

Vélemény Dr. Fogarasi András: Gyermekkori rohamok és epilepszia szindrómák tünettana és videó-EEG korrelátumai című akadémiai doktori értekezéséről

A szerzőt nem ismerem személyesen. Számomra nem közeli terület a gyermek neurológia. Az epilepsiával, az EEG-vel sem foglalkoztam többet, mint egy átlagos, felnőtt betegekkel dolgozó neurológus. Ezért sokat segített a szerző a Bevezetés összefoglalójával keretbe tenni a kutatási eredményeit. *A kérdéseket, megjegyzéseket amelyekre választ vagy kommentet várok dőlt betűvel írtam.*

A bevezetésben a videó-EEG monitorizálás előnyeit foglalja össze, részben irodalmi adatok, részben a tanító mestereitől kapott tudás és saját tapasztalat alapján. Jelentőségét leginkább az epilepsiás rohamok bevezető tüneteinek a felismerésében, így a roham indító zónájának meghatározásában látja. Összekapcsolja a roham alatt észlelt klinikai jelenségeket az EEG eltérésekkel. A többszöri visszajátszhatóság és az ez alapján történt más szakértőkkel való konzultáció előnye magától értetődő. Részben a jelen és részben jövőbeli előny ezen adatok ismerete a mélyelektrodás vizsgálatok helyének meghatározásához, melyeknek az epilepsiás kiindulási zóna sebészi eltávolításában lehet szerepe.

Ha az indító zóna eltávolítása megszünteti a rohamokat, akkor az epilepszia kutató is nagy jutalmat kap, mert olyan módszerhez segíti az eredmény – a gold standard módszerhez – mellyel a már roham mentessé vált betegekről készült felvételeket visszamenőleg elemezheti. Ez a módszer kivételes biztonságot ad a már megszűnt rohamok, azok körülményeinek, EEG regisztrátumainak az utólagos megismeréséhez. A pontosan rögzített, megfelelően értékelt szemiológiai adatok felhasználhatók újabb betegeken a rohamindító zónák meghatározásához. A megközelítés szép példája két szakterület egymást segítő együttműködésének. A módszer szellemes, megbízható a roham indítási zónájának a meghatározásában. Tudományos kutatási szempontból azonban tartalmaz egy ellentmondást. *A műtétek után nyert szemiológiai adatok csak utólag voltak meghatározhatók. Ha ilyen jól sikerültek a műtétek a fokálisan induló epilepsiák kezelésében, akkor nem kellett volna-e legalább utalás formájában említeni, hogy ezek ismerete előtt hogyan jutottak az idegsebészek az indító zóna helyének a meghatározásához. Ennek a vélt vagy látszólagos ellentmondásnak a feloldását szeretném.* Abban már nem látok ellentmondást, hogy a rohamok szemiológiájának teljesebb és pontosabb ismerete rendkívül hasznos nem csak az epilepsiás kóros működések, az

epilepsziák szindromatológiai besorolásában, hanem egyéb pathológiás és a normál funkciók vonatkozásában is.

Az is magától értetődő, hogy a differenciál diagnosztikai megfontolásokat a videó-EEG rögzítés nagymértékben segíti a psychogén, vagy egyéb nem epilepsiás jelenségek és az epilepsia elkülönítésében, sőt egy betegben való együttes előfordulásuknál is. Így a felesleges antiepileptikus gyógyszerelés vagy egyéb kezelés kiiktatható és betegség-specifikus kezelés adható.

A fentiek nem a jelölt saját és önálló megállapításai, hanem a klinikai és kutatói közösségi munka eredményei, de jól foglalják keretbe a jelölt később említendő önálló eredményeit, a már meglévő ismeretek általa történő finomításait és indokolják a bemutatott, időben és intellektuálisan is szokatlanul nagy munka indokoltságát és időszerűségét.

Ezt követően nagy címmel a „Tudományos eredmények és diszkusszió” következik, kihagyva a módszerek fejezetet. A tudományos dolgozatokban ez utóbbi külön és részletesen leírt fejezet szokott lenni, nem pedig a későbbi témákban elszórta bemutatva. Vagyis a nagybetűs fenti főcím alatt keverednek módszer leírások, eredmények, azok megbeszélése, összevetése előző munkákkal és véleményekkel. Ugyanez a felosztás azután ismétlődik a résztémákban, s azt a benyomást kelti, hogy a disszertáció külön-külön közlemények, altémák mozaikjaiból van összerakva. A disszertációnak ebben a látszólag formai, de egyúttal tartalmi vonatkozásban is koherensnek kellene lenni. A tudományos eredmények és a diszkusszió összevonása sem szerencsés. Így a saját kutatási eredmények keverednek a citált szerzők eredményeivel, a saját következtetés sokszor az irodalmi forrásokból származók helyettesítik. Az olvasó számára ez határozottan zavaró, mert külön figyelmet igényel annak a kihámozása hogy mennyi a szerző munkájának az eredménye és a diszkusszióban a szerző saját következtetése, gondolati tartalma. Bár kétségtelen, hogy ez az anekdotikus forma tankönyvszerű, könnyebben olvasható, de nem szokásos kutatói munka interpretálásakor. Ugyancsak szokatlan a megállapítások gyakori szubjektív, érzelmi alapú kommentálása, mint pl.: „sajnos”, „érdekes”. Ez értékelésnek számít, s azt jobb az olvasóra bízni, mert a kutatónak a munkát, az eredményeket illető predeterminálásának látszatát kelti. A nagyon szépen illusztrált, gépelési hibákat alig tartalmazó, a teljesen magyar nyelvű disszertációban számos ábra felirata angol nyelvű. Ezeket a nagyon egyszerű ábrákat könnyű lett volna magyar nyelvűre konvertálni, s nem bontották volna meg a munka nyelvezetének és formájának az egységességét. A rövidítések listája hiányos.

A fejezet elején bemutatott video-EEG adatbázis felépítése dicséretes, nemcsak a rutin munkában fontos, hanem a disszertáció új megállapításait is segítette, s megosztás esetén mások kutatómunkáját is segítheti. Azzal, hogy valamennyi beteg gyermek neurológus, epileptológiában jártas szakember javaslatával, s gondolom, segítség kérésével került a vizsgálatokra, biztosította azt,

hogy mind "nehéz eset" volt. Vagyis a megoldáshoz különleges képzettség, tapasztalat és tudás szükséges. Valószínűleg ennek tulajdonítható az is, hogy a nemzetközi közlemények adataival összehasonlítva a leghatékonyabbak között, a vizsgált betegek 80%-ban sikerült a kérdéses klinikai jelenségeket megtalálni a rögzítéseken. A bemutatás alapján epilepsziasebészeti indikáció alapján csak 12%-ban nem sikerült rohamot rögzíteni. Itt a folytatásban megemlíti a sikeres műtéti megoldással elért roham mentesség vagy csökkenés előnyeit a gyermekek további agyi fejlődésére, a psychosociális előnyöket, sőt a költség hatékonyságot is. Ezt azonban ő maga nem vizsgálta. Saját megállapítás azonban az, hogy kimutatható lézió esetén a műtéti megoldás még akkor is indokolt, ha gyógyszeres therápia rezisztencia nem áll fenn. A videó-EEG monitorizálást érdemes azelőtt elvégezni, amikor még nem alakult ki a csecsemő-kisdedkorra jellemző epilepsziás enkefelopatia. Ezt továbbgondolva megállapítja, hogy epilepsziás encephalopátia esetén is keresni kell a rohamokban és az EEG regisztrátumokban is a fokalitást.

A differenciáldiagnosztikai céllal végzett video-EEG monitorizálások mintegy felében, 54%-ban igazolódott csak epilepszia, s bemutatja ezek szindrómák szerinti eloszlását. Legalább ilyen fontos a nem epilepsziás csoport leválasztása, mert nem kapnak feleslegesen antiepileptikumokat, s a betegségüknek megfelelő adekvát kezelésük nem marad el. A video-EEG monitorizálás a csecsemők és a kisdedek subtilis rohamainak és a rövid hypomotoros rohamainak az észlelési esélyét nagyfokban segíti.

Megállapítja, hogy a kisgyermekkori temporális epilepsziák nagyban különböznek a felnőttkoritól, mert sokkal több bennük a motoros komponens. 3-4 éves kor körül jelennek meg a felnőttkori, automatizmusokkal járó psychomotoros rohamok. Az iskolás korúaknak már a felnőttkorihoz hasonlóak a rohamai. Megbízható lateralizációs jeleket találtak már csecsemőkben iktálisan és postiktálisan is. Ennek alapján láttak hozzá, hogy nagy betegpopulációban ugyanaz a munkacsoport elemezze a gyermek- serdülő- és felnőttkori temporális epilepsziás rohamok szemiológiáját. Számos rohamjelenséget szisztematikusan vizsgáltak, statisztikailag is szignifikáns különbségeket találtak ezek előfordulási arányaiban, melyeket az életkorhoz rendeltek. Találtak életkorfüggő és attól független jelenségeket. Értelemszerűen ezek egy része nyilvánvalóan adódik a normál működések különbözőségéből is. *Kérdésem arra vonatkozik, hogy az összefüggés nem az életkorral változó egyéb történésekkel: hormonális változásokkal, a myelinizáció növekvő mértékével, a neurotranszmitter rendszerek változásával, vagy a (nagyon helyesen megvizsgált és megemlített) sebészetileg eltávolított pathológiai eltérésekkel van-e? Lehet, hogy az életkorral párhuzamosak a változások, de azt gondolom ennél mélyebb összefüggéseket kell keresni, (melyeket nem helyettesít a többször is említett agyi "érési" folyamat). Ha igen, akkor pedig superficiális a statisztikailag is kimutatott életkori összefüggés. Ugyanilyen fontos lehet azoknak a*

jelenségeknek az oka, melyek nem változnak az életkor szerint (aura, iktális emocionális és vegetatív jelek). 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. Úgy gondolom az előbb említett megoldás lenne igazán releváns, bár nem könnyű megszervezni.

Az extratemporális epilepsiákban új kisgyermekkorú lokalizációs jeleket írt le a szerző a PhD téziseiben. A frontális lebeny és a posterior cortex epilepsiák elkülönítése sokkal nehezebb gyermekkorban, mint felnőttekben. Ezért elvégezték az extratemporális rohamok szemiológiai különbségeinek feltárását 177 rohamfelvétel alapján. Ekkora szám már ad elegendő adatot a megfigyelések általánosításának elfogadásához. A frontális lebeny epilepsiákban somatosensoros aurákat észleltek. *Mi a magyarázata a sensoros componensnek, ha csak szigorúan a frontális lebenyi epilepsiákat választották a vizsgálat tárgyának? Az aurák alatt jelentek-e meg EEG eltérések frontálisan és parietálisan? Vizuális aurák kizárólag a posterior cortex epilepsiákban voltak megfigyelhetők. A rohamkomponensek arányában is voltak különbségek. A tónusos forma statisztikailag is szignifikáns módon a frontális epilepsiákban gyakoribb. A secunder generalizált tónusos-clónusos rohamok mindkettőben viszonylag ritkák. Az iktális nystagmus a posterior cortex epilepsiákra jellemző. A szemdeviációknak viszont nincs lokalizációs értéke. Mindkét extratemporális epilepsiás formához igen sok temporális lebeny tünet társult. Ennek lehetséges magyarázatát is megadja a szerző, amivel egyébként a roham szemiológiát illetően eléggé szűkölködik. Sokkal inkább ad meg a szakirodalomban fellelhető magyarázatokat, s maga nem foglal állást. A nocturnális túlsúly is magasabb volt a frontális epilepsiákban. Ez a fejezete a disszertációnak érezhetően és jól követhetően saját megfigyeléseken alapul, a megállapítások fontosak, hiánypótló újdonságnak számítanak. A későbbiek is követik ezt a tendenciát, az előbbieket viszont fellazítja a nagy számú, néha egy-egy jelenségről adott 30, vagy még ennél is nagyobb számú idézet. Elegendő a legelső leírókat megadni, nem szükséges és felesleges udvariasság az összes fellelhető dolgozat citálása.*

Külön fejezet szól a gyermekkorú epilepsiák lateralizációs jeleinek bemutatásáról. Ezek azért fontosak, mert agyi lézió hiányában, vagy lateralizációt nem mutató iktális EEG esetén felhasználhatók a rohamindító zóna lokalizációjának a meghatározásában. Húsz felnőttkori lateralizációs jel adatait figyelembevéve mérte fel a szerző ezek kisgyermekkorú megjelenését és megbízhatóságát 100 betegben. Az azonosságok és az eltérések pontos leltárát nyújtja. Ismételten lehet hangsúlyozni, hogy a rendkívül nagy beteg és rohamrögzítési szám nagymértékben növeli a levont következtetések biztonságát. Megállapították, hogy fiatal életkorban kevésbé lateralizálnak a rohamok, s az életkorral nő a lateralizációs jelek száma.

Emellett speciális, a gyermekkorra jellemző mind iktális, mind posztiktális szemiológiai jegyeket gyűjtöttek össze. Eddig nem közölt periiktális lateralizációs jeleket próbáltak keresni a regisztrátumokon. A magatartás megváltozásának két altípusa ad némi lateralizációs eltérést. Ennek magyarázatát is megadja a szerző. Az iktális mosoly jobb féltekei lateralizációs jelként értékelhető, de csak posterior cortex epilepsiában. A periiktális vegetatív tüneteknek kisgyermeknél és fogyatékosoknál van jelentősége, mert nem szükségszerű a betegek együttműködése, másrészt már újszülöttkorban is gyakran zajlik roham vegetatív formában. Különösen nagy jelentősége van a vegetatív tünetek között az apnoe/bradypnoének, mely életveszélyes állapothoz vezethet. *Lehet-e ennek valamilyen kapcsolata a hirtelen csecsemőhalál szindrómával?* Az iktális pallor, amiről többnyire a szülők számolnak be, jól lokalizálható a bal félteke temporális mediális régiójához. Ugyancsak utalhat erre a lokalizációra a piloerecióval járó roham. 35%-ban észleltek iktális pozitív vagy negatív emocionális tüneteket. A temporális lebeny epilepszás túlsúly nem jellemző a gyermekkorban. A pozitív emocionális rohamtünetek jobb féltekei epilepsziára jellemzőek. Felnöttekben végzett vizsgálatokban ugyanezt nem találták meg. Az érzelmek szabályozásának féltekei eloszlása azonban még így is új adat az agy megismerésében. Egyúttal azt is mutatja, hogy a funkciók dominanciája változhat a fejlődés során. A számos, a videó-EEG monitorizálás nélkül valószínűleg alig észrevehető tünetek gyűjteménye nagyban gazdagította az epilepsziáról alkotott eddigi elképzeléseinket.

A szerző külön összegyűjtötte az iktális automatizmusokat (elektroda manipuláció, genitális automatizmusok). Az utóbbiaknál talált különbséget a felnőttkori és gyermekkori rohamok között. Gyermekben nincs subdomináns lokalizáció, az egyoldali forma viszont erős ipszilaterális jelnek bizonyult. *Ez utóbbinak mi lehet a magyarázata?* A posztiktális automatizmusokat manuális, orális és beszéd automatizmusokra osztotta. Ezek közül csak a beszéd automatizmusoknak volt lateralizációs értéke a bal féltekei rohamindító zónára. *Egyezett-e ez a jobbkezesség dominanciával?*

Bizonyította a szerző a video-EEG monitorizálás előnyét és hasznát a szubklinikus rohaminták észlelésében (térbeli időbeli evolúciót mutató elektromos kisülések, melyekhez nem társul klinikai jel). A vizsgált gyermekek 18%-ban találtak ilyeneket skalp elektródokkal. Az esetek 85%-ában segítette a diagnózist, 53% pedig a rohamindító zóna meghatározását is. Értéke az is a rohamintáknak, hogy nincsenek mozgási műtermékek és további rohamindító zónák létét fedhetik fel. Az utóbbi kontraindikálhatja az epilepszia-sebészeti beavatkozást. Befolyáshatja azonban a gyógyszeres kezelést is, mert a gyakori elektromos kisülések a kognitív fejlődést akadályozzák.

Volt arra is kapacitás, hogy a rohammegfigyelés hatékonyságának javítására vizuális visszacsatolási módszert fejlesszenek ki, melyet le is teszteltek, s bizonyították, hogy a szemtanuk beszámolóinak megbízhatósága alacsony.

Minden epilepszia műtéti kivizsgálásakor a tünetegyüttest klasszifikálni próbálták epilepszia szindrómaként. Ennek előnye az, hogy bizonyos szindrómákban nincs értelme sebészeti beavatkozásnak, mások viszont jól kidolgozott műtétekkel javíthatók.

A Rasmussen encephalitiszes összegyűjtött anyag is tartalmaz új információkat. 9 beteg összehasonlítása alapján megállapították, hogy 18F-fluorodeoxyglucose PET vizsgálatokkal hamarabb megerősíthető a diagnózis, mint MRI vizsgálattal. A betegség féltekei dominanciájú, a frontális és temporális lebenyeket érinti, de a PET vizsgálatok alapján a hemiszfériális hypometabolizmus alapján a törzsdúcok is érintve lehetnek, de két betegben még kontralaterális eltérés is volt a frontális lebenyben. Az MRI struktúrális vizsgálat nem mutatja ezt az érzékenységet. "Az eddigi kutatások nem tudták megmagyarázni sem a lokalizáció specificitást, sem az időbeli lefolyás hátterét" – állapítja meg a szerző, de bízik abban, hogy a betegség etiolgiájának a tisztázása segít az értelmezésben. *Magam nem vagyok ilyen optimista, hiszen a betegségről tudott, hogy autoimmun encephalitis, ilyen állatkísérletes modelljei is vannak. A PET felvételeken gyakran észleltek hypermetabolizmust, melyet a régio epilepsziás aktivitásának tulajdonít a szerző. Ezt azonban epilepsziával szinte sohasem járó neurodegeneratív betegségben, az ALS-ben is megfigyelték.* Ebben a részben is az "eredmények és megbeszélés" összevont részben keverednek saját és mások eredményei.

Az elektro-kliniko-radiológiai összefüggések Sturge-Weber szindrómában fejezet tulajdonképpen arról szól, hogy ilyenek inkább nincsenek, mint vannak.

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.* A bonyolult, részletesen bemutatott, modern módszerekkel kivizsgált és műtéttel javított egyetlen eset ismertetése azonban erre nem ad lehetőséget.

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?* A láz provokáló hatása mindegyik betegnél kimutatható volt. Részletesen elemzi a rohamok formáit. Korai, elhúzódó, változó oldalon induló lázgörcsök keltették fel a betegség gyanúját, új rohamforma megjelenése megerősítést jelentett. Nyolc beteg MR felvételein volt látható hippocampális sclerosis, melyek kialakulásában a szerző a

prolongált lázgörcsöknek tulajdonít szerepet. Egyúttal felhívja a figyelmet arra, hogy kialakulhat hippocampális sclerosis a mediális temporális lebeny epilepszia szindróma későbbi elektroklinikai tünetei nélkül is. Arra figyelmeztet, hogy ha hippocampális sclerosist találunk epilepsiában, ki kell zárni a Dravet szindrómát, mert ez esetben nem segít a műtét. Ebben a részben számos új, a klinikumban fontos megfigyelésről értesültünk.

A videó-EEG monitorizálás kizárólagos szerepét én az epilepsiás és nem epilepsiás rohamok (mozgászavarok, alvászavarok, viselkedészavarok és a psychogén nem epilepsiás rohamok) elkülönítésében látom a jelenségeket kísérő meglévő vagy hiányzó iktális EEG minta alapján.

A psychogén nem epilepsiás rohamok szemiológiai csoportosítása igen hasznos az eligazodásban. A szerző által 568 megvizsgált betegből 27 gyermek rosszullétei bizonyultak PNES-nek. Kilenc betegnek a PNES-en kívül epilepsiás rohamai is voltak. Vagyis a kettő kombinálódhat. A videó-EEG rögzítésen kívül még 30, a differenciál diagnosztikában felhasználható jellel gazdagodunk a 16. táblázatban. Ehhez a leírásban még más fontos jelek is csatlakoznak. A PNES klasszifikáció módosítására a tapasztalat alapján javaslatot tettek, melyet más centrumok is alkalmaznak. Magam ezt az alfejezetet érzem leghasznosabbnak, melynek az ismereteink bővítésén túl therápiás jelentősége is van.

Összefoglalva.

Rendkívül nagy munka, mely óriási tapasztalaton, nagyon jó megfigyelőkészségen, szabatos leíráson, magas színvonalú rutin munkán, hazai és nemzetközi kooperációkon alapul. Sok új megállapítást tartalmaz, melyeket az előzőekben részleteztem, és amelyeket a szerző maga is összefoglal a disszertáció végén. A sok új ismeret gazdagítja a tudásunkat az epilepsziákról és a therápiában használható segítséget ad. A disszertáció 90 angol és magyar nyelvű közleményből összeállított kivonat, melyek összesített impakt faktora 125, idézettsége 586, Hirsh indexe 16.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Javaslatot teszek az MTA doktora cím odaítélésére is.

Szeged 2016. február 1.

Dr. Engelhardt József István

egyetemi tanár

SZTE Neurológiai Klinika

az MTA doktora