

Opponensi vélemény

**Fogarasi András: Gyermekkori rohamok és epilepszia szindrómák tünettana és video-EEG korrelátumai**

c. MTA doktori értekezéséről.

A jelölt MTA doktori munkájában a 2002-ben megvédett PhD értekezésének témáját fejlesztette tovább, illetve azt kiegészítve, a hazai gyermek-epilepszia ellátás komplex modelljében a tudományos igényű adatbázis, a video-EEG monitorozás, valamint a sebészi terápia, pre- és posztoperatív betegkövetés klinikai egységét alakítja ki.

A 172 oldalas értekezés formailag és szerkezetileg kifogástalan, minden tekintetben megfelel a doktori értekezés követelményeinek. A hazai és nemzetközi kutatási háttér gyakorlatilag teljes körű és alapos ismeretét a közel 450 idézet felhasználása igazolja.

A bevezetésben a szerző a később részletezett kutatásainak szakmai alapjelenségeit mutatja be. A fejezet első alfejezete a video-EEG monitorozás (VEM) jelentőségével foglalkozik. A rohamszemiológia és a szinkron futó skalp EEG elemzésével (figyelembe véve a képzővizsgálatok eltéréseit is) a VEM alapvető szerepét a sebészeti kivizsgáláshoz szükséges rohamindító zóna lokalizálásában látja. További két javallatot emel ki: a szindromatológiai besoroláshoz nyújtott segítséget, valamint a nem epilepsziás rohamoktól való elkülönítés objektiválhatóságát.

*Az opponensben az értekezés legfontosabb, lényegre törő előzményi összefoglalójának olvasásakor némi hiányérzete marad: talán nem eléggé hangsúlyos, hogy 1./ a rohamkezdeti klinikum a „néma” területről történő indulás, 2./ az esetleges szerkezeti károsodás az epilepszia hálózati tulajdonságai, 3./ az esetleges (skalp) EEG eltérés pedig a mélyebb területi elektromos fókusz lehetősége miatt nem nyújt teljesen biztos információt. Ez a valódi magyarázata annak, hogy a fenti vizsgálati protokoll alapján kialakított rohamindító zónát csak akkor fogadják el, ha az elvégzett műtét rohammentességet eredményezett („gold standard” módszer).*

*Ugyancsak érdemes lett volna a szindromatológiai besorolás gyakorlati jelentőségéről érdemben is szólni (azaz esetleges nehézségeit vitatni a felnőttkori formákba alakulás, a kimenetel, a kezelési lehetőségek, esetleges pszichológiai – pszichiátriai szövődmények szempontjából).*

*A 9. o-n szereplő ábra szerint MRI negatív páciens nem operálnak. Ez így van?*

A bevezetés további alfejezeteiben a későbbi rohamszemiológiai kutatások hátterét, a periiktális lateralizációs jelekkel, valamint az epilepsziás automatizmusokkal kapcsolatos kutatások jelenlegi eredményeit sorolja fel. A VEM elektrofiziológiai adatai közül a szubklinikus rohamminták jelentőségét emeli ki, majd bemutatja a továbbiakban szintén saját vizsgálatra kerülő ritka gyermekkori epilepszia szindrómákat. A VEM differenciáldiagnosztikai szerepét taglalva a pszichogén nem epilepsziás rohamok (PNES) jelentőségével foglalkozik.

A bevezetést az értekezés függelékében szereplő, a hazai epileptológiai gyakorlat minőségének javítását és megőrzését szolgáló, kiemelkedő jelentőségű oktatóanyagok alapjainak bemutatása zárja.

A Célkitűzések fejezetben a jelölt 11 kutatási célt tűz ki, amelynek megvalósítása képezi az értekezés saját kutatási anyagát.

A rövid, tömör Módszertani fejezet magában foglalja a betegbevásárlás, az adatbázis építés, az adatrögzítés módját, valamint az alkalmazott statisztikai értékelő módszereket. A saját intézményi,

a betheli, a nemzetközi többközpontú vizsgálatból származó, valamint a hazai felnőtt adatbázis hatékony és elegáns kezelése teszi érthetővé az olvasó számára, hogy a tudományos kérdésfeltevések mindegyikét a jelölt nemzetközileg is jelentős létszámú betegcsoportokon tudta vizsgálni, és az alkalmazott precíz, következetes archiválás és adatkezelés révén az eredmények közlése az élenjáró szakmai folyóiratok lektorai számára is messzemenően méltányolható volt.

A szerző az Eredmények és Diskusszió fejezetet összevonta, saját kutatásait 93 oldalon, a célkitűzések sorrendjében foglalja össze.

A VEM adatbázis építés az opponens számára az értekezés egyik legnagyobb gyakorlati értékű munkája. Az összefoglaló értékelő lap (4. táblázat) mellett, hogy az epilepszia sebészi kivizsgálása szempontjából végeredményben egy önmagát korrigáló (szakértői) rendszer alapjait rakja le, a jövőre vonatkozó tartós követéses vizsgálatok példás alapidokumentációját szolgáltatja.

*Az opponens örömmel olvasta, hogy a jelölt nagyra értékeli a VEM során szerzett „járulékos” adatokat: a gyermek viselkedésének megfigyelését, a családtagokhoz való viszonyát, a betegségteher megjelenésének módját és fokát. Jó lenne erre vonatkozóan is egy adatlapot összeállítani a későbbi gondozási folyamatban való felhasználás érdekében.*

A temporális és extratemporális epilepsziák életkorfüggő szemiológiájának vizsgálata során a szerző létrehozta a „motoros rohamkomponens arány” fogalmát, és a konvencionális szemiológiai klasszifikációs jelekkel együtt (aura, lateralizáció, emocionális, vegetatív jelek stb.) értékelve az iktális tünettan életkori fejlődési ívét alakította ki a temporális és extratemporális betegcsoportban. Előbbi csoportban a felnőttkor felé haladva a rohamjelenségek komplexebbé válnak, az extratemporális epilepsziákban pedig a frontális, illetve parietális/occipitális lebenyi rohamjelenségek több tünetösszetevőben is különböznek.

*Az opponens kérdése: 1./ A TLE iktális tünettanában észlelt életkori változásoknak mi a gyakorlati jelentősége? 2./ Az extratemporális epilepsziákban a sebészi kivizsgálás szempontjából hogyan értékesítették a speciális szemiológiai jeleket akkor, ha a képalkotón látható eltérésekkel nem korreláltak?*

A lateralizációs jelek kutatása során bemutatja a felnőttkori epilepsziában leírt (iktális és posztiktális) tünetek (egyoldali, vagy asszimmetrikus jelenségek, iktális beszéd, köpés, hányás, iktális vizelési inger stb.) alakulását a 100 fős gyermekpopulációban. Ezek életkori megjelenésének különbségeit is összegzi. Fontos részmegállapítása, hogy a felnőttkorban megjelenő iktális szemdeviáció, amely hagyományos orvosi kérdés, illetve szemtanú megfigyelés, gyermekkorban nem rendelkezik lateralizációs értékkel.

*Az opponens kérdése: nem lehetséges, hogy a szemdeviáció iktális és posztiktális változása/ inverz alakulása során veszti el lateralizációs értékét?*

Az egyoldali manuális automatizmust, a verzív rohamokat, a disztóniát, az iktális nisztagmust, valamint a posztiktális beszédzavart és arctörést viszont – a felnőttkori bizonytalan jelentőséggel ellentétben - gyermekkorban szignifikáns lateralizációs jelnek találta.

A beható rohamelemzések új lateralizációs jelek felismeréséhez vezettek. Ezek kimutatása és tudományos elemzése a jelölt kreativitásának, kiemelkedő szakmai megfigyelőképességének bizonyítéka. Ilyenek: az arreszt illetve effektív természetű preiktális magatartásváltozás (előbbi szubdomináns féltekei, utóbbi pedig temporális lebeny kiindulást erősít meg, valamint az iktális mosoly, amely viszont szubdomináns, extratemporális epilepsziákban gyakoribb. A felnőttkorban lokalizációs jelentőséggel rendelkező periiktális vegetatív tünetek többsége (pl. epigasztriális aura, a posztiktális köhögés, iktális hányás, hiperventilláció). gyermekkorban nem jelentős.

Ezzel szemben az iktális elsápadást, amelynek jelenlétéhez a retrospektív videófelvételek mellett szülői megerősítést is kértek, erős bal féltekei jelnek találták, az iktális emocionális tünetek pedig jobb féltekei, extratemporális rohamindító zóna mellett szóltak. Utóbbiak érdekessége, hogy ezek felnőttkori lokalizációs értéke fordított.

A lateralizációs/lokalizációs szemiológiai marker-kutatások az epilepsziás automatizmus elemzésével folytatódnak. Az elektródák periiktális babrálását nem találta informatívnak, viszont az iktális (ritkán posztiktális) unilaterális genitális automatizmus ipsilaterális jel volt, gyakorisága az életkorral nőtt. A posztiktális automatizmusokat manuális, orális és beszéd típusúakra osztva vizsgálták. Ezek között a posztiktális beszéd perszeveráció erős bal féltekei jelnek bizonyult.

*Az opponenst érdekelné, hogy a jelölt mivel magyarázza az iktális nisztagnus és a posztiktális arctörlés lokalizációs jelentőségét? Az iktális emocionális megnyilvánulások mögött valóban érzelmi folyamatokat vél, vagy ezek csupán finom motoros sztereotípiák? Lehetséges-e, hogy a vegetatív jelenségek is csupán simaizom (piloerektor/vazokonstriktor stb.) -szabályozási zavarok, vagy a periiktális jelenségek a vegetatív egyensúly globális változását (elsápadás / váladékképződés = paraszimpatikus tónusnövekedés) tükrözi?*

Az elektrofiziológiai kutatások körében a közel 20%-ban észlelt szubklinikus rohamminták nagyban erősítették a rohamindító zóna meghatározását (több esetben éppen egy néma indító zóna gyanújának felvetésével).

Ennek a fejezetnek érdekes részkutatása a szakemberek rohammegfigyelésének vizsgálata. *Az opponens az értekezés folyamában – a felvezetés ellenére – ezt a munkát kakukktójásnak érezte. A tapasztalt szakember rohamvideó-elemzések megfigyelt szemfixációjának felhasználása a szakemberképzésben nyilvánvalóan érdekes és fontos lehetőség, de a jelen pilot munkában kimutatott kiváló rohamszemiológiai „tanulási” eredmények jelentőségének pedagógiai értékeléséhez és esetleges professzionális alkalmazásához véleményem szerint további összetett, kontroll csoportokat is tartalmazó kutatási dizájn szükséges. További kérdés, hogy a „tapasztalt kereső szem” működésére ráállított „mechanikus” tanulóprogram nem rontja-e a tényleges szakmai összefüggések felismerésén alapuló, intuitív tanulás folyamatát.*

A szindrómaspecifikus kutatások fejezetében a szerző négy ritka epilepsziás szindrómával foglalkozik, amelyek klinikai ellátásának eredményességéhez kutatásaival járult hozzá.

Öt saját és a sairodalomban szereplő további nyolc *Rasmussen enkefalitiszben* szenvedő páciens MRI vizsgálatának bázisán a PET-tel tisztázható metabolikus elváltozásokat lokalizálták. Igazolta, hogy a PET kiegészítő alkalmazásával a kórisme és a műtéti indikáció korábban állapítható meg, és ez a páciensek posztoperatív fejlődése szempontjából javítja a kimenetelt.

Nyolcvanhat *Sturge-Weber szindrómás* betegénél a sebészi kezelés szempontjából fontos fokális és féltekei alcsoport klinikai és elektrofiziológiai korrelátumait vizsgálta. Kimutatta, hogy az életkori csoportokban az arány nem változott, azaz a féltekei formába történő átfejlődés nem gyakori.

Saját epilepsziás adatbázisában eddig 33 betegének alvása során talált *ESES-re jellemző elváltozásokat*. Ebben a populációban, a léziós és MRI-kriptogén alcsoportban értékelték az epilepsziás szindrómák megoszlását. Egy hemiparetikus betegének történetét részletesen ismerteti. Az aktív és terápiareszistens epilepsziát végül hemiszferotómiával oldották meg, amely érdekes módon a beteg kontralaterális hemiparetikus tüneteit is javította. Ezt a funkciók korai átépülésével lehetett magyarázni.

Húsz, célzott genetikai vizsgálaton is átesett *Dravet-szindrómás* betegének adatait is feldolgozta. A klinikai alapjelenségek szerint értékelték a kapott genetikai leletek megoszlását, és

felhívja a figyelmet arra, hogy ebben a betegcsoportban is fokozott a kockázat a hippokampális szklerózis kialakulására.

*Az opponens kérdése: a ritka és súlyos szindrómák sebészi kezelését követően a leghosszabb követéssel rendelkező betegeknél milyen a rohammentességi arány, és milyen szintű az elérhető életminőség?*

A VEM differenciáldiagnosztikai eredményei közül részletesen a pszichogén, nem epilepsziás rohamok (PNER) előfordulásával foglalkozik. A rohamjelenségek szemiológiai elemzése, valamint a felnőttkori rohamjelenségekkel történő összehasonlítás alapján módosítja az eddigiekben kialakított PNER klasszifikációt.

*Az opponens, szakmai fórumokon tett korábbi véleményével egyezően ezt a kutatást kritikai megjegyzéssel illeti. Sem a bevezetés vonatkozó részében, sem a kutatás ismertetése során és hat oldalas megbeszélésében a jelölt nem tesz említést arról, hogy PNER esetében a VEM-ben részesülő gyermek egy másik szakterületet, a gyermek-elmegyógyászatot érintő betegségben szenved (legvalószínűbb kórismék: kóros lelki reakciók, szorongásos, vagy affektív zavarok). Ennél fogva az a tünetklasszifikáció, amely pl. az epilepsziás rohamok esetén a terápiát nagyfokban segíti, ebben az esetben nem ad többletinformációt (illetve a tüneti kép részleteit kizárólag a klinikai pszichológus, vagy pszichiáter - a testbeszéd szabályai szerint - tudná értékelni). Véleményem szerint tehát a pszichogén testi jelenségek „önmagukban” (neurológiai szemüvegen át) nem klasszifikálhatóak.*

Az értekezés függelékében a szerző röviden ismerteti és szemlélteti a munkája során létrehozott, és a hazai képzésben már széles körben használt digitális oktató anyagait.

A jelölt értekezésében kutatásainak azt a csoportját ismerteti, amelyekre **a legnagyobb hazai VEM klinikai adatbázis felépítésével** nyílt lehetősége. Új, originális, nemzetközileg is jelentős eredményekhez jutott: **A temporális és extratemporális epilepsziák életkorfüggő szemiológiájában létrehozta a „motoros rohamkomponens arány” fogalmát.** A rohamelemzések során **új lateralizációs jeleket talált: a periiktális magatartás változását, az iktális mosolyt, az iktális elsápadást, valamint a posztiktális beszéd-perszeverációt.** A legfontosabb **ritka gyermekkori epilepsziák részletes elemzésével új elektro-klinikai összefüggéseket írt le. Módosította a PNER eddigi nemzetközi klasszifikációját.**

A közölt kutatások módszertana és kidolgozása kifogástalan, az eredmények számos közleményben, többek közt a legrangosabb nemzetközi szaklapokban jelentek meg. Az értekezés tagolása, az ábrák és táblázatok jól érthetőek, nyelvezete kifejezetten olvasmányos (csak azok az n-betűk ne lennének az „egyelőre” szavakban). A tudományos anyag minősége messze meghaladja az akadémiai doktori értekezés minimálfeltételeit.

Ennek alapján az értekezés elfogadását és a doktori cím odaítélését egyértelműen javasolom.

Végül, engedjenek meg egy személyes megjegyzést. Fogarasi professzor pályáját évtizedek óta kis távolságból követve megállapítható, hogy személyisége, szakmai tudása és elhivatottsága, közösségépítő képességei alapján egyértelműen alkalmas arra, hogy a hazai és a nemzetközi (!) gyermek-epileptológia vezető személyiségei közé tartozzon. Ez biztosan nem csupán személyes véleményem, hiszen az is bizonyítja, hogy éppen a most induló négyéves ciklusban a hazai szakma a Magyar Epilepszia Liga elnökének választotta.