága, az epilepszia fennállási ideje, a szekunder generalizált rohamok megjelenése, illetve a rohamgyakoriság független változóként jelent meg a két alcsoportban. 10%-ban láttunk *kétoldali* MR léziót: egyik oldalon a teljes félteke, másik oldalon pedig fokális érintettséggel. A bilaterális csoport klinikai tulajdonságai nem különböztek szignifikánsan az unilaterális esetektől.

Az epilepszia indulási ideje függött az MR lézió kiterjedésétől: a féltekei betegek epilepsziája fiatalabb életkorban indul. Ugyanakkor a fokális angiomatózis nem progrediált féltekei formába, amit az bizonyít, hogy az epilepszia hosszabb fennállási ideje nem függött össze gyakoribb féltekei kiterjedéssel. Egyéb változók, beleértve a roham frekvenciát és a SGTKR megjelenését, nem függtek össze a lézió kiterjedésével. Ezek az adataink felvetik annak lehetőségét, hogy –az egyenlőre ismeretlen etiológiájú– SWS eleve (genetikailag?) meghatározott két alcsoportra oszlik, és ez fogja megszabni az MR lézió kiterjedését.

ESES szindróma

33 ESES betegünk anyagának feldolgozása és tartós követése (összesen 476 vizit) alapján a betegek kevesebb, mint fele (n=15) *non-léziós*, nagyobbik része (n=18) *léziós* etiológiájú volt. Négy esetben szerzett operkuláris szindróma, három esetben Landau-Kleffner szindróma jellegzetességeit mutatta a körlefolyás, egy esetben pedig a BCTE formakörbe volt sorolható annak ellenére, hogy az alvásos EEG morfológiája rövid ideig kimerítette az ESES kritériumát. A léziós betegek közül 11-nél diszgeneszis igazolódott, a fennmaradó 7 eset aszfixiás kórereditű volt. A 18 MR lézióból 5 hemiszfériális, 5 pedig perisylvian elhelyezkedésű volt. Négy esetben thalamus lézió volt kimutatható, míg szintén négy esetben az elváltozás a rolandikus területeken kívül feküdt. Egy

hemiszfériális diszgenezises betegünk esetismertetése kapcsán részletesen is publikáltuk az ESES szindróma diagnosztikai és terápiás kihívásait.

Dravet szindróma

A Bethesda Gyermekkórház Neurológiai Osztályán 1988. és 2008. között diagnosztizált 20 Dravet szindrómás beteg kórtörténetét, neurológiai és kognitív statusát, EEG vizsgálatait, illetve koponya MR felvételeit tekintettük át részletesen. A mutáció analízis, illetve a gén deléciók vizsgálata (Multiplex Amplification Quantification (MAQ) módszerrel) az Antwerpeni Egyetem Molekuláris Genetikai Intézetében (Belgium) zajlott. Az SCN1A génben nem találtunk mutációt 3 betegnél, a többieknél a mutációk megoszlása: 4 nonsense, 2 splice site, 4 frameshift, 1 deléció és 6 missense mutáció volt. Egy beteg missense mutációja édesanyja vérmintájából készült DNS mintában is kimutatható volt (klinikai tünetek nélkül). A betegeinknél leírt mutációk típusa nem támasztotta alá azt a korábbi megfigyelést, hogy a borderline formakörhöz tartozóknál nagyobb arányban missense mutációk, a súlyosabbnak tekinthető Dravet szindróma-ben pedig a „súlyosabb” nonsense, frameshift, splice-site és deléciós típusú mutációk fordulnak elő nagyobb arányban.

A klinikai tünetek részletes leírása mellett elsőként írtuk le a Dravet szindrómában gyakrabban előforduló HS kialakulását, másrészt felhívtuk a figyelmet, hogy egy ilyen speciális szindrómában kialakulhat HS mTLE szindróma későbbi elektroklínikai tünetei nélkül is. Adataink segíthetik nemcsak a Dravet szindrómás csecsemők minél korábbi diagnózisát, hanem egy epilepszia sebészeti buktató (HS, mint definitív rohamindító zóna) elkerülését is. Egy nyolc évvel később publikált 72 szerzős tanulmány egyértelmű összefüggést talált több ezer mTLE epilepsziás beteg anamnézisében szereplő lázgörcs és az SCN1A gén mutációja között, igazolva korábbi kis esetszámon alapuló eredményeinket.

Differenciáldiagnosztikai kutatások

Pszichogén nem epilepsziás rohamok szemiológiája és klasszifikációja gyermekkorban

A 2001. és 2011. között a Bethesda Gyermekkórházban tartós VEM vizsgálaton átesett és PNES kimenő diagnózist kapott 27 gyermek (<18 év) adatait dolgoztuk fel adatbázisunk alapján. A 27 gyermeknek (21 lány) 75 archivált rosszullétét elemezhettük újra. A PNES diagnózisú gyermekek átlag életkora szignifikánsan magasabb volt, mint a többi VEM-en

átesett betegé. Kilenc (33%) gyermeknek a PNES-en kívül valódi epilepsziás rohamai is voltak. A PNES első jelentkezésekor a gyermekek átlagos életkora 11.6 ± 3.2 év volt.

A PNES rosszullétek szignifikánsan hosszabbnak bizonyultak, mint a VEM során rögzített epilepsziás eredetű rosszullétek időtartama.

Szemiológiai szempontból a felnőttkori PNESben leírt klasszifikációs rendszer alapján az általunk vizsgált események közül 18 (24%) tartozott a ritmusos motoros PNES-ek közé, ami feleakkora gyakoriságot jelent, mint felnőttekben (áadásul a mi betegeink között nem fordult elő a felnőtteknél jellemző hipermotoros PNES). A komplex motoros roham 13%, a kevert PNES 4%-ban fordult elő, ami nagyjából megegyezett a felnőtteknél leírt gyakoriságokkal. A dialeptikus forma viszont jelentősen gyakoribb volt gyermekek között, mint felnőttekben.

Vizsgáltuk a rohamok egyéni belüli *homogenitását* is. 23 gyermek (85%) minden rohama ugyanabba a szemiológiai csoportba tartozott. A különböző rohamformákat összehasonlítva a legfiatalabb betegek a dialeptikus csoportba tartoztak.

Kapott eredményeink alapján javaslatot tettünk a korábban leírt *PNES klasszifikáció módosítására* gyermekkorban. A gyermekeknél megfigyelt rohamok alapján a főleg motoros tünetekkel járó rohamok minor- és major- motoros rohamokra való felosztását javasoltuk. A felosztást nem a szimmetria és szinkronitás, hanem inkább a mozgás mennyisége, kiterjedése és a válaszkészség megléte vagy hiánya alapján tettük meg. A minor motoros roham jellemzően egy homogén motoros aktivitás (legtöbbször tremor, de előfordulhat tónusszerű mozgás is), mely kiterjedésében lokalizált, általában szinkron, és gyakrabban érinti a felső végtagot, mint az alsót. Az esetek nagy részében nem jár tudatvesztéssel. Azok a rohamok, melyek ennél összetettebb mozgással járnak, több végtagot is érintenek, migrálnak, és jellegükben változnak a major motoros rohamok közé soroltuk. Ebben a csoportban gyakran jelentkezik tudatzavar is. A major motoros rohamokat tovább lehetett osztani a mozgás szinkroniája alapján szinkron, ritmusos motoros illetve aszinkron motoros rohamokra, mely utóbbi nagyrészt megfelel a korábbi hipermotoros rohamoknak.

Klasszifikációnk megjelenése után a legfontosabb gyermekkori PNES megállapításainkat további vizsgálatok is megerősítették, sőt a megjelenés óta eltelt rövid idő ellenére klasszifikációs javaslatunkat is alkalmazták más centrumban.

Legfontosabb új megállapítások

A gyermekkori VEM kapcsán végzett kutatásaink számos új információval gazdagították nem csak az epilepszia sebészeti kivizsgálás klinikai gyakorlatát, de bepillantást engedtek a fejlődő agy működését tükröző legfontosabb rohamszemiológiai változásokba is. Kapott eredményeinket a kutatási témakörök alapján összegeztem:

Videó-EEG monitorizálási adatbázis felépítése

1. Felépítettük és 14 éve folyamatosan bővítjük a legnagyobb hazai gyermek VEM adatbázist. 2015. márciusáig 850 tartós VEM történt, melynek adatai klinikai és kutatási célra azonnal felhasználható SPSS alapú adatbázisban érhetők el.

Életkorfüggő szemiológiai kutatások

2. Leírtuk a kisgyermekkori TLE részletes szemiológiai változását csecsemőtől felnőttkorig, nagy esetszámú betegcsoporton igazoltuk, hogy a TLE rohamok az életkor és az agy fejlődésének előrehaladtával egyre komplexebbé válnak. A rohamszemiológia kvantifikálására bevezettük a motoros rohamkomponens fogalmát.

3. Leírtuk a kisgyermekkori ExT epilepsziák szemiológiai sajátosságait, felnőttkori formáktól való eltéréseit. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy az ExT csoporton belül a FLE és PCE kisgyermek rohamkarakterisztikája kevésbé tér el egymástól, mint felnőttkorban. Megállapítottuk, hogy –felnőttekkel ellentétben- a kisgyermekkori ExT epilepszia nagyon sok TLE tulajdonsággal rendelkezik.

Lateralizációs jelek kutatása

4. Kisgyermekkori betegcsoporton elemeztük a felnőttkorban leírt összes lateralizációs jelet és statisztikailag igazoltuk azok lateralizációs értékét. Kimutattuk, hogy egyes lateralizációs jelek már a –tesztelésre nem alkalmas- csecsemő-kisdeddkorban is megbízhatóan használhatók.

5. Elemeztük a kisgyermekkori epilepsziás rohamok emocionális és vegetatív tüneteit és azok lokalizációs értékét. Kimutattuk, hogy a posztiktális köhögés temporális, a negatív emocionális tünet pedig –szemben a felnőttkorral- ExT lokalizációs jel ebben az életkorban.

6. Leírtunk új lokalizációs/lateralizációs jelet: a roham előtti magatartás változás altípusait, az iktális mosolyt (jobb félteke), az iktális elsápadás jelenségét (bal félteke), valamint a posztiktális perszeverációt (szintén bal féltekei lateralizációs jel).

Epilepsziás automatizmusok kutatása

7. Az iktális és posztiktális automatizmusok vizsgálata során adatokkal támasztottuk alá, hogy az epilepsziás automatizmus patomechanizmusának hátterében mind iktális aktiváció, mind posztiktális kimerülés állhat.

Elektrofiziológiai kutatások

8. Leírtuk a skalp elektródákon észlelt szubklinikus rohamminták klinikai szerepét az epilepszia műtéti kivizsgálás és a gyógyszeres beállítás vonatkozásában.

9. Szemmozgás-követő műszer adataival igazoltuk, hogy másképp nézik az epilepsziás rohamokat a laikus és a szakember szemtanúk és igazoltuk, hogy a rohammegfigyelő képesség komplex oktatással fejleszhető.

Szindróma specifikus kutatások

10. Új elektro-kliniko-radiológiai összefüggéseket írtunk le néhány fontos gyermekkori epilepszia szindróma vonatkozásában: Rasmussen encephalitisben a korai diagnózis felállításához, Dravet szindrómában a HS kialakulásához és klinikai szerepéhez, Sturge-Weber szindrómában a betegség altípusainak prediktív tényezőihez, ESES szindrómában pedig a korai műtéti beavatkozáshoz adtunk szempontokat.

Differenciáldiagnosztikai kutatások

11. A legnagyobb magyarországi gyermek VEM adatbázis elemzésével leírtuk a leggyakoribb hazai kórképeket az epilepszia differenciáldiagnosztikája során.

12. Javaslatot tettünk a gyermekkori pszichogén nem epilepsziás rohamok –felnőttekétől eltérő- szemiológiai klasszifikációjára.

A Doktori tézisek alapjául szolgáló közlemények jegyzéke (a PhD értekezés óta)

A tézisek alapjául szolgáló angol nyelvű, impact faktorral rendelkező, nemzetközi folyóiratokban megjelent eredeti közlemények

Fogarasi A, Jokeit H, Faveret E, Janszky J, Tuxhorn I. The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:638-43. **IF:3.53**

Fogarasi A, Boesebeck F, Tuxhorn I. A detailed analysis of symptomatic posterior cortex seizure semiology in children younger than 7 years. *Epilepsia* 2003;44:89-96. **IF:3.55**

Fogarasi A, Hegyi M, Neuwirth M, Halász P, Barsi P, Farkas V, Bognár L. Comparative evaluation of concomitant structural and functional neuroimages in Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimaging* 2003;13:339-45. **IF:1.07**

Fogarasi A, Janszky J, Siegler Z, Tuxhorn I. Ictal smile lateralizes to the right hemisphere in childhood epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:449-51. **IF:3.23**

Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M, Jerney J, Kassay M, Janszky J, Paraicz E, Hegyi M, **Fogarasi A**. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005;46:704-8. **IF:3.23**

Fogarasi A, Tuxhorn I, Hegyi M, Janszky J. Predictive clinical factors for the differential diagnosis of childhood extratemporal seizures. *Epilepsia* 2005;46:1280-5. **IF:3.23**

Fogarasi A, Tuxhorn I, Tegzes A, Janszky J. Genital automatisms in childhood partial seizures. *Epilepsy Research* 2005;65:179-84. **IF:2.67**

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Ictal pallor is associated with left temporal seizure onset zone in children. *Epilepsy Research* 2005;67:117-21. **IF:2.90**

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Peri-ictal lateralizing signs in children: blinded multiobserver study of 100 children ≤12 years. *Neurology* 2006;66:271-4. **IF:5.97**

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic syndromes. *Epilepsia* 2006;47:584-8. **IF:3.33**

Fogarasi A, Rasonyi G, Kelemen A, Janszky J, Halasz P. Electrode manipulation automatism during temporal lobe seizures. *Seizure* 2006;15:416-9. **IF:1.38**

Janszky J, **Fogarasi A**, Magalova V, Kovács N, Schulz R, Ebner A. Unilateral hand automatisms in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2006;15:393-6. **IF:1.38**

Rásonyi G, **Fogarasi A**, Kelemen A, Janszky J, Halász P. Lateralizing value of postictal automatisms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2006;70:239-43. **IF:2.38**

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Localizing and lateralizing value of behavioral change in childhood partial seizures. *Epilepsia* 2007;48:196-200. **IF:3.53**

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Ictal emotional expressions of children with partial epilepsy. *Epilepsia* 2007;38:120-3. **IF:3.53**

Fogarasi A, Tuxhorn I, Janszky J, Janszky I, Rasonyi G, Kelemen A, Halasz P. Age-dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1697-702. **IF:3.53**

- Janszky J, **Fogarasi A**, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovacs N, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11:125-129. **IF:2.03**
- Szucs A, **Fogarasi A**, Rasonyi G, Kelemen A, Toth V, Janszky J, Narula L, Halasz P. Peri-ictal water drinking in temporal lobe epilepsy: is it a reliable lateralizing sign? *Epilepsy Behav* 2007;11:578-81. **IF:2.03**
- Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, Aradi M, Szalay C, Horvath R, Kovacs N, Kotek G, **Fogarasi A**, Komoly S, Schwarcz A, Janszky, J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia* 2008;49:1562-9. **IF:3.53**
- Horvath RA, **Fogarasi A**, Schulz R, Perlaki G, Kalmar Z, Tóth V, Kovács N, Ebner A, Janszky J. Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left-sided) epileptogenic zone. *Epilepsia*. 2009;50:1542-6. **IF:3.53**
- Toth V, **Fogarasi A**, Kovacs N, Karadi K, Ebner A, Janszky J. Ictal affective symptoms in temporal lobe epilepsy are related to gender and age. *Epilepsia* 2010;51:1126–32. **IF:3.53**
- Kelemen A, **Fogarasi A**, Borbély C, Szűcs A, Fabó D, Jakus R, Rásonyi G, Halász P. Nonmanipulative proximal upper extremity automatisms lateralize contralaterally in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:214-20. **IF:3.90**
- Toth V, Hejjel L, **Fogarasi A**, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, Kovacs N, Komoly S, Ebner A, Janszky J. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurology* 2010;17:780-7. **IF: 2,7**
- Velkey A, Siegler Z, Janszky J, Duray B, **Fogarasi A**. Clinical value of subclinical seizures in children with focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;95:82-5. **IF: 2.38**
- Fogarasi A**, Szirtes G, Zsiak G, Lorincz A. Improving seizure recognition by visual reinforcement. *Neur Psych Brain Res* 2012;18:1-7. **IF: 0.13**
- Bone B, **Fogarasi A**, Schulz R, Gyimesi C, Kalmar Z, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Secondarily generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:817-24. **IF: 3.90**
- Szabó L, Siegler Z, Zubek L, Liptai Z, Körhegyi I, Bánsági B, **Fogarasi A**. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2012;53:565-70. **IF: 3,90**
- Beniczky SA, **Fogarasi A**, Neufeld M, Andersen BN, Wolf P, van Emde Boas W, Beniczky S. Seizure semiology inferred from clinical descriptions and from video recordings. How accurate are they? *Epilepsy Behav* 2012;24:213-5. **IF: 2.03**
- Fogarasi A**, Loddenkemper T, Mellado C, Tuxhorn I, Evers G, Sarco D, Burgess RC, Halász P, Barsis P, Gyorsok Z, Gyimesi C, Kóbor J, Siegler Z, Janszky J, Jakus R, Rásonyi G, Ebner A, Woermann FG, Sahin M. Sturge-Weber syndrome: clinical and radiological correlates in 86 patients. *Clin Neurosci* 2013;66:53-7. **IF: 0,42**
- Halász P, Hegyi M, Siegler Z, **Fogarasi A**. Encephalopathy with Electrical Status Epilepticus in Slow Wave Sleep – A review with an emphasis on regional (perisylvian) aspects. *J Epileptology* 2014; 22:107-23.
- Rosenzweig I, **Fogarasi A**, Johnsen B, Alving J, Fabricius ME, Scherg M, Neufeld MY, Pressler R, Kjaer TW, van Emde Boas W, Beniczky S. Beyond the double banana: improved recognition of temporal lobe seizures in long-term EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31:1-9. **IF: 1.45**

A tézisekhez kapcsolódó magyar nyelvű eredeti közlemények

Fogarasi A, Neuwirth M, Gyorsok Zs, Czirják S, Vajda J, Bognár L. Epilepszia sebészet gyermekkorban: elmélet és gyakorlat. *Orv Hetil* 2003;48:2359-65.

Fogarasi A. A műtéti kivizsgálás szerepe a gyermekkori epilepszia kezelésében. *Gyermekgy Tovabbk* 2004;3:97-100.

Bognar L, **Fogarasi A**, Gyorsok Z. Gyermekkori epilepszia műtéti megoldása. *Gyermekgy Tovabbk* 2005;4:44-45.

Halasz P, **Fogarasi A**. Temporális lebeny epilepszia: „state of art” beszámoló. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2006;59:331-52.

Fogarasi A. Hogyan változik a temporális lebeny epilepszia szemiológia az életkorral? . *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2008;61:397-401.

Horvath R, Kalmar Z, Feher N, **Fogarasi A**, Gyimesi C, Janszky J. Agyi lateralizáció és az epilepsziás rohamok tünettana: iktális klinikai lateralizációs jelek. *Idegy Sz* 2008;61:231-7.

Siegler Z, Neuwirth M, Hegyi M, Paraicz É, Pálmafy Bx, Tegzes A, Barsi P, Karcagi V, Claes L, De Jonghe P, Herczegfalvi Á, **Fogarasi A**. A Dravet szindróma klinikai és genetikai diagnosztikájáról 20 esetünk kapcsán *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2008;61:385-90.

Fekete G, Valálik I, **Fogarasi A**, Bognár L. Új lehetőségek a neurológiai betegségek kezelésében (Parkinson sebészet, fájdalom sebészet, epilepszia sebészet, őssejt kezelés). *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2009;14:82-7.

Hegyi M, Siegler Z, Barsi P, Rudas G, Lengyel Z, Szakáll S, Bognar L, Kozak LR, Neuwirth M, **Fogarasi A**. Hemiszferiális diszgenezis okozta terápia rezisztens epilepszia műtéti megoldása – esetismertetés. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2009;62:185-9.

Fogarasi A, Oberle J, Várhelyi É, Hegyi M, Siegler Z, Barsi P, Bognár L, Paraicz É, Vekerdy-Nagy Z. Epilepsziáműtéten átesett gyermekek rehabilitációja. *Rehabilitáció* 2009;19:279-85.

Siegler Z, Hegyi M, Jakus R, Neuwirth M, Paraicz E, Szabó L, **Fogarasi A**. Tíz év-600 vizsgálat: gyermekek videó-EEG moitorizálásával szerzett tapasztalataink. *Idegyogy Sz.* 2013;66(3-4):107-14. **IF: 0,42**

A tézisekhez kapcsolódó könyvek, könyvfejezetek

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Transition of seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. In: *Bernert G (ed). Aktuelle Neuropädiatrie* Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2004.

Fogarasi A. Lateralizing value of postictal perseveration in temporal lobe epilepsy. In: *Ibanescu G, Pescariu S (szerk.) Aphasia: Symptoms, Diagnosis and Treatment.* Hauppauge: Nova Science Publishers, 2009:129-32.

Fogarasi A, Arzimanoglou A. Mesial Temporal Lobe Epilepsy in *Children* In: *Rosenow F, Arzimanoglou A (ed). The Mesial Temporal Lobe Epilepsy* John Libbey Eurotext, London, 2011:93-108.

Fogarasi A. Neurológia. In: *Maródi L (szerk). Gyermekgyógyászat: Egyetemi tankönyv.* Medicina, Budapest, 2013:867-97.

Halász P. – **Fogarasi A.** Epilepszia esetkönyv: sikerek, kudarcok, tanulságok. Garbo kiadó, Budapest, 2009.

Holthausen H, **Fogarasi A**, Arziminoglou A, Kahane P. Structural (symptomatic focal epilepsies of childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta, Tassinari C, Thomas P, Wolf P. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* John Libbey Eurotext, 2012:455-506.

A tézisekhez kapcsolódó idézhető levelek

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Ratio of motor seizure component in childhood temporal lobe epilepsy (letter). *J Child Neurol* 2005;20:932.

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Response to Koutroumanidis. *Epilepsia* 2007;48:1217-8.

Siegler Z, **Fogarasi A.** Mesial temporal sclerosis in children with SCN1A mutation. *J Child Neurol.* 2013;28:541.

A tézisekhez kapcsolódó idézhető absztraktok

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Transition of seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. *29th Annual Meeting of the Society for Neuropediatrics. February 13-15, 2003 Vienna, Austria. Neuropediatrics*, 2002;33:A349.

Fogarasi A, Neuwirth M, Hegyi M, Siegler Z, Tegzes A, Herczegfalvi A. The use of long-term video-EEG monitoring in differential diagnostic problems of childhood paroxysmal events. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 8):70.

Siegler Z; Barsi P; Neuwirth M; Janszky J; Paraicz E; Hegyi M, **Fogarasi A.** Hippocampal Sclerosis in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (Dravet-syndrome). *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 3):193.

Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Change of seizure semiology in the developing temporal lobe. *26th International Congress of Epileptology Paris, France, 28 August –1 September, 2005. Epilepsia* 2005;46 (Suppl 6): 67.

Loddenkemper T, **Fogarasi A**, Burgess RC, Tuxhorn I: Clinical, radiological and electroencephalographic correlations in patients with Sturge-Weber syndrome. *62nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society. Seattle, WA, 5-9 December, 2008. Epilepsia* 2008

Evers G, **Fogarasi A**, Mellado C, Tuxhorn I, Halász P, Barsi P, Rásonyi G, Gyimesi C, Siegler Z, Janszky J, Jakus R, Sarco D, Burgess RC, Sahin M, Woermann FG, Loddenkemper T. Correlation of the extent of MRI involvement with clinical and EEG data in Sturge-Weber syndrome. *American Academy of Neurology Annual Meeting, Toronto, April 10-17, 2010*

dc_999_15

Szcientometriai adatok (2015 márciusig)

Kongresszusi előadások száma: 117

Tudományos közlemények száma: 90

Összesített impakt faktor: 125,3

Első vagy utolsó szerzős közlemények száma: 40

Első vagy utolsó szerzős közlemények impakt faktora: 56,4

Összes idézettség száma: 717

Független idézettség száma: 586

Hirsh index: 16

Köszönetnyilvánítás

Dizseri Tamás főigazgató úr vett fel húsz évvel ezelőtt az általa újraindított Bethesda Gyermekkorházba és egyengette utamat, hogy gyermekgyógyász, majd gyermekneurológus szakorvos lehessen és kollégáimmal együtt gyümölcsöző nemzetközi kapcsolatokat alakíthassak ki. Hálával tartozom neki –korai halála után pedig **Velkey György** főigazgató úrnak- hogy a Bethesda Gyermekkorház gyermekneurológiai és epileptológiai profilját –úgy is, mint a diakóniai munka egy fontos szeletét- mindig kiemelten kezelték.

Halász Péter professzor úr volt a mentorom a legelső lépések óta: már rezidensként sokat tanulhattam ambulanciáján az egykori **Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet**ben. Kutatásaim során, a PhD értekezéstől kezdve egészen a doktori értekezés elkészítéséig minden lépésnél felügyelte és folyamatos tanácsokkal látta el munkámat. Ezer köszönettel tartozom ezért neki.

Janszky József professzor úrral életre szóló barátságot köthettem egyéves németországi tanulmányutunk során: tőle kaptam a kutatómunkához szükséges bátorságot és látásmódot, és ő inspirált arra, hogy minden pillanatban észrevegyem a kapcsolatot a klinikai munka és a kutatás között. Később neki és **Komoly Sámuel** professzor úrnak, valamint **munkatársaiknak** köszönhetem a máig tartó gyümölcsöző kapcsolatot a **Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájával**.

A **Bethel Epilepszia Centrumban Peter Wolf** professzornak, illetve **Ingrid Tuxhorn, Alois Ebner, Reinhard Schulz** és **Matthias Hoppe** főorvosoknak tartozom hálával, akik a messziről jött idegent is szívesen tanították a videó-EEG monitorizálás alapjaira és támogatták a német precizitással archivált klinikai adatok tudományos feldolgozását.

A **Bethesda Videó-EEG Laboratóriumát** a rendkívül precíz és a szakmánkban mindig naprakész **Siegler Zsuzsa** főorvosnő vezeti, akire mindig számíthattam – akár klinikai, akár tudományos kérdésről legyen szó. A kutatásaim alapját képező vizsgálatokat áldozatos, lelkes és jól képzett EEG asszisztenseink nélkül nem tudtuk volna kivitelezni, ezért köszönetet mondok **Légrádiné Markos Ildikónak, Tariné Arlett Tündének, Varga Imrénének, Dekmár Gabriellának, Vörös Veronikának, Borgula Zsuzsának** és **Kállainé Bencsik Anikónak**.

Kutatómunkát sosem végezhettem volna lelkes és támogató –gyakran a mindennapi munkában helyettesítő- kollégáim nélkül. A **Bethesda Gyermekkorház** minden egyes dolgozójának hálás vagyok ezért a támogatásért, külön kiemelve **Hegyí Márta, Siegler Zsuzsa, Gyorsok Zsuzsa, Jakus Rita, Paraicz Éva, Bodó Tímea** és **Ambrus Bence** jelenlegi, valamint **Herczegfalvi Ágnes, Tegzes Andrea, Morvai Margit** és **Pálmafy Bea** volt orvoskollégáimat a Neurológiai osztályon. Nem könnyű a gyógyító és kutató munka összekapcsolása egy közkórházban és nem is valósult volna meg sosem osztályunk ápolóinak pozitív attitűdje nélkül; közülük is kiemelve **Kissné Bánfi Rozália** főnővér és **Sós Gabriella** adminisztrátor áldozatos és mindig vidám munkáját.

Közel két évtizede nyílik lehetőségem részt venni és az utóbbi években koordinálni is az **Epilepsziasebészeti munkacsoport** munkáját az **Országos Idegtudományi Intézetben**. Hálás vagyok, hogy tagja lehetek annak a különleges csapatnak, akik rendszeresen azzal a motivációval ülnek össze, hogy a gyógyszer rezisztens epilepsziás betegeken segítsenek.

Nincs elegendő hely arra, hogy valamennyi szerzőtársamat egyenként felsoroljam, akikkel az elmúlt húsz évben együtt dolgozhattam. Mégis hadd emeljem ki a fentebb már név szerint említettek mellett **Barsi Péter** professzor urat, aki napi szinten segíti diagnosztikai és kutató munkánkat, valamint **Clemens Béla**, **Bognár László** (Debrecen), **Alexis Arzimanoglou** (Lyon), **Tobias Loddenkemper** (Cleveland Clinic és Harvard Medical University), **Beniczky Sándor** (Dianalund) és **Peter De Jonghe** (Antwerpen) professzorokat és **munkacsoportjaikat**. Köszönettel tartozom annak a **közel száz gyermekgyógyász, gyermekneurológus, epileptológus és neurofiziológus kollégának** is, akikkel betegkonzultációk és továbbképzések során szakmai, nem ritkán baráti kapcsolatot tarthatok.

Szakmai lendületet és sok segítséget kaptam sikeresen végzett PhD tanítványaimtól, **Liptai Zoltántól** és **Szabó Lénától** is, amit ezúton köszönök nekik.

Családom folyamatos segítsége nélkül a tudomány időnként rögzös útján sem haladhattam volna. **Szüleim és testvéreim** a kezdetektől biztosították azt az inspiráló környezetet, amiben nem adhatjuk fel a megkezdett munkát. **Feleségem, Virág és gyermekeink: Virág, Nikolett, Zengő, Botond, Levente és Hajnal** pedig türelemmel viselték a tudomány oltárán feláldozott, gyakran tőlük elrabolt időt és hálásak voltak, amikor megpróbáltam abból valamennyit visszaadni.

Az egész munkámat legfontosabb tanítómesteremnek, az elmúlt évben közülünk eltávozott **Neuwirth Magda** emlékének ajánlom, ő tanított meg arra, hogy a tudományon és szakmán túl minden betegben, minden körülmények között meglássuk az embert.



Neuwirth Magda (1939 – 2014)