

Az Alzheimer-kór és az epilepszia kapcsolatának neurofiziológiai vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Horváth András Attila

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Kamondi Anita, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Bódiás Róbert, Ph.D., kutatási igazgatóhelyettes

Dr. Kondákor István, Ph.D., osztályvezető főorvos, egyetemi magántanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi docens

tagjai:

Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Fekete István, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest
2017

Bevezetés

Az Alzheimer-kór (AK) a kognitív hanyatlás leggyakoribb oka, megközelítőleg 47 millió embert érint világszerte és ez a szám feltételezhetőleg triplázódni fog 2050-re. Intenzív kutatások ellenére sem rendelkezünk olyan gyógyszerekkel, amelyek a betegség progresszióját jelentősen lassíthatnák. Az elmúlt évtizedben fokozott figyelem irányult az AK lehetséges társbetegségeire, köztük az epilepsziára is. Neuropatológiai kutatások tau és amiloid depozitumokat találtak mindkét betegségben, illetve a hyperexcitációt jelző calbindin expresszió csökkenés a hippocampusban szintén azonos markernek bizonyult. Az AK állatmodelljeiben számos kutatócsoport generalizált interiktális epileptiform működést, illetve epilepsziás rohamokat azonosított, sokszor külső látható viselkedésváltozások nélkül. Az epilepsziás rohamok prevalenciájára irányuló human vizsgálatokban szintén igazolódott, hogy azok gyakoribbak AK-ban, mindazonáltal, ezek eredményei rendkívül eltérőek a változatos metodológia miatt. Az adatok értelmezését nehezíti, hogy sajnálatosan a legtöbb elemzésben nem használtak EEG-t, illetve nem történt meg a rohamok szemiológiai jellemzőinek és rizikófaktorainak értékelése. Az interiktális aktivitásra vonatkozó adatok száma elenyésző, a vizsgálatok konklúziói ellentmondásosak. Bizonyos alapkutatási eredmények alapján felmerül, hogy a társuló epilepsziás működészavar gyorsíthatja az AK progresszióját,

azonban a humán vizsgálatok száma csekély. Mivel az epilepszia kezelésére számos lehetőséggel rendelkezünk, az AK-hoz társult epilepsziás működészavar felismerése és okainak megértése ígéretes irányvonal.

Célkitűzések

1. Megvizsgálni a 24 órás EEG jelentőségét az AK-ban megjelenő epilepszia diagnózisában.
2. Meghatározni az epilepsziás rohamok prevalenciáját, szemiológiai jellemzőit és rizikófaktorait szigorú kritériumok szerint kiválogatott AK betegek csoportjában, prospektív és retrospektív vizsgálati elrendezésben.
3. Meghatározni az interiktális jelenségek prevalenciáját és fő jellemzőit szigorú kritériumok szerint kiválogatott AK betegek csoportjában, prospektív vizsgálati elrendezésben.
4. Meghatározni az AK betegek alvási makrostruktúráját.
5. Meghatározni az interiktális jelenségek AK progressziójára gyakorolt hatását.
6. Megvizsgálni a foramen ovale (FO) beültetés és monitorozás lehetőségeit a demenciában megjelenő epilepszia kivizsgálásában.

Módszerek

1. A 24-órás EEG diagnosztikus lehetőségeinek vizsgálatához kiválasztottunk 5 AK beteget a NIA-AA aktuális kritériumrendszerét követve, akiknél epilepszia betegség is igazolható az ILAE 2014-es ajánlása alapján. A betegeket 34 csatornás Holter-EEG berendezéssel 24 órán keresztül monitoroztuk, majd a felvételeket két független vizsgáló vizuálisan értékelte. A fő cél az interiktális epileptiform aktivitás (IEA) azonosítása volt. Leírtuk az IEA detektálási lehetőségének napszaki és alvási stádiumokhoz kötött változásait, amelyhez az alvásstádiumokat a módosított Rechtschaffen-Kales kritériumok szerint azonosítottuk. Az optimális monitorozási hossz megállapításához a 24 órás felvételt 30 perc, 1 óra, 2 óra, 4 óra, 8 óra hosszúságú szakaszokra osztottuk, majd megvizsgáltuk, hogy az egyes szakaszokban előfordul-e IEA. Amennyiben legalább egy esemény látható volt, úgy a szakaszt pozitívnak tekintettük, amennyiben egy sem volt regisztrálható, úgy negatívnak. Az EEG szenzitivitását a pozitív és az összes szakasz hányadosaként adtuk meg. Például amennyiben a 3 darab 8 órás szakasz közül csak az egyikben volt látható IEA, úgy a szenzitivitás értéke $1/3$, tehát 33%. A szakasz hossza és az EEG szenzitivitása közti összefüggést Pearson-korrelációval vizsgáltuk. Az eltérő hosszúságú szakaszok szenzitivitását szintén megnéztük napszaki függésben, 0-8 óra, 8-16 óra és 16-24 óra között. Ennek értékeit ANOVA analízissel, majd posthoc Bonferroni- tesztel elemeztük.

2. A rohamok prevalenciájának és jellemzőinek megállapításához 57 AK beteget vizsgáltunk meg. Az elrendezést szigorítandó eleve csak olyan beteget válogattunk be, akiknél minden ismert rohamprovokáló tényező kizárható volt. Az NIA-AA ajánlását követve részletes belgyógyászati, neurológiai, neuropszichológiai vizsgálatot végeztünk, amelyet követően 15 beteg esetében egyéb demencia forma igazolódott, így őket kizártuk a további vizsgálatból. Ezt követően a betegeket 24-órás Holter-EEG-vel vizsgáltuk. A rohamok prevalenciáját mind retrospektíven auto- és heteroanamnesztikusan, mind a rendelkezésre álló klinikai adatokat felvéve állapítottuk meg. A szemiológiai jellemzők az ILAE 2014-es klasszifikációját követve írtuk le. Az AK betegeket két csoportra osztottuk: AK és epilepsziás rohamok vs. AK epilepsziás rohamok és epileptiform jelek nélkül. Ezt követően a két csoportot t-tesztel és Khi négyzet próbákkal statisztikailag összehasonlítottuk a lehetséges predilekciós tényezők szempontjából. Ezt követően általános lineáris modell segítségével (GLM) összehasonlítottuk a két csoportot olyan módon, hogy a vizsgálandó paramétert, mint függő változót adtuk a modellhez, fix faktornak a csoporthoz tartozást tekintettük, minden más potenciális befolyásoló tényezőt (tehát, ahol a 2 csoport közti különbség szignifikáns volt) pedig kovariánsként.

3. A 2. pontban leírtak szerint a vizsgált 42 beteg esetében meghatároztuk az epileptiform jelenségek prevalenciáját, illetve időbeli és térbeli előfordulási jellemzőit.

4. A 24-órás EEG felvételeket 30 AK beteg esetében az alvási makroszerkezet szempontjából is értékeltük, olyan esetben, ahol epilepsziás rohamokat nem tudunk azonosítani. Az alvási stádiumok meghatározása a módosított Rechtschaffen-Kales kritériumok szerint történt, majd azonosítottuk a fő alvási paramétereket, mint az alvási időt, hatékonyságot, latenciát, továbbá az alvási stádiumok relatív hosszát. Ezt követően az AK csoportot egy nem és kor kontrollált 30 fős normál csoporttal statisztikailag összehasonlítottuk. Elemeztük továbbá, hogy az esetleges eltérések milyen összefüggésben vannak a betegség súlyosságával, annak megítélésére, hogy az alvásváltozások alkalmasak lehetnek-e progressziókövetésre vagy a betegség esetleges előrejelzésére. Ehhez a neuropszichológiai értékeket és az alvásparaméterek értékeit Pearson-korrelációval hasonlítottuk össze.

5. A 2. pontban vizsgált betegeket 2 éves követési programba vontuk be, amely során évente neuropszichológiai vizsgálatot végeztünk. Mivel irodalmi adatok alapján felmerül, hogy az interiktális tevékenység a betegség progresszióját ronthatja, így kiválasztottuk azokat a betegeket, akik szubklinikai epileptiform aktivitást mutatnak, majd a 2 éves neuropszichológiai eredményeiket összehasonlítottuk olyan AK betegekkel, akik esetében sem rohamokat, sem epileptiform tevékenységet nem észleltünk. A teljes vizsgálatot 21 AK beteg esetében tudtuk elvégezni. A 2 csoport eredményeit repeated measure GLM analízissel elemeztük. Mivel ismert, hogy a betegség progressziójára hatással lehetnek

egyéb faktorok is, például a betegség kezdete (korai kezdet esetén gyorsabb), súlyossága (jellegzetesen az utolsó években a romlás felgyorsul), a beteg neme (nőknél progresszívabb), edukációs foka (magasabb edukációnál agresszívabb lefolyás), ezekre az értékeket kovariánsként adtuk a modellhez

6. A 2. pontban leírt 57 beteg közül, a 24 órás EEG felvételek analízise után azonosítottuk azokat a betegeket, akiknél korábbi rohamok nem szerepeltek az anamnézisben, de szubklinikai epileptiform aktivitás előfordult. Ezt követően kiszűrtük azokat a betegeket, akiknél auto- vagy heteroanamnézis alapján a kognitív tünetek enyhe napszaki változást mutattak és ezt objektívizálandó Corsi-tesztet végeztünk. Abban az esetben, ha a teszt eredménye pozitív volt és az EEG-n epileptiform jelenségek ábrázolódtak, rejtett epilepsziás rohamokat gyanítottunk. Amennyiben a beteg megfelelt az FO monitorozás általános orvosi kritériumainak, felajánlottuk a beültetés lehetőségét. Az elektróda pozíciójának posztoperatív ellenőrzése koponya CT segítségével történt, majd a beültetést követően 3 napon keresztül végeztük a monitorozást. Ez idő alatt Corsi-teszttel folyamatosan naponta 4 alkalommal végeztünk neuropszichológiai tesztelést.

Eredmények

1. Az 5 AK beteg összesen 120 órányi felvételén (5x24 óra) 255 IEA-t tudtunk azonosítani. Vizuális észleléssel is egyértelműen látszott a jelentős diurnális változékonyság, jellemzősen az éjszakai periódus alatt

tudtuk azonosítani ezeket a grafoelemeket. Az IEA 58% volt 0-8 óra között, 3% 8 és 16 óra között és 39% 16-24 óra közt. Az IEA jelentős része, 70%-a a NREM időszakban fordult elő (9% S1-ben, 16% S2-ben, 45% S3-ban), még ébrenlétben 18%-a, REM alvásban 12%-a. Ez ANOVA analízissel szignifikáns különbség volt ($p < 0.001$). A 30 perc hosszúságú szakaszok 60%-ában nem láttunk IEA-t, míg a 8 óra hosszúságú epoch-ok 93%-ban igen. Az EEG időtartama és szenzitivitása között nagyfokú, statisztikailag szignifikáns korreláció volt kimutatható ($r = +0.972$; $p: 0.005$). A legalacsonyabb szenzitivitási értékeket 8 és 16 óra között láttuk. A 30 perc hosszúságú felvételek esetében 0-8 óra között több mint 18-szor nagyobb volt az érzékenység, mint 8-16 óra között (0.0375 vs. 0.7). Az 1 órás időtartamot vizsgálva az eltérés még mindig 16.5-szörös volt. Miközben az 1 órás felvétellel 0-8 óra között már 0.8-as szenzitivitási értéket kaptunk, addig 8-16 óra között ezt az érzékenységet csak a 8 órán keresztül folytatott EEG regisztrálás érte el. ANOVA analízissel a 3 időszak szenzitivitási értékei között minden hosszúságú EEG esetében szignifikáns különbség volt: 0.5 óra- $F=65.368$, szabadsági fok(szf)=2, $p < 0.001$; 1 óra- $F=69.123$, szf=2, $p < 0.001$; 2 óra- $F=39.25$, szf=2, $p < 0.001$; 4 óra- $F=36,408$, szf=2, $p < 0.001$; 8 óra, $F=12$, szf=2- $p: 0.008$). Bonferroni posthoc vizsgálattal a 0.5 óra és 1 óra hosszúságú EEG-k tekintetében mind három periódusban eltérés volt. A 2, 4 és 8 óra hosszúságú EEG-k esetén csak a 8-16 óra közötti időszakban volt szignifikánsan alacsonyabb a szenzitivitás értéke, mint a 0-8 és 16-24 közti periódusban. A 0-8 és 16-24 között nem volt statisztikailag jelentős eltérés.

2. Az 57 AK diagnózissal vizsgált betegből, 15 esetben (26%) az AK diagnózisának kritériumai nem teljesültek vagy más betegség volt valószínűsíthető, ezért őket nem vontuk be a prevalencia vizsgálatba. Az összes nem AK beteg 80%-a a reverzibilis demenciák csoportjába volt sorolható. A 24-órás EEG-vel vizsgált 42 AK betegből, 10 beteg esetén epilepszia betegséget diagnosztizáltunk (24%). A 10 betegből 4 esetben 2 vagy több roham fordult elő az anamnézisben, míg 6 esetben egy. Ezekben az esetekben az epilepszia diagnózisát a kimutatott interiktális epileptiform jelenségek adták. 12 beteg esetében epileptiform minta volt látható rohamok nélkül. A fennmaradó 20 beteg esetében az EEG nem mutatott epileptiform aktivitást, illetve anamnesztikusan nem utalt semmi epilepsziás rohamok előfordulására. A rohamok 72%-a temporális lebeny eredetűnek megfelelő komplex parciális roham volt. Grand mal rohamok mindössze 11%-ban jelentkeztek. Nyolc beteg esetén azonosítható volt interiktális/iktális epileptiform tevékenység is a 24 órányi EEG felvételen. Az EEG eltérések 55%-ban semmilyen motoros aktivitással nem jártak. Az epilepsziás rohamok kockázati tényezőinek vizsgálatához összehasonlítottuk az AK+ epilepsziás csoport és az AK csoport adatait. GLM analízissel szignifikáns különbség mutatkozott a csoportok között a demencia kezdetének, időtartamának, az edukációs évek számának és az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat értékének tekintetében. A korábban kezdődő kognitív hanyatlás, hosszabb betegség tartam, magasabb edukációs háttér és súlyosabb betegség esetén nagyobb volt az epilepsziás rohamok előfordulási esélye.

3. A 42 AK beteg 19%-ában epileptiform minta fordult elő rohamok mellett, míg 29%-ban rohamok nélkül. Az epileptiform tevékenység a betegek 65%-ában izoláltan a bal oldalon jelentkezett, 20%-ában jobb oldalon, 10%-ában kétoldali jelenséggént, míg 5%-ában centrálisan. A temporális elektródákon volt a leggyakoribb (60%), ezt követően a frontálisokon (20%) és a frontotemporális területeken (15%).

4. Az AK és a kontroll csoport alvás paramétereinek összehasonlítása során a 2 csoport jelentősen különbözött az alvási idő, az alvás hatékonyságának és latenciájának, a NREM stádiumok és REM alvás hosszának tekintetében, míg nem tért el szignifikánsan a REM ciklusok számában és a REM latenciájában. AK esetén az alvási idő és hatékonyság lecsökkent, az alvási latencia megnyúlt. Az S1 fázis időtartama megnőtt, míg az S2, S3 és REM fázis csökkent. A REM hossza és az S1 fázis hossza jelentősen függött a betegség súlyosságától, míg a REM latenciája enyhébb mértékben, de szintén szignifikánsan. A REM fázis időtartama csökken, míg az S1 ideje és a REM latenciája megnő előrehaladottabb stádiumban.

5. A 21 beteg (8 epileptiform aktivitással, rohamok nélkül és 13 AK beteg negatív EEG-vel és klinikai anamnézissel) 3 éves neuropszichológiai követésével nyert adatit elemeztük. A 2 csoportot repeated measure GLM-mel hasonlítottuk össze, ahol a klinikai és demográfiai adatokat kovariánsként szerepeltek. A

korrigált modellben a 2 csoport progressziós mutatói között szignifikáns különbség mutatkozott (átlag négyzet: 62.98, szabadsági fok: 6, p-érték: <0.001). Az epileptiform aktivitást mutató betegek kognitív állapota kétszer gyorsabban romlott, amelyet a modell értelmezése szerint az epileptiform aktivitás jelenlétével magyarázhatunk.

6. A foramen ovale (FO) vizsgálatba, a rendkívül szigorú protokoll alapján, 3 AK beteget vontunk be. Mivel ismert, hogy az AK mellett más demencia formákban is gyakori lehet az epilepszia betegsége, a vizsgálatot más demencia típusúkkal diagnosztizált betegek számára is nyitva hagytuk, közülük a 2 FTD beteg került be a vizsgálatba. Ez idáig 1 betegnél végeztünk FO elektróda beültetést, majd video-EEG monitorozást. Tekintettel arra, hogy az eljárással demencia esetében mindössze egy amerikai és a mi kutatócsoportunk foglalkozik, tehát Európában, ismereteink szerint, nálunk történt az első FO beültetés, ennek részleteit esetismertetés formájában közöltük. A beültetés és a monitorozás eseménytelen volt, sebészi komplikáció nem lépett fel, a beteg végig együttműködött, panasza nem volt. Az EEG felvételeken bilaterális, independens tüskék látszóttak az FO elektródákon, jellemzően 30/nap sűrűséggel a jobb, 4/nap gyakorisággal a bal oldalon. A tüske tevékenység főként felületes NREM alvás alatt jelentkezett. Ezen kívül 11-12Hz-es béta sorozatokat szintén megfigyeltünk tüskék jelenlétével vagy azok nélkül, amelyekbe 5Hz-es teta sorozatok vagy tüskék keveredtek. Mindkét jelenség jellegzetesen a jobb oldali FO elektródákon volt megfigyelhető és a skalp

elektrodákra sosem terjedt rá. Továbbá, ébrenlétben jellegzetesen 1-15s hosszúságú béta orsók jelentkeztek 15-16Hz frekvenciával, amelyek gyakran valamilyen kognitív feladatot vagy pislogást, szemmozgást előztek meg.

Következtetések

1. A demencia kivizsgálási protokolljának szigorú betartása alapvető a reverzibilis formák azonosítása szempontjából.
2. A demencia kivizsgálási protokolljába az EEG vizsgálat beépítése megfontolandó.
3. A 24 órás EEG nagy szenzitivitású, könnyen végezhető, megbízható módszer az AK-hoz kötött epilepszia vizsgálatára.
4. Az alvás EEG tanulmányozása alapvető fontosságú a demenciához kötött epilepsiás működészavar igazolására.
5. AK esetében az epilepsiás rohamok prevalenciája nagy, a betegek negyedét érintheti.
6. AK-ban a rohamok főként komplex parciális rohamok, melyek a temporális lebenyből indulnak és motoros tünetekkel nem járnak.
7. Demenciában az epilepsiás rohamok fő rizikó faktorai a korai betegségkezdet, az hosszú

betegségtartam, a magasabb edukációs szint és a súlyosabb betegségstádium.

8. Az interiktális epileptiform aktivitás gyakori AK-ban, a betegek felében észlelhető.

9. Az interiktális epileptiform aktivitás főként a temporális, frontális területeken jelentkezik, erős bal oldali túlsúllyal, főként alvásban.

10. Az interiktális epileptiform tevékenység gyorsítja az AK progresszióját.

11. Az alvászavarok gyakoriak AK-ban, az alvás makrostruktúra speciális átrendeződést mutat, amelynek szerepe lehet a kognitív tünetek kialakulásában.

12. A REM alvás hosszúsága az AK súlyosságának jó jelzője.

13. Az epilepsziás rohamok és epilepsziás aktivitás rejtve maradhat a skalp EEG felvételen demens betegek vizsgálatakor.

14. A foramen ovale elektróda beültetés elvégezhető idős demens betegnél is és video-EEG monitorozással egybekötve értékes adatokat jelenthet mind klinikai, mind kutatási szempontból.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- 1) Horvath, A., Szucs, A., Csukly, G., Sakovics, A., Stefanics, G., Kamondi, A. (2018). EEG biomarkers of Alzheimer's disease: a critical review. *Front. Biosci.*, 1: 183-220.
- 2) Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Fabo, D., Kelemen, A., Halasz, P., Eross, L., Kamondi, A. (2017). Interictal epileptiform activity in the foramen ovale electrodes of a non-epileptic frontotemporal dementia patient. *J. Alz. Dis. Rep.*, 1: 89-96.
- 3) Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2017) Sleep EEG detects epileptiform activity in Alzheimer's disease with high sensitivity. *J. Alz. Dis.* 56: 1175-1183.
- 4) Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Kamondi, A. (2016). The value of long-term EEG in the diagnosis of epilepsy in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Stroke.*, 4: 00125.
- 5) Horvath, A., Szucs, A., Barcs, G., Noebels, J., Kamondi, A. (2016). Epileptic seizures in Alzheimer's disease: a review. *Alz. Dis. Assoc. Disord.*, 30: 186-192.
- 6) Horvath, A., Montana, X., Lanquart, J.-P., Hubain, P., Szűcs, A., Linkowski, P., Loas, G. (2016). Effects of state and trait anxiety on sleep structure: A polysomnographic study in 1083 subjects. *Psychiatry Res.*, 244: 279-283

A disszertációtól független közlemények

- 1) Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Rudas, G.Szabó, Á. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Front. Aging Neurosci.*, 8: 1-10.
- 2) Horvath, A., Papp, A., Szucs, A. (2016). Progress in elucidating the pathophysiological basis of NREM parasomnias: not yet informing therapeutic strategies. *Nat. Sci. Sleep.*, 8: 73-79.
- 3) Horvath, A., Szücs, A., Montana, X., Lanquart, J., Hubain, P., Flamand, M., Linkowski, P.Loas, G. (2015). Individual differences in sleep macrostructure: effects of anxiety, depression, aging and gender. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 17: 146-156.
- 4) Szokolai, V., Varga, N., Kerekes, E., Harsanyi, G., Elbert, G., Horvath, A., Bach, R., Nagy, Zs.B. (2015). A prenatális genetikai diagnosztika lehetősége neurofibromatózisban. *Egészség Akadémia.*, 6: 119-125.
- 5) Szucs, A., Horvath, A., Varallyay, P., Turanyi, E., Osztie, E., Bago, A., Kamondi, A., Banczerowski, P. (2015). Spinal cord herniation: why anterior thoracic? *J. Neurol. Neurosci.* DOI: 10.21767/2171-6625.s10012
- 6) Szucs, A., Horvath, A., Rasonyi, Gy., Fabo, D., Szabo, G., Kamondi, A. (2015). Ictal analgesia in

temporal lobe epilepsy - The mechanism of seizure-related burns. *Med. Hypoth.*, 85: 173-177.

7) Barcs, G., Horvath, A., Szucs, A., Kamondi, A. (2015). A lacosamid hatékonysága a gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. *Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában. Ideggyógyászati Szemle.*, 68: 23-29.

8) Horvath, A., Bach, R. (2014). A neurofibromatózis és a tanulási zavarok. *Fejlesztő Pedagógia.*, 25: 43-46.

9) Horvath, A., Bach, R., Farkas, V., Langmar, Z., Nagy, Zs.B. Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter létrehozása és felhasználási területei. *Ideggyógyászati Szemle.*, 67: 187-192.

10) Horvath, A., Valalik, I., Csokay, A. (2013). Suture of Minimal-diameter Vessels Using Fingertip Support Technique. *J. Hand Microsur.*, 5: 44-45.

11) Horvath, A., Pataki, G., Ovari, A., Valalik, I., Csokay, A. (2012). Mikroér- és idegvarratok fogó ujjhegy megtámasztással. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.*, 55: 73-76.

12) Csokay, A., Pataki, G., Ovari, A., Valalik, I., Papp, A., Horvath, A., Imreh, D. (2012). Gyors by pass mint lehetőség az agyi vasculáris sebészetben. *Vascularis Neurológia.*, 4: 3-5.