

## Válasz Prof. Dr. Engelhardt József kérdéseire

Nagyon szépen köszönöm Professzor úr türelmes értékelését és építő kritikáját. Feltett kérdéseire alább válaszolok, **piros színnel kiemelve Professzor úr kérdéseit:**

**1. A műtétek után nyert szemiológiai adatok csak utólag voltak meghatározhatók. Ha ilyen jól sikerültek a műtétek a fokálisan induló epilepsiák kezelésében, kérdés, hogy ezek ismerete előtt hogyan jutottak el az indító zóna helyének a meghatározásához.**

Az epilepszia sebészeti kivizsgálás egy állandóan fejlődő tudományág, mely többféle vizsgálómódszer adatainak folyamatos összevetésén alapszik. A rohamindító zóna meghatározása csak részben alapszik a rohamszemiológiai jegyeken, abban fontos –gyakran a szemiológiánál is fontosabb- szerepet játszik az *agyi lézió*, illetve az *interiktális és iktális EEG jelek* lokalizációja, nem beszélve egyéb, pl. funkcionális képalkotó vizsgálatok adatairól. A betegek műtéti kivizsgálása során állandóan új és új rohamszemiológiai jeleket és azok lokalizációs értékét fedezzük fel, melyek így termékenyítik meg ezt a klinikai tudományágot, és egy már kivizsgált és eredményesen megműtött beteg így segíti az utána következő betegek sikeres kivizsgálását.

**2. A „Tudományos eredmények és diszkusszió” főcím alatt keverednek módszer leírások, eredmények, azok megbeszélése, összevetése előző munkákkal és véleményekkel. A disszertációnak ebben a látszólag formai, de egyúttal tartalmi vonatkozásban is koherensnek kellene lenni.**

Mivel dolgozatom számos önálló szemiológiai és elektrofiziológiai kutatásom eredményéből épül fel és ezen kutatások –témáik különbözősége miatt- értelemszerűen nem mindig ugyanabból a beteg adatbázisból indultak ki, téziseim összefoglalásakor eltértem a megszokott felosztástól. Így a Bevezetés és a Célkitűzések után egy általános Módszerek rész következik („Videó-EEG monitorizálási kutatások általános módszertana” címmel), melyben ismertetem kutatómódszertanomnak azt a részét, mely minden szemiológiai kutatási elembe azonos volt. Az egyes részkutatások specifikus módszertanát pedig az egyes kutatási elemek bemutatása előtt részleteztem. Elnézést kérek az olvasótól, ha emiatt úgy tűnik, mintha kimaradt volna a módszertan rész.

Ugyancsak „újítottam” abban is, hogy nem soroltam fel külön az egyes tudományos eredményeket, majd kezdtem egyenként azok kifejtésébe, hanem az egyes részkutatási elemeken belül folytonosan kötöttem össze a tudományos eredményt annak diszkussziójával. Sajnálom, ha ez a módszertan azt a benyomást keltette, hogy a kutatások mozaikszerűek, hiszen célom éppen az volt, hogy egy koherens egészként mutassam be a gyermekkori videó-EEG monitorizálással kapcsolatos tudományos eredményeket.

**3. Az életkorfüggő rohamszemiológiai változásokkal kapcsolatban bíráló felveti, hogy azok az életkor mellett nem egyéb tényezőkkel: hormonális változásokkal, a myelinizáció növekvő mértékével, a neurotranszmitter rendszerek változásával, vagy a sebészeti eltávolított pathológiai eltérésekkel függnek-e össze. Nem mindegy az sem, hogy ugyanazokat a személyeket követték-e az életkoruk**

növekedése során, vagy a hasonló korú vizsgálati személyek csoportjában mások voltak, mint egy fiatalabb vagy idősebb csoportban lévők.

Ma még kevésbé ismert, hogy az életkor változásával megjelenő szemiológiai változások mögött pontosan milyen fiziológiai (vagy pathofiziológiai) változások állnak. A legtöbb ehhez kapcsolódó tanulmány diszkussziójában az általam is gyakran idézett „agyi érési folyamatok” meghatározás áll, de valóban ez egy erősen „összemosó” (*lumper*) megközelítés. Kutatásaim klinikai természetéből adódóan természetesen nem volt lehetőségem arra, hogy az ezres nagyságrendű kohorsz tagjainál vizsgáljam a myelinizáció előrehaladását vagy a hormonális, illetve neuroranzmitter rendszerek állapotát. Amit viszont ellenőrizni tudtam, az a sebészileg eltávolított pathológiai eltérések függősége az életkortól. Erre különösen a temporális lebeny epilepszia rohamszemiológiai kutatása során volt szükségem, mert ebben a szindrómában gyökeresen más a felnőttkori (ahol a hippocampalis sclerosis dominál) és a gyermekkori (elsősorban fejlődési rendellenességek, benignus tumorok) etiológia. Ezen kutatás során többváltozós variancia analízissel elemeztük az egyes szemiológiai jegyek életkor- vagy etiológia-függő változását és találtunk is olyan elemeket, ahol ezen tényezők nem voltak egymástól függetlenek (nevezetesen a szekunder generalizált rohamok előfordulási aránya, illetve az automatizmusok megjelenése nem csak az életkortól, hanem az etiológiától is függött). Teljesen egyetérték a bírálóval abban, hogy ideális adatokat ugyanazon epilepsziás betegek longitudinális nyomonkövetésével lehetne nyerni. Ezt a módszert azonban nagyban nehezíti, hogy a műtéti kivizsgálás (azaz az első videó-EEG monitorizálás) után a betegek nagy része műtétre kerül és rohammentessé válik, így második vagy többedik monitorizálásukra – szerencsére- nincs lehetőség. Ugyanakkor kutatásaimban is előfordult néhány olyan beteg, akiket többéves különbséggel monitoroztunk csecsemő, majd gyermekkorban. Az ő longitudinális vizsgálataik is megerősítették eredményeinket.

**4. Az extratemporális epilepsziás formákhoz igen sok temporális lebeny tünet társult. Ennek lehetséges magyarázataként sokkal inkább ad meg a szakirodalomban fellelhető magyarázatokat, s maga nem foglal állást.**

A gyermekkori extratemporális epilepsziák temporális jellegű szemiológiáját én is elsősorban azokkal az irodalmi adatokkal tudom magyarázni, melyek az extratemporális és temporális struktúrák anatómiai és funkcionális összeköttetéseit emelik ki. Magunk ehhez annyit tudtunk kutatásainkkal hozzátenni, hogy a fronto-temporális és az occipito-temporális hálózatok közül a rohamszemiológiai adatok alapján az utóbbi látszik aktívabbnak gyermekkorban. Eredményeinket támaszthatja alá az a megfigyelés is, hogy gyermekkori extratemporális epilepsziák során gyakran észleljük az interiktális és iktális epileptiform jelek temporális lokalizációjú megjelenését is.

**5. A genitális automatizmusok a felnőttekkel szemben nem mutattak szubdomináns lokalizációt, az egyoldali forma viszont erős ipsilaterális jelnek bizonyult. Ez utóbbinak mi lehet a magyarázata?**

Azt gondolom, hogy a gyermekkori genitális manipuláció végső soron mint manuális automatizmus manifesztálódik, ezért az iktális jelenség a roham által kevésbé bevont – ipsilaterális- oldalon jelentkezik.

## 6. A gyermekekben előforduló iktális apnoe/bradipnoe jelenségnek lehet-e valamilyen kapcsolata a hirtelen csecsemőhalál szindrómával?

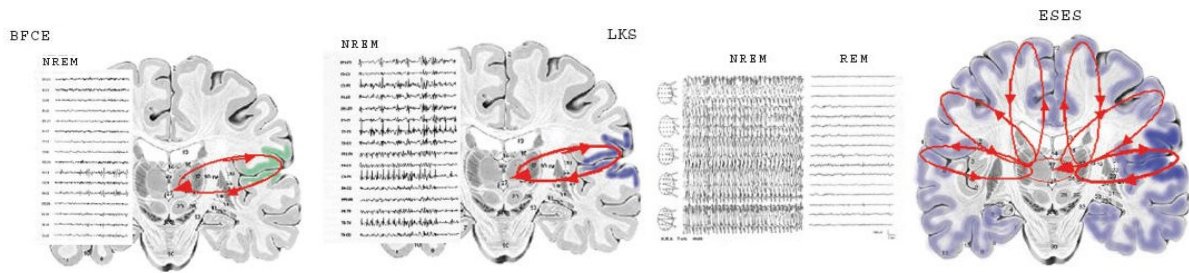
A hirtelen csecsemőhalál (SIDS) és az epilepszia között több módon is feltételezhetünk kapcsolatot. A SIDS rizikófaktorai közül (agyi rendellenesség, koraszülöttség, légúti fertőzések, alváspozíció) az agyi fejlődési rendellenesség és a koraszülöttség a csecsemőkori epilepsziák rizikófaktora is egyben. Amennyiben tudjuk, hogy rohamhoz köthető a csecsemő elvesztése, akkor már nem beszélünk SIDSről, de sajnos nem ritka, hogy egy csecsemőkori *első roham* alvásban és/vagy prolongált formában jelentkezzen, potenciálisan életveszélyes helyzetet teremtve.

## 7. Vizsgált betegeikben egyezett-e a kezesség a féltekei dominanciával?

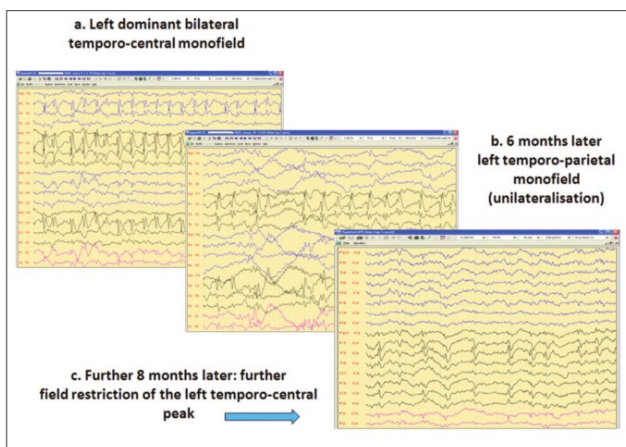
Ez egy nagyon fontos kérdés a lateralizációs jelek vizsgálatakor. Neuropszichológiai vizsgálatok alapján a bal féltekei dominanciájú emberek >90%-a jobbkezes, míg a jobb féltekei dominanciánál nem ilyen egyértelmű a balkezesség. Lateralizációs jelek vizsgálatakor ezért fontos lenne pontosan tudni, hogy a betegnél milyen a féltekei dominancia. Ahol ennek vizsgálata elérhető volt (elsősorban a felnőtt és kamasz betegcsoport), ott a féltekei dominancia alapján csoportosítottuk a betegeket. Kisgyermekkorai vizsgálataimban azonban erre nem volt alkalmam, mert ebben a korban az együttműködés hiánya miatt nem csak nehezen kivihetők a féltekei dominancia (pl. fMR vagy korábban Wada-teszt) vizsgálatok, hanem sokszor a kezesség sem egyértelműen megítélhető (kétkezes vagy keresztkezett dominanciájú gyermekek problémaköre).

## 8. Az elektromos status epileptikus szindróma alvásban című részben 33 vizsgált beteg ismertetése történik léziós és nem léziós csoportra osztva. Szívesen láttam volna átfogóbb hypothésiseket, hogy a különféle léziók hogyan vezetnek ehhez az érdekes elektro-klinikai jelenséghez.

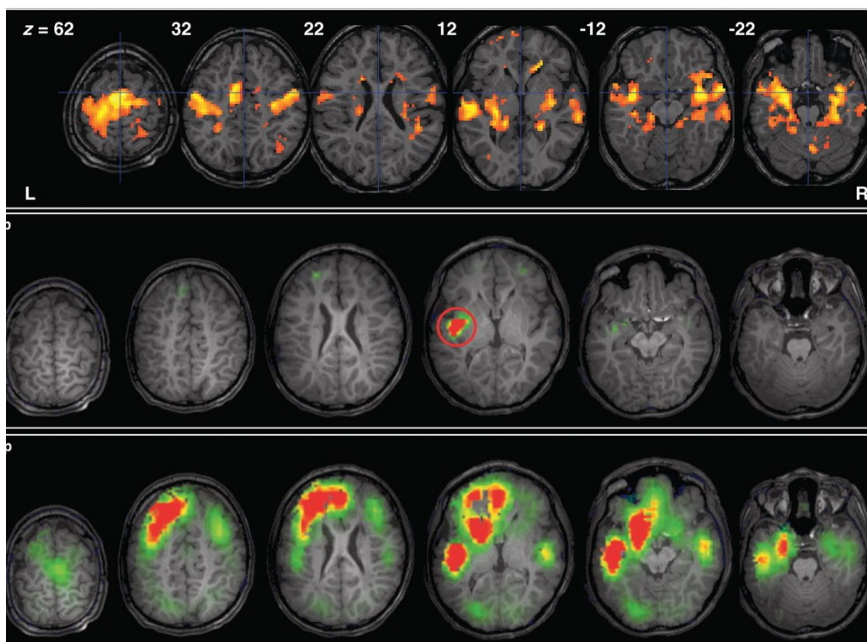
Kevés részletet ismerünk az ESES szindróma pontos pathomechanizmusáról. A betegek egy része léziós, és egyes tanulmányok kiemelik a thalamus-léziók kitüntetett szerepét az elektroklinikai jelenség kialakulásában. Ismert a thalamus szinkronizáló képessége, ami alátámaszthatja ezt az elméletet. Egy tanulmány a korai thalamus léziós betegek >90%-ánál talált ESESt (Guzzetta és mtsai, 2005), de hazai esetismertetések is vannak ezen a területen (Kelemen és mtsai, 2006). Ennél is izgalmasabb azonban az idiopathiás ESES szindróma kialakulásának pathomechanizmusa. Az a megfigyelés, hogy sok ESES beteg éber állapotú EEG-je karakterisztikájában a benignus centrotemporális epilepszia (BCTE) elektromos jeleire emlékeztet (kisülések formája, csoportokba rendeződése, non-REM aktiválódása), felveti egy spektrum betegség lehetőségét. A spektrum benignus oldalán a BCTE betegek, malignusabb végén pedig az ESES szindrómás betegek találhatók (az ábra a thalamocorticalis (elsősorban perisylvian terület) aktivitás kiterjedését mutatja, a BFCE rövidítés a BCTE-nak felel meg, LKS=Landau-Kleffner szindróma: Halász, 2005).



A BCTE mögött az elmúlt években írták le az első genetikai eltéréseket, feltehető, hogy az ESES szindróma pontos genetikai háttere is ismert lesz egyszer. Nem csak elektromos jelekben hasonlítanak ezek a szindrómák egymáshoz, de egy-egy beteg longitudinális követése is alátámasztja a spektrum elméletet, ahogy dolgozatunkban is bemutattuk. A kezdetben (a) kétoldali jelenség idővel (b) egyoldali lett, majd évek alatt (c) centrotemporálissá mérséklődött.



Végezetül funkcionális képalkotó vizsgálatok is alátámasztják a perisylvian régió kitüntetett szerepét az ESES pathomechanizmusának kialakulásában. Siniatchkin és mtsai (2010) lenti ábráján legfelül az ESES alatti BOLD aktiválódást látjuk fMRI felvételen, majd pedig EEG forráselemzéssel az epilepsziás aktivitás kiindulását (középső sor) és evolúcióját (alsó sor).



9. A Dravet szindróma ismertetéséhez 20 beteget használt a szerző. Mindegyikben megtörtént a nátrium csatorna alfa alegységét kódoló gén vizsgálata, de háromban nem volt mutáció. Mi lehet az ok, ha nincs kimutatható mutáció? Az ezres nagyságrendben előforduló mutációk hogyan befolyásolják a nátrium csatorna működését?

Világszerte a Dravet szindrómás betegek 70-80 %-ában találják meg az SCN1A gén eltérését, ami lehet pontmutáció vagy különböző mértékű, akár a teljes gén deléciója. Vizsgálatkor szekvenálják a 2. kromoszóma hosszú karján ülő gén mind a 26 exonját és az exonokhoz kapcsolódó intron szakaszokat is. Ezáltal mindig újabb és újabb mutációkra derül fény (a mi betegeinknek is „köszönhetünk” néhány újonnan felismert mutáció típust), jelenleg kb. 1400 féle ismert.

A Dravet szindróma egy klinikai diagnózis, amit többnyire –de nem mindig– alátámaszt az SCN1A mutáció megléte. Publikációnk 20 beteget óta nagyobb lett az esetszám: összesen 44, klinikailag Dravet szindrómának megfelelő beteget vizsgáltunk, közülük 41-nél volt SCN1A eltérés. Természetesen negatív eredménynél érdemes újragondolni, hogy a beteg mennyire felel meg a klinikai kritériumoknak. Fontos kiemelni, hogy további géneket is találtak már Dravet-szindrómás betegnél: ilyen pl. a GABRG2 vagy az SCN1B, de feltehetően más gének is felelősek a betegségért.

Ráadásul vannak a Dravet szindrómához klinikailag nagyon hasonló, de más genetikai eltérést hordozó betegek. Ilyen pl. a PCDH19 gén, mely az X kromoszóma hosszú karján ül, és eltérése csak lányokban okoz betegséget: ún. epilepsy limited to females with mental retardation (EFMR) szindrómát. A mi centrumunkban látott, klinikailag Dravet szindrómának tartott, de SCN1A negatív 3 beteg közül is sikerült az egyik kislányban igazolni a PCDH19 génelterést.

Az SCN1A gén mutációi loss of function mutációkat okoznak, a feszültségfüggő Na-csatorna alulműködését vagy működésképtelenségét okozva. Ez elsősorban a neocortex és a hippocampus GABA-erg interneuronjaiban jelentkezik, tehát a gátló interneuronok tüzelése csökken, azaz a „gátlás gátlása” eredményezi az epilepsziára jellemző hyperexcitabilitást. Ez az interneuron-elmélet, ami a legelfogadottabb magyarázat az SCN1A mutációk okozta pathomechanizmusra. A különböző típusú mutációk különböző mértékű csatorna-zavart okoznak, de nincs egyértelmű összefüggés a geno- és fenotípus súlyossága között, ahogy ezt a 41, genetikailag igazolt betegünk követésekor mi is érzékeltek.

Köszönöm még egyszer a felvetett gondolatokat és kérdéseket, remélem sikerült azokat kielégítően megválaszolni.

*de J. Ar.*