

Válasz Prof. Dr. Rajna Péter kérdéseire

Nagyon szépen köszönöm Professzor úrnak nemcsak téziseim részletes átolvasását és értékelését, hanem azokat a már-már zavarba ejtően kedves szavakat, mellyel klinikai és tudományos munkámat méltatta. Engedje meg, hogy feltett kérdéseire és felvetéseire egyenként válaszoljak. **Professzor úr kérdéseit, megjegyzéseit a könnyebb áttekinthetőség kedvéért piros színnel jelöltem:**

1. A dolgozatban talán nem eléggé hangsúlyos, hogy a skalp EEG (1)a „néma” területről történő indulás, (2)az epilepszia hálózati tulajdonságai és (3)a mélyebb területi elektromos fókusz lehetősége miatt nem nyújt teljesen biztos információt.

Teljes mértékben egyetértek a videó-EEG monitorizálás mindhárom aspektusával, és hogy jó lett volna ezeket a negatív tényezőket már a bevezetőben megemlíteni. E három közül az epilepszia hálózatokról nem csak a részletes részben, hanem a bevezetésben is írtam, megemlítve, hogy sikeres műtétet nem csak a rohamindító zóna teljes kimetszése, hanem az epilepsziás hálózat megszakítása is hozhat. Ugyanígy felhívtam a figyelmet a mélyelektrodás vizsgálatok hozzáadott értékéhez, ugyanakkor valóban nem foglalkoztam részletesen a néma területről induló rohamokkal, melyek az epilepszia sebészeti kivizsgálás egyik buktatói lehetnek.

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

Természetesen nem. Ez az ábra egy didaktikus, továbbképzési célból készült, az epilepszia sebészeti kivizsgálás *alapelemeit* bemutató sematikus ábra, így természetesen nem tartalmazhatja az epilepszia sebészet, mint *művészet* minden elemét. Azt próbáltam hangsúlyozni, hogy a lehető legjobb műtéti kimenetel érdekében célszerű szinte minden áron keresni az MR léziót és annak ismeretében továbblépni. Természetesen nem találunk mindig strukturális léziót, és ilyenkor sem vethetjük el a műtéti kivizsgálás lehetőségét – további invazív kivizsgáló módszerekkel. Ezt jelzi az ábrán látható szaggatott nyíl, mely az „MR-lézió nincs” téglalapról az „Invazív kivizsgálás...” téglalap felé halad.

3. Az opponens is nagyra értékeli a VEM során szerzett „járulékos” adatokat (a gyermek viselkedésének megfigyelését, a családtagokhoz való viszonyát, a betegségteher megjelenését) és javasolja, hogy ezeket az adatokat is rögzítsük.

A tanácsot köszönjük és lépni fogunk eszerint a munkacsoportunkban, mert valóban –a szűkebb értelemben vett szemiológiai tudománytól távolabb álló- de nagy klinikai fontosságú adatokat rögzíthetünk így. Hadd jegyezzem meg, hogy laborunkban nem csak a típusos rohamjelenségeket archiváljuk egy-egy gyermek monitorizálása során, de tárolásra kerülnek azok az „emlékek” is, amellyel a vizsgált gyermek kognitív teljesítményét, hangulatát, családtagjaihoz vagy általában a környezethez való viszonyát dokumentálhatjuk. Példának okáért minden bohócdoktor-vizit videó felvételét archiváljuk; ezek sokat elárulnak a gyermek szociális képességeiről és a szülő-gyermek kapcsolatról.

4. A TLE iktális tünetében észlelt életkori változásoknak (motoros rohamkomponens arány) mi a gyakorlati jelentősége?

Gyakorlati jelentősége a csecsemő- kisgyermekkorai epilepsziás rohamok lokalizálásában van. Felhívtuk a figyelmet, hogy ebben az életkorban az „extratemporálisnak kinéző” rohamok is lehetnek temporális lebeny eredetűek. Ne tévessze meg a kivizsgáló orvost, ha pl. egy kétéves gyermeknél csupa motoros rohamot észlel és a gyermek léziója a temporális lebenyben van: ezek az adatok korrelálhatnak.

5. Az extratemporális epilepsziákban a sebészi kivizsgálás szempontjából hogyan értékesítették a speciális szemiológiai jeleket akkor, ha a képalkotón látható eltérésekkel nem korreláltak?

Részint irodalmi adatok, részint saját tapasztalataink alapján a sebészi kivizsgálás adatai nemritkán inkohereensek. Nagy kérdés, hogy ilyenkor melyik adatnak higgyünk inkább? Mivel a műtéti kivizsgálás is része az orvoslásnak, mint művészetnek, nincs erre szigorú protokoll. A mindennapi tapasztalat azonban azt mutatja, hogy a műtét eredményessége szempontjából fel lehet állítani egy általános sorrendet: a rohamindító zóna teljes eltávolításában legfontosabb az (1)MR felvételen látható strukturális lézió és csak ezután következik az (2)EEG rohamminta, utána pedig a (3)rohamszemiológiai jelek lokalizációs értéke (és akkor nem beszéltünk még az interiktális EEG vagy a funkcionális képalkotó vizsgálatok adatairól, melyeket ugyanúgy integrálunk a műtét előtti kivizsgálás folyamatába). Természetesen ezt sem lehet leegyszerűsíteni ennyire, hiszen a szemiológiai jeleken belül fontosabbnak tartjuk a rohamon belül leghamarabb megjelenő elemeket a rohamindító zóna lokalizációja szempontjából. Ezért is hívtuk fel a figyelmet az aurák erős lokalizációs értékére.

6. Nem lehetséges, hogy a szemdeviáció iktális és posztiktális változása/inverz alakulása során veszti el lateralizációs értékét?

100 db, 12 éven aluli gyermekből 32-nél fordult elő iktális szemdeviáció, 17:15 arányban kontra- illetve ipszilaterálisan. Ez egy olyan esetszám, amiből már megbízható statisztikai számításokat lehet végezni és nagy biztonsággal kijelenteni, hogy a rohamok alatti szemdeviációnak nincs lateralizációs értéke gyermekkorban. Ennél a tünetnél csak az iktális előfordulást vizsgáltam, ezért az iktális és posztiktális megjelenés egymást statisztikailag kioltó hatása nem érvényesülhetett. Ugyanakkor én sem tudok pontos magyarázatot, hogy miért nem lateralizál jobban ez a tünet gyermekkorban.

7. Az opponenst érdekelné, hogy a jelölt mivel magyarázza az iktális nisztagmus és a posztiktális arctörlés lokalizációs jelentőségét?

Mindkét jelenségnek gyakorlati szempontból van jelentősége: gyakori és megbízható prediktív értékű jelenségekről van szó, melyek spontán jelentkeznek, ezért a tesztelés során még nem kooperáló kisgyermekben és sérült betegekben is jól vizsgálhatóak.

8. Az iktális emocionális megnyilvánulások mögött valóban érzelmi folyamatokat vél, vagy ezek csupán finom motoros sztereotípiák?

Iktális emocionális tünetek jelentkezhetnek pozitív (nevetés, mosolygás) és negatív (félelem, sírás) formájában. Ebben a betegcsoportban ezeknek a megnyilvánulásoknak volt egy érzelmi

többlete, szemben pl. a hypothalamus hamartoma során észlelhető gelasticus rohamokkal, ahol gyakran nincs valódi örömrizet a nevetés mögött. Azt gondolom tehát, hogy gyermekekben nem motoros sztereotípiák, hanem –pl. a limbikus rendszer bevonódása miatti- valódi emóciók jelentkeznek a rohamok során.

9. 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?

Áttekintve a téma szakirodalmát, kiegészítve a gyakorlati tapasztalatokkal, inkább az utóbbi mechanizmus, az autonóm idegrendszer komplex alterációja jön szóba. Mélyelektrodás vizsgálatok mind spontán, mind stimulált rohamadatai alapján feltételezik, hogy a cortexből induló fokális roham stimulálja a limbikus struktúrákat (amygdalát, insula elülső részét, az elülső cingulumot és a hátsó orbitofrontális területeket) és ez a rendszer közvetlen összeköttetésben áll a subkortikális autonóm központokkal a hypothalamusban és az agytörzsben (Devinsky, 2004). A stimuláció létrehozhat szimpatikus túlsúlyt, ilyenkor hyperventilláció, tachycardia, vérnyomás emelkedés, kipirulás jelentkezik; de paraszimpatikus túlsúly is kialakulhat. Utóbbit teszik felelőssé –a fokozott váladékképződés, csökkent légzési és szívfrekvencián és vérnyomáson keresztül a SUDEP halálozásokért (Baumgartner, 2001). Amint egy motoros roham vándorolhat a különböző struktúrák között változó motoros tüneteket okozva, úgy az iktális vegetatív tünetek is változhatnak egy rohamon belül hol szimpatikus, hol paraszimpatikus tónusnövekedést okozva. Fontos, hogy az iktális emocionális tünetek egy részéért is a vegetatív változások felelősek: pl. az izolált vegetatív tünetekkel (palpitáció érzés, tachycardia) jelentkező roham vezető tünete lehet egy félelemérzet – megnehezítve az epilepsziás roham diagnózisának felállítását.

10. Az opponens a szakemberek rohammegfigyelésében végzett pilot munka során kimutatott kiváló rohamszemiológiai „tanulási” eredmények jelentőségének pedagógiai értékeléséhez és esetleges professzionális alkalmazásához további összetett, kontroll csoportokat is tartalmazó kutatási dizájnt tart szükségesnek. Felmerül benne, hogy a ”tapasztalt kereső szem” működésére ráállított „mechanikus” tanulóprogram ronthatja az intuitív tanulás folyamatát.

Mindkét megállapítással teljes mértékben egyetértek. A kevés eredményt hozó kutatást inkább innovatív volta miatt kívántam bemutatni, hátha inspirálóként hat további kutatások indításához. Szemben más egészségügyi alkalmazással (Lichtfield és mtsai, 2008), az epilepsziás rohamok elemzésében nem segített a szakértő szem követése.

11. Jelölt nem tesz említést arról, hogy PNER esetében a VEM-ben részesülő gyermek egy másik szakterületet, a gyermek-elmegyógyászatot érintő betegségben szenved, ezért az a tünetklasszifikáció, amely pl. az epilepsziás rohamok esetén a terápiát nagyfokban segíti, ebben az esetben nem ad többletinformációt.

Teljes mértékben egyetértek ezzel a megállapítással. Klinikai szemszögből nézve ezt a kutatást az a tapasztalatunk, hogy a VEM indikálásakor még nem tudjuk, hogy a gyermeknél PNER lesz a diagnózis, hiszen ezért történik a monitorizálás. (Természetesen néha sejtjük, de sok a meglepetés diagnózis). Kutatásunknak ez a része ezért azt vizsgálta, hogy a PNER jelenségek szemiológiája mennyiben különbözik az epilepsziás rohamokétól, és ezek a különbségek hogyan

segíthetik a *diagnosztikai folyamatot*. A kutatás hozadéka volt, hogy nem csak a gyermekkori epilepszia és PNER közötti, hanem a gyermek- és felnőttkori PNER szemiológia közötti különbségeket is feltárhattuk és klasszifikációs módosításokat javasolhattunk. Ezeket a javaslatokat egyébként azóta átvették más kutatások során is (pl. Dhiman és mtsai, 2014). Objektív okok miatt –a betegek túlnyomó többségét csak VEM-ra küldték hozzánk, de hosszú távon nem mi követtük őket- a terápiás módszerekre és azok eredményességére nem is volt részletes rálátásunk, és az opponenssel egyetértve mi sem gondoljuk, hogy ez a fajta szemiológiai klasszifikációs javaslat a *terápiás folyamat* során lenne segítség.

12. A hemiszfériális kórképekkel kapcsolatban kérdezi, hogy a ritka és súlyos epilepszia szindrómák sebészi kezelését követően a leghosszabb követéssel rendelkező betegeknél milyen a rohammentességi arány, és milyen szintű az elérhető életminőség?

Ebben a csoportban vannak már több mint 15 éve megoperált betegeink is, akiknek életminősége részben a kiindulási állapottól, részben a műtét sikerességétől függ. Azoknál a betegeknél, akiknél hosszú epilepszia fennállási idő után került sor műtétre, még ha sikerül is a rohamokat megszüntetni, a súlyos értelmi fogyatékoság miatt rosszabb lesz az életminőség. Ebből a szempontból legjobb eredményeket a korán, még csecsemőkorban elvégzett műtétektől várhatunk. Saját beteganyagunkban hat hónapos volt a legfiatalabb csecsemő, akinél hemispherotomia, illetve hét hónapos, akinél West szindróma háttérében nagy kiterjedésű frontális dysgenezis rezekciója történt. Mivel viszonylag rövid ideig tartott a napi gyakoriságú rohamok időszaka, életminőségük is jobb lett, mint a későn operált betegeké. Műtéti eredményesség szempontjából megfelelünk a hemispherotómiák utáni irodalomban leírt adatoknak (a legfrissebb, 2015-ben publikált hosszú távú követési vizsgálat két évvel a hemispherotomia után 55%-os, míg 10 évvel később 38%-os rohammentes betegarányról számol be – Verdinelli, 2015). Ugyanakkor az életminőség szociális aspektus is: a fenti svéd vizsgálatban 11% többségi iskolába járt, a felnőttek negyede pedig függetlenül élt. Nem ismerek ilyen jellegű részletes hazai adatokat, de félok, hogy gyengébb arányokat tudunk felmutatni.

Még egyszer köszönet a kritikáért és a kedves szavakért, kérem fogadja el válaszaimat.

de Jévi Ar.