

## Válasz Prof. Dr. Kamondi Anita kérdéseire

Köszönöm szépen Professzor asszony részletes, minden részletre kiterjedő értékelését és építő megjegyzéseit. Az általa javasolt javításokkal egyetértek, nevezetesen:

- valóban *többszörös variancia-analízis* a helyes statisztikai kifejezés.

- a lateralizációs jeleket bemutató táblázatban a „Hányás” mellett lemaradt a lábjegyzet: periiktális hányás összesen két betegnél fordult elő, mely kevés további statisztikai értékeléshez. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy mindkét beteg bal féltekei epilepsziában szenvedett, miközben az iktális hányás –a többi vegetatív jelenséggel együtt- felnőttkorban a jobb féltekei epilepsziák során szokott jelentkezni.

- „A 2001-ben kialakított első magyarországi tartós gyermek VEM laboratórium” alatt valóban azt értettem, hogy ekkor indítottuk be az első olyan labort, ahol gyermekeket folyamatosan, a nap 24 órájában tudunk monitorozni.

Lejebb igyekszem a feltett kérdésekre egyenként választ adni. **Piros színnel jeleztem a Professzor asszony által feltett kérdéseket:**

**1. Oponens hiányolta az invazív kivizsgálási módszerek részletesebb ismertetését, illetve kérdezi ezek szerepét a gyermekkori epilepszia sebészeti kivizsgálás során.**

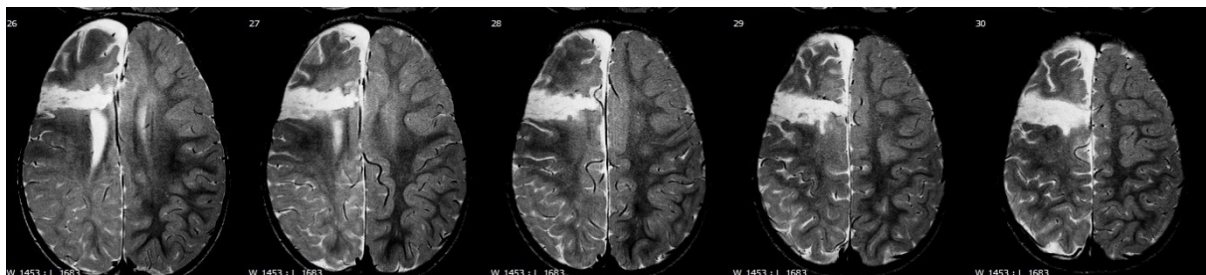
Az invazív kivizsgálás alkalmazása gyermekkorban legalább annyira fontos –ha nem fontosabb- mint a felnőtt populációban, hiszen gyermekeknél még nagyobb az extratemporális epilepsziás csoport aránya. Azon betegeké, akiknél ritkábban tudunk standard műtéttípusokat alkalmazni, gyakoribb, hogy a műtéti rezekció kiterjesztését a rohamindító zóna és az elokvens területek egymáshoz való viszonya határozza meg. Ez hazánkban jelenleg szubdurális elektróda vizsgálatokat jelent, de reményeink szerint hamarosan megkezdődhet az agy mélyebb rétegeit is feltáró ún. sztereó-EEG vizsgálatok lehetősége is. Talán mire e sorokat felolvasom, már túl is leszünk az első ilyen kivizsgáláson.

Kutatásom elsősorban a rohamszemiológiai vizsgálatokon alapult; így az elemzett rohamok között egyaránt előfordultak skalp-EEG-vel, illetve invazív elektródákkal vizsgált betegek. A kutatásaim kisebb részét kitevő elektrofiziológiai elemek pedig vagy azért alapultak skalp-elektrodás felvételeken, mert ehhez volt kellő esetszámú klinikai anyagunk (pl. a szubklinikus rohamminták esetében), vagy mert a kutatás típusa ezt kívánta meg (pl. a gyermekkori ESES vizsgálatok).

**2. Oponens kért egy rövid összefoglalót azokkal az epilepszia sebészeti esetekkel kapcsolatban, akiknél a rohamindító zóna rezekciójával szemben az epilepsziás hálózat megszakítása volt a műtéti beavatkozás célja.**

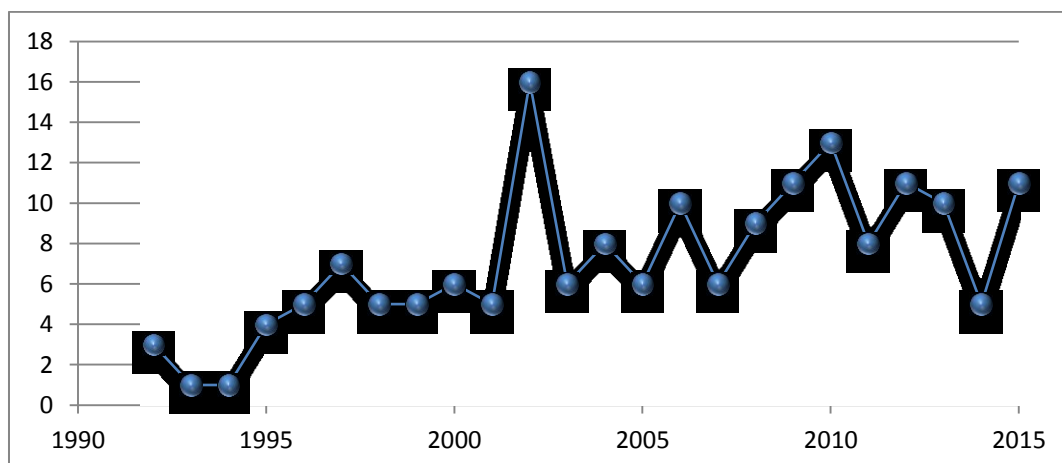
Számos alkalommal történik az epilepsziás hálózat megszakítása a rohamindító zóna teljes rezekciója helyett. Korábban ilyen műtét volt a ma már alig alkalmazott részleges vagy teljes callosotomia, mely a rohamok gyors bilateralizálódását próbálta gátolni. Másik típusos példája a féltekei léziók során végzett hemispherotómia. Az osztályunkon kivizsgált gyermekek kb. 10%-

ánál történt ilyen műtét, pl. Rasmussen encephalitis, Sturge-Weber szindróma, nagy kiterjedésű stroke vagy hemimegalencephalia esetén. Vannak azonban olyan betegek, ahol nem egy félteke, de annak nagy része léziós, ugyanakkor teljes eltávolítása súlyos posztoperatív szövődményekkel járna: gyermekkorban elsősorban a frontális lebenyt érintő kiterjedt dysgeneziseknél találkozunk ezzel a problémával. Ilyenkor a lenti képpel illusztrált diszkonnekciós műtét jöhet szóba, melyet magyar kisgyermeken először egy külföldi centrumban végeztek, de a műtéttípust mi is átvettük.



### 3. Összesen hány operált magyar gyermek adatának a feldolgozása történt meg a különböző vizsgálatokban? Évente hány gyermek kerül epilepszia műtétre Magyarországon, és ez az adat hogyan viszonyul a nemzetközi adatokhoz?

1992 és 2015 között 170 gyermek epilepszia sebészeti műtétje történt meg az Epilepszia Sebészeti Kooperatív Munkacsoport felügyeletével, az éves műtéti számot grafikonon mellékelem (mivel a műtétre kerülő gyermekek >90%-a munkacsoportunkon keresztül kivizsgálásra, ez az adat jól reprezentálja a teljes hazai gyermekepilepszia sebészeti teljesítményt). A többnapos gyermek VEM laboratórium 2001. évi bevezetésével a műtéti esetszám „megugrott” (2002-ben 16 műtét), majd ismét stabilizálódott évi 10 műtét körül.



Ez az esetszám sajnálatos módon töredéke az optimálisnak. A németországi Bethel Epilepszia Centrumban például –mely a 80 milliós lélekszámú országban belül kb. egy magyarországnyi populáció ellátásért felelős- évente 50-60 gyermek epilepszia műtét történik. Az alacsony esetszám két fontos problémát jelez: egyrészt nagyon sok olyan fel nem ismert beteg van, akin segíthetnénk epilepszia műtéttel. Másrészt nemzetközi irodalmi ajánlások azt javasolják, hogy egy adott epilepszia centrumban legalább évi 20 beteg kivizsgálása és műtete történjen meg ahhoz, hogy meglegyen a megfelelő rutin. Mi ezt az Epilepszia Sebészeti Kooperatív Munkacsoport folyamatos megbeszéléseivel próbáljuk biztosítani – immár több évtizede.

4. A VEM-vizsgálatok során született kimeneti diagnózis 11 betegnél viselkedészavar volt: milyen jellegű eltérések voltak ezek, és mi alapján nem kerültek a pszichogén kategóriába, ahová a PNES-t és egyéb, pontosan meg nem határozott rosszulléteket soroltak?

Siegler Zsuzsa főorvosnő segítségével utána néztünk ezeknek a felvételeknek: olyan kisgyermekkorú jelenségeket soroltunk ide, melyek szemiológiai szempontból nehezen klasszifikálhatók. Volt köztük sérült kisgyermek leállása, „elmerengése” –mely nem volt roham-, előfordult dühroham, excesszív sírás 22 percen keresztül, rohamszerű fejfájás, elsősorban autista gyermekekre jellemző sztereotíp viselkedés (de nem epilepsziás automatizmus), illetve paroxysmalisan jelentkező dadogás is egy alkalommal. Valamennyi gyermeket epilepszia beutaló diagnózissal küldték laborunkba, de epilepszia nem igazolódott náluk.

5. A temporális lebeny epilepszia szemiológiai vizsgálat során 155 beteg 605 rohamát elemezték. Opponens kérdése, hogy a 107 bevizsgált gyermek közül hány volt német és hány volt magyar, és hogyan oszlott meg a 605 roham a gyermek, ill. a felnőtt populációban?

A vizsgálat során 155 beteg 605 rohamát elemeztük. Betegenként 3-6 között volt az elemzett rohamszám, ezzel biztosítva, hogy egy-egy beteg adatai ne torzítsák a kapott eredményeket. Így a rohamok aránya is hasonló volt a betegek arányához, a vizsgált rohamok kb 30%-a tartozott a felnőtt (>18 év) csoportba. Lakóhely szempontjából pedig a magyarországi betegek aránya 35% volt.

6. A lateralizációs jelek száma az életkorral nő. Meg lehet-e határozni, hogy melyik az a lateralizációs jel, amelyik egy adott rohamtípusnál a legkorábban megjelenik, vagy ez egyénekenként változó lehet? Azoknál a betegeknél, akiknél egynél több lateralizációs jel figyelhető meg, van-e jellegzetes sorrendje ezek megjelenésének?

Definíció alapján nyilvánvalóan először az iktális, majd a posztiktális lateralizációs jelekkel találkozunk. Az iktális jeleken belül tapasztalataim alapján a végtagokat érintő lateralizációs jelek közül a dystonia általában hamarabb jelent meg, mint az automatizmus; unilaterális tónusos komponens, illetve aszimmetrikus epilepsziás spasmus is inkább a roham elejére volt jellemző, míg klónusos komponens pedig inkább később a rohamevolúció során. A vegetatív és emocionális csoportba tartozó lateralizációs jelek pedig a roham bármelyik szakaszában megjelenhettek. Egy egyéneken belül általában hasonló módon jelentkeztek a lateralizációs jelek.

7. Az automatizmusok is mutatnak életkori jellegzetességeket és egyre komplexebbé válnak az életkor előrehaladásával. Kérem a jelöltet, hogy mutasson be példát erre a jelenségre, mert a szövegben erre vonatkozó további adat nem szerepel.

Míg kisgyermekkorban az automatizmus általában egyszerűbb formában, leggyakrabban csámcsogás vagy más sztereotíp orális tünet formájában jelentkezik, addig idősebb korra jellemzők a komplexebb manuális (pl. öltözködő), más motoros (pl. szexuális), viselkedési (pl. menekülő) vagy beszéd (pl. perszeveráció) automatizmusok.

8. Az 50. oldalon a szerző azt fejté ki, hogy a másodlagos generalizáció csak ritkán fordul elő gyermekkorban, aminek oka többek között a mielinizáció, valamint az interneuronális- és interhemispheriális kapcsolatok éretlensége. Mi a jelölt véleménye, a generalizálódás folyamatát

## hogyan befolyásolhatja a neuronális membrán intrinszc (passzív és aktív ionáramok) tulajdonságainak életkorfüggő változása, ami jól ismert mind a Na<sup>+</sup> mind a Ca<sup>++</sup> áramok vonatkozásában?

Valóban, a legtöbb hipotézis a mielinizáció és a szinaptogenezis folyamatát teszi felelőssé a rohamgeneralizáció életkorfüggő sajátosságaiért, miközben az ioncsatornák expressziója és funkciója is változik az életkorral. Mind állatkísérleti, mind humán vizsgálatok igazolták az ioncsatornák szerkezeti és funkcionális változásának hatását a hyperexcitabilitásra, ezen keresztül a rohamkészségre és magára az epilepsziára.

A Na-csatorna több alegységének mutációját mutatták már ki különböző epilepszia szindrómákban, de azt is megfigyelték, hogy ezek az összefüggések életkorfüggők. Úgy tűnik, hogy a fejlődő központi idegrendszer kevésbé toleráns ezen mutációkkal szemben: egy es Na-csatorna eltérések újszülött- vagy kisgyermekkorban sokkal inkább hajlamosítanak görcsök kialakulására, mint későbbi életkorban (Scheffer-Berkovic, 2003). Emögött egyrészt a Na-csatorna alegységek életkorfüggő expressziója (Gong és mtsai, 1999), másrészt kisgyermekkorra jellemző exogén faktorok megjelenése állhat. Ilyen például a láz, mely felfedheti a mutáns Na-csatornák kóros működését (Spampanato és mtsai, 2001). A fenti elméletre szép klinikai példa a dolgotomban is vizsgált Dravet szindróma, mely csecsemőkorban, elhúzódó lázas görcsökkel indul, majd az életkor előrehaladtával az epilepsziás aktivitás mérséklődik, és háttérben számos különböző Na-csatorna mutációt fedeztek már fel.

A különböző absence epilepsziákért felelős Ca-csatorna eltérések is életkorfüggő görcskészséget okozhatnak, de ennek változása nem annyira az újszülött-kisdedkorban, hanem később történik meg. Egérkísérletekben mutatták ki, hogy a thalamikus neuronok neurotranszmitter működése fiatal állatban N- és P/Q-típusú csatornához, míg idősebb korban már csak a Ca-csatorna alegységekből felépülő P/Q csatornához kötött (Iwasaki és mtsai, 2000; Noebels és mtsai, 2003).

Bár a kérdés a Na- és Ca-csatornák ionáramaira vonatkozott, megjegyzendő, hogy a K-csatornák működészavarában is felfedezhetünk fontos életkorfüggő sajátosságokat. Az élet első napjaiban hétéiben jelentkező és később teljesen megszűnő benignus famliáris újszülöttkor görcsök (BFNC) megjelenéséért két K-csatorna, a KCMQ2 és a KCNQ3 funkciózavara felelős a repetitív akciós potenciál tüzelések gátlászavarán keresztül (Yue és Yaari, 2004). Végezetül előfordul „fordított”, azaz az életkor növekedésével fokozódó rohamkészséget kialakító csatornazavar is. Ennek szép példája a hippocampus érésével párhuzamosan fokozódó expresszivitást mutató K-csatorna, az ún. H-csatorna (HCN), melynek köszönhetően fiatalabb életkorban kevésbé jelennek meg a hippocampalis rohamok (Poolos és mtsai, 2002; Santoro és mtsai, 2003).

## 9. Az iktális elsápadásról a jelölt és munkatársai elsőként közölték, hogy ez a bal temporális indulású rohamok alkalmával szignifikánsan gyakoribb (50. o.). Ezzel kapcsolatban kérdezném, hogy milyen mértékű az iktális pallor, ill. kísérik-e más autonóm tünetek, melyek a vasoreguláció zavarával magyarázhatók?

Ahogy a munkánk során részletesen kifejtettük, a több száz rohamvideó elemzése –részben technikai okok miatt is– nem volt alkalmas az iktális elsápadás biztos felismerésére. Ezért ennél a kutatásunknál kénytelenek voltunk a videó-elemzés után a részletes anamnézis felvételeket is feldolgozni és ezek a részletes összefoglalók jelezték iktális elsápadást a gyermekek 11%-ában,

majdnem kizárólag temporális lebeny epilepsiához kötve. Az anamnézis általában arc-sápadást említett és egyéb vasoregulációs zavarra utaló tünetet nem észleltek.

10. Az extratemporális epilepsiákon belül szomatoszenzoros aura csak frontális lebeny epilepsiában jelent meg. Milyen jellegűek voltak ezek az aurák, és milyen mechanizmussal hozzák ezeket létre a frontális kéregből kiinduló rohamok? Ugyanezt a kérdést Engelhardt professzor úr is felteszi: Mi a magyarázata a szenzoros componensnek, ha csak szigorúan a frontális lebenyi epilepsiákat választották a vizsgálat tárgyának? Az aurák alatt jelentek-e meg EEG eltérések frontálisan és parietálisan?

A frontális lebeny epilepsiában szereplő gyermekeknél általában zsibbadás, bizsergő érzés formájában jelentkeztek a szomatoszenzoros aurák. Minket is meglepett, hogy ezek a betegek – gold standard szerint lokalizált - frontális csoportjában relatíve gyakran voltak észlelhetők, míg a posterior cortex epilepsiában szenvedő csoportban sosem. Utóbbi talán azzal magyarázható, hogy a posterior cortex csoportba zömmel occipitális léziójú betegek kerültek; a parietális lokalizációjú epilepszia ugyanis ritkább gyermekkorban – különösen ha csak műtét után rohammentes populációt vizsgálunk. Hogy mi magyarázza a csak frontális rezekción átesett és rohammentessé vált csoportban a szomatoszenzoros aurákat, arra anatómiai választ nem tudok adni: feltételezem, hogy korai rohamterjedésről lehet szó a precentrális -> posztcentrális régiók között. Az aurák alatt többnyire láttuk már a skalp elektródákon is a rohammintát, centrális lokalizáció volt a típusos. Ez is alátámaszthat egy korai postcentrális rohamterjedést.

11. Az 53. oldalon a 6. táblázatban az szerepel, hogy pszichomotoros rohamkomponensek jóval gyakrabban fordultak elő posterior cortex epilepsiában (PCE), mint frontális lebeny epilepsiában. Melyek voltak ezek a pszichomotoros jelek pontosan (az automatizmusok a táblázat külön sorában szerepelnek), és mi a pathofiziológiai magyarázata annak, hogy PCE-ben gyakoribbak?

Az itt szereplő pszichomotoros rohamkomponens azt jelentette, hogy a módosított rohamszemiológiai klasszifikáció alapján az adott betegeknél pszichomotoros (az eredeti Lüdersi klasszifikációban automotoros) komponenst észleltünk, ami klinikailag tudatzavart (leállás, bámulás, külvilággal csökkent vagy megszűnt kontaktust) és automatizmusokat (manuális, orális) jelent. Ebből a szempontból a „pszichomotoros komponens” és az „automatizmusok” sorok között értelemszerűen van némi átfedés.

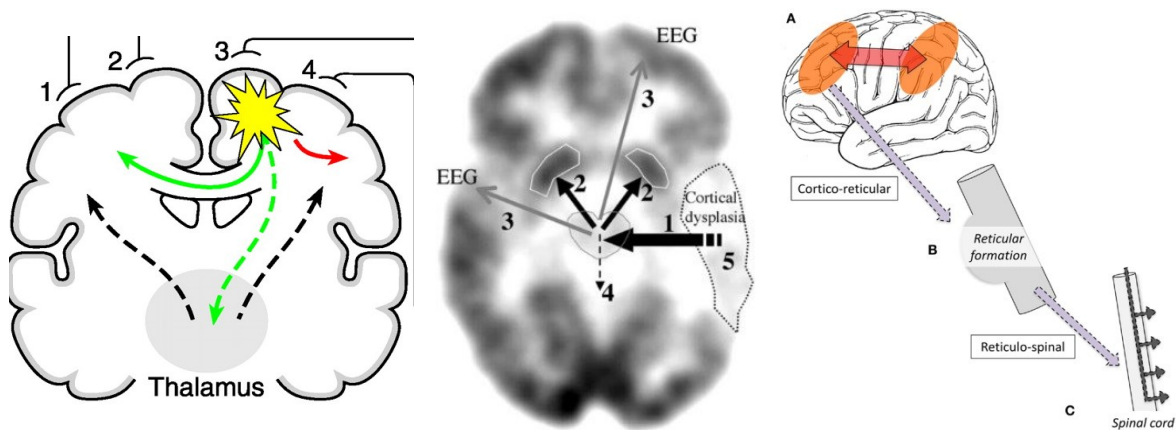
Ezek a rohamtípusok temporális lebeny epilepsiára jellemzőek. A posterior cortex epilepsiában való gyakori megjelenésüket az ismert occipito-temporális (azon belül elsősorban mediálisan elhelyezkedő) agyi hálózattal magyarázzuk, ami már kisgyermekkorban is megfigyelhető. Elektrofiziológiai jelek is alátámasztják ezt a magyarázatot: a PCE csoportban nem ritkán látunk temporális epileptiform jeleket is.

12. Ugyanitt a posztiktális jelek között szerepel az orrtörlés, amit általában a rohamindító areával azonos oldali kézzel végez a beteg. Mi a magyarázata ennek az ipsilaterális tünetnek? Lehet-e a megjelenésében szerepe az ellenoldali felsővégtag parezisének, vagy esetleg neglect szindróma részjelenségeként értékelhető? Ez utóbbi, mint jól ismert, a szubdomináns hátsó parietális lebeny károsodásakor gyakori. Megfigyelhető volt-e az, hogy szubdomináns féltekei fókuszes esetén gyakrabban jelenik meg az orrtörlés, mint domináns oldali károsodásnál?

A posztiktális orrtörlés mechanizmusa, hogy a roham alatt részleges vagy teljes tudatzavarban lévő beteg a roham végén feltisztul és érzékeli, hogy folyik az orra (az epilepsziás rohamok egy része fokozott váladék-képződéssel járhat) és megtörli azt. Mivel ez többnyire azonnal, a roham vége utáni másodpercekben történik, a beteg a rohamban kevésbé bevont –azaz ipsilaterális- kezét fogja erre használni. Valószínűbb, hogy inkább egy látens hemiparézis jeléről, mint neglect szindrómáról van szó, legalábbis emellett szólhat az a tény, hogy nem parietális, hanem temporális lebeny epilepsziában típusos ez a jelenség. Mint minden lateralizációs jelnél, így a posztiktális orrtörlésnél is fontos kérdés, hogy a féltekei dominancia hogyan befolyásolja a megjelenését. Vizsgálatainkkal mi azt találtuk, hogy ez a lateralizációs jel nem függ a dominanciától, csak pusztán a roham oldaliságától. Ugyanakkor másik vizsgálatunkban azt is sikerült igazolnunk, hogy az iktális manuális automatizmusok –amennyiben dystonia nélkül jelentkeznek- már féltekei dominancia-függők. Azaz egy adott beteg „szívesebben” végez automatizmust az egyébként is domináns kezével, ezért jobbkezeseknél a jobb kézzel végzett manuális automatizmus önmagában nem fogja megbízhatóan lateralizálni a rohamindító zónát (Janszky és mtsai, 2006).

13. Szerző azt írja, hogy a kisgyermekkorban gyakori epilepsziás spazmus a kisgyermekkorban fokozott ingerlékenységével és a roham gyors terjedését biztosító jellegzetességeivel magyarázható, mivel bármilyen kóros fokális kortikális aktivitás képes ráterjedni a szubkortikális szerkezetekre, és kiváltani az epilepsziás spazmust. Ez a magyarázat nincsen összhangban azzal a korábban leírt indoklással (ld. 50. o.), miszerint gyermekkorban azért ritka a másodlagos generalizáció, mert a neuronális kapcsolatok fejletlenek, emiatt nincs rohamterjedés. Kérem a jelöltet, hogy fejtse ki a két mechanizmus közti különbséget.

A lehetséges magyarázatot az epilepsziás spazmus és fokális induló szekunder generalizált rohamok mechanizmusának különbségében látom. Bár mindkét rohamtípus egy generalizált (elektromosan mindenképpen, klinikailag a spazmus inkább csak bilaterális) jelenség, a mechanizmusukat igénylő pályák és azok érettsége között különbség van. A fokálisan induló és szekunder módon generalizálódó rohamok (bal oldali ábra) egy körülírt gócból indulnak, melyek azután részben cortico-corticalis hurkokon, részben a thalamus érintésével terjednek szét a cortexben. Ezek a pályák az élet első éveiben még éretlenek, szinkronizációjuk tökéletlen; ezt klinikailag is látjuk pl. koraszülötteknél, akiknél jellemző a diffúzan sérült cortex különböző régiókból induló, migráló jellegű roham, mely nem generalizálódik.



Az elsősorban Chugani és Juhász professzorok PET vizsgálataihoz köthető kutatásai alapján az epilepsziás spazmus (középső ábra) ettől lényegesen különböző. Bár itt is egy fokális góc gyűjtja be a rohamot, innen az epilepsziás mechanizmus az agytörzs dorsalis raphe magjain, majd a raphe-striatalis összeköttetéseken keresztül a striatumot aktiválja. A raphe-corticalis elektromos terjedés multifokális EEG aktivitást, a gerincvelő felé való terjedés pedig kétoldali spazmusokat hoz létre.

A gyermek- és felnőttkori „generalizáció” közti különbséget még egy példával megvilágítva: a gyermekkorban induló Lennox-Gastaut szindrómában (jobb oldali ábra) is hasonló mechanizmus érvényesül. Itt a kortikális rohamindító zóna a formatio reticularison, majd a reticulospinalis pályákon keresztül okoz bilaterális axiális tónusos rohamokat. Összefoglalva tehát míg a felnőttkori szekunder generalizált roham végső soron egy diffúz thalamo-corticalis, addig a csecsemő- és kisgyermekkori szimptomás generalizált epilepsziák az agytörzsön és a formatio reticularison keresztül a gerincvelői leszálló pályák aktiválásával alakulnak ki. Úgy is mondhatjuk, hogy az epilepszia minden életkorban a fiziológiásan is használt, érett útvonalakat részesíti előnyben.

**14. A szerző vizsgálatai szerint az iktális nisztagmus bír a legerősebb lokalizációs értékkel a posterior cortex epilepsziás csoportban. Mi a mechanizmusa ennek a jelenségnek, milyen fiziológiai vagy pathofiziológiai folyamatok révén jön létre, milyen anatómiai szerkezetek épségéhez vagy károsodásához kötött a megjelenése?**

Az epilepsziás nisztagmusok pathomechanizmusában számos elmélet, és így számos anatómiai szerkezet érintettsége jelen lehet. Az I. típusú epilepsziás nisztagmust a kortikális szakkád központok izgalmaához kötik, melyek mind frontálisan, mind anterior vagy poszterior parietálisan előfordulnak, és melyek kontralaterális gyors komponensű nisztagmust hoznak létre a roham alatt (Kaplan és Tusa, 1993). Stimulációs majomkísérletekkel több és még pontosabb lokalizációjú szakkád központokat írtak le a frontális Brodmann 6 és 8, valamint a parietalis Brodmann 7 mezőben. A II. típusú epilepsziás nisztagmus a Brodmann 19/37/39 mezők találkozásához, azaz a háromlebeny vidékhez kötött és ipsilaterális lassú komponenssel jár (Weber és mtsai, 2006). Végül, a nem epilepsziás eredetű nisztagmusokhoz hasonlóan az iktális nisztagmus is lehet optokinetikus eredetű, szintén ipsilaterális lassú komponenssel, melyet reflexes ellenoldali gyors komponens követ. Ez utóbbi típus szédülésszerű tüneteket is okoz. Az optokinetikus kortikális terület temporo-occipitalisan található.

A klinikai gyakorlatban rendkívül változatos temporális és extratemporális lokalizáció állhat az epilepsziás nisztagmus hátterében. Egy 2015-ös meta-analízis 9 frontális, 19 temporális, 18 parietális és 32 esetben occipitalis fókuszot talált, 10 betegnél pedig idiopathiás epilepsziás nisztagmusról számolt be (Yungfeng és mtsai, 2015). Kisgyermekkori iktális nisztagmus eseteink mind occipitális lebeny epilepsziában szenvedtek.

15. A 69. oldalon írja a jelölt, hogy az apnoe/bradipnoe gyakrabban fordul elő fiatalabb életkorban. Lehet-e ennek szerepe abban, hogy egyes irodalmi adatok szerint, epilepsziás gyermekeknél jóval nagyobb a halálozási rizikó, mint a nem beteg populációban (pl. Berg AT et al: Pediatrics. 2013 Jul;132:124-31.)?

Az eddigi klinikopatológiai tapasztalatok alapján a SUDEP (sudden unexpected death of epileptic patients) mögött többféle mechanizmus állhat. Az egyik a légutak elzáródása, amit elsősorban a hanyattfekvő, postictalisan hypoton betegnél a nyelv hátraesése okozhat. Emellett fontos szerepet tulajdonítanak a vegetatív szabályozás zavarainak: részint a kardiológiai (ritmuszavarok, asyctoliák, szívfrekvencia-variabilitás beszűkülése, stb), részint a légzésszabályozási okok miatt. Gyermekkorban viszonylag kicsi a SUDEP irodalma és kevés az olyan eset, ahol egyértelműen igazolható a pathomechanizmus, de feltételezzük, hogy az apnoe/bradypnoe is szerepet játszik benne. A hirtelen csecsemőhalál és az epilepszia kapcsolatáról később még ejtek szót, egy másik kérdésre válaszolva.

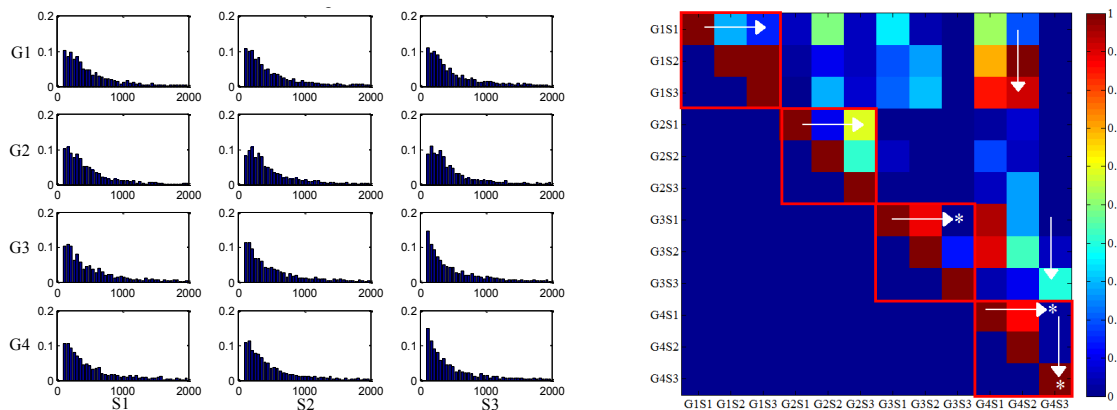
16. Az „Elektrofiziológiai kutatások” fejezetben, a 81. oldalon, a szerző azt írja, hogy klinikailag manifeszt rohamok esetén a szükséges monitorizálás átlagos időtartama  $2.8 \pm 1.5$  nap, míg ha csak szubklinikus rohama van a gyermeknek, akkor ez az időtartam  $3.6 \pm 1.7$  nap. Mi a jelölt véleménye, ezek alapján az adatok alapján meg lehet-e határozni a video-EEG monitorizálás optimális időtartamát? Ez rendkívül fontos kérdés a hazai video-EEG monitorizálás finanszírozási rendelkezései miatt. Jelenleg a finanszírozáshoz minimálisan 8 nap monitorizálás szükséges, ami az ismertetett adatok alapján közel a kétszerese annak, ami valójában a kivizsgáláshoz szükséges.

Köszönöm szépen ezt a paramedicinális, de a hétköznapi gyakorlat szempontjából rendkívül fontos kérdést. Valóban az a tapasztalatunk, hogy kisgyermekekben –részben a gyakoribb rohamok, részben az alacsonyabb tűrőképesség miatt- gyakran 8 napnál rövidebb monitorizálással is elegendő információhoz jutunk. Finanszírozási szempontból igazságosabb lenne a nem idő- hanem teljesítmény-alapú díjazás. Azaz, ha egy csecsemőnél két nap alatt rögzítünk 100 db rohamot –aminek elemzéséhez és kiértékeléséhez további több nap lehet szükséges- akkor az kaphasson ugyanannyi finanszírozást, mintha egy felnőttél 8 nap alatt jelentkezett egy roham. Optimálisnak találok még azt a német finanszírozási modellt is, melyet volt alkalmam közlelni megismerni: itt egy adott évre előre megtervezett esetszám finanszírozására kötött szerződést a klinika és a biztosító, és így szakmai alapon rugalmasan lehetett meghatározni a monitorizálás optimális hosszát. Ráadásul, ha december közepére sikerült teljesíteni az éves finanszírozási tervet, akkor még a karácsonyi szabadságolás is könnyebben volt kivihető.



17. A "Rohammegfigyelés hatékonyságának javítása" pilot vizsgálattal kapcsolatosan kérdezem, hogy a 23. ábrán (90. o.) oszlopdiaqramon bemutatott eredményeket nem lehet-e matematikai módszerrel továbbelemezni, és pontosan meghatározni a fixációs idő csökkenésének mértékét, időbeli lefolyását. Az ábráról úgy tűnik, mintha a legjelentősebben az Expert csoportban csökkent volna, és ez a csoport már eleve rövidebb idővel kezdett, mint a laikusok.

A bal oldali ábra mutatja, hogy egy adott csoportban milyen arányban fordult elő a különböző hosszúságú szemfixációs idők az egyes rohamok nézésekor. Valóban, az expertek (G4) csoportjában észleljük a kiinduláskor is legrövidebb időket (balra tolódó görbe), azaz az ő szemük kevésbé ragad le egy-egy rohamjelenségen, jobban pásztázzák be a beteget. Ugyanakkor még az Expert csoport tagjai is fejlődtek ebből a szempontból. Azt gondoljuk, hogy a szemfixációs idők lerövidülését ebben a csoportban nem elsősorban a rohammegfigyelési tanulási folyamat okozza (hiszen ők már tapasztaltak ezen a területen), hanem a vizsgálati helyzethez való hozzászokás. Az expertek egyben a legidősebb vizsgálati csoport is volt, akitől kezdetben idegenebb egy ilyen vizsgálati helyzet, mint a fiatalabb csoportok tagjaitól.



Van olyan matematikai módszer, mellyel a kapott eredmények mélyebben is feltárhatók, de ezek meghaladják saját ismereteimet. A projektben kooperáló ELTE informatikus munkatársai azonban elkészítették a szemfixációs adatok további feldolgozását Kolmogorov-Smirnov próbával (mely a Chi-négyzet vizsgálattal szemben kis elemszámú vizsgálatra is alkalmas). A jobb oldali ábra a fixációs idők változásának p-értékeit ábrázolja. A vízszintes nyilak a csoporton belüli javulást mutatják; kisebb p-érték (kék szín) nagyobb javulást mutat, a csillaggal jelölt mezők érik el a 0,05 szignifikancia szintet. Itt is jól látható, hogy a tapasztaltabb (G3 és G4) csoportokra jellemző az alacsonyabb p érték elérése.

18. A „Szindróma specifikus kutatások” fejezetben a Sturge-Weber szindróma vizsgálata kapcsán a gyermekek és a felnőttek adatai keverednek, a betegek életkora 2 hónaptól 56 évig terjed (átlag  $7.9 \pm 10.3$  év). Kérdezem, hogy hány évesek voltak a betegek, amikor a monitorizálást végezték.

Elnézést kérek, ha a metodikai összefoglalóból ez nem derült ki pontosan; a 2 hó – 56 éves életkor a videó-EEG monitorizálás időpontját jelentette és nem tért el lényegesen az MR vizsgálatok időpontjába eső életkortól. Ez a vizsgálat életkor szempontjából egy kevert, gyermek-felnőtt csoportot tartalmazott, ugyanakkor gyermekkori dominanciával (átlag 7.9 év).

19. Milyen jellegzetességei vannak a gyermekkori PNES során látható tremornak? Van-e olyan specifikus jegy, ami a differenciálást megkönnyíti?

A tremor egy ismert tünet a felnőttkori PNES rohamok során is (Groppel, 2000), de gyermekekben ez volt a leggyakoribb motoros paroxysmus, minden negyedik roham során előfordult. Jelentősége tehát éppen gyakorisága miatt fontos. Jellegzetessége, hogy vagy a felső végtagokra, vagy a fejre lokalizálódott; tesztelhető betegeknél a figyelem terelésével csökkenthető vagy leállítható, és nem volt poszturális vagy intenciós jellege. Accelerometriás mérések alapján a pszichogén tremorok ismert jellegzetessége az amplitúdó kifejezett variabilitása teszteléskor (Zeuner és mtsai, 2003; Kamondi, 2011). Differenciáldignosztikai szempontból érdekes lenne objektíven is elkülöníteni a PNES részeként jelentkező remegést az egyéb eredetű tremoroktól: erre sűrűn vagy tartósan jelentkező PNES rohamok esetén, ugyanakkor jól tesztelhető betegben látnék lehetőséget. A komplex tremorometria további műszeres elemei (úgy, mint motoros reakcióidő mérés, EMG elektródás vizsgálat) véleményem szerint nem lennének kivitelezhetők pszichogén rohamok alatt, különösen nem a kevésbé kooperáló gyermekekben.

Köszönöm szépen Professzor asszony nem csak kritikus, de inspiráló megjegyzéseit és gondolatait, kérem fogadja el azokra adott válaszaimat.

*Dr. Péter Ás.*