

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Fogarasi András

„Gyermekkori rohamok és epilepszia szindrómák tünettana és videó-EEG korrelátumai”

című

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSRŐL

Az értekezésben a szerző azokat az EEG módszertani és epileptológiai vizsgálatait mutatja be, melyek lehetővé teszik a különböző típusú, elsősorban csecsemő-, ill. kisgyermekkorban megjelenő epilepsziás rohamok és epilepszia szindrómák diagnosztizálását, és tipizálását. A modern videó-EEG módszerek alkalmazása manapság már elvárt az epilepszia műtéti megoldási lehetőségének megítélésében. A jelölt 2001-ben létrehozta az első magyarországi gyermek videó-EEG laboratóriumot, ahol tudományos kutatási célra felhasználható adatgyűjtés indulhatott meg. A disszertációban bemutatott vizsgálatok elsősorban a temporális lebenyből kiinduló, ill. extratemporalis fokális rohamok életkorfüggő szemiológiájával foglalkoznak. A szerző tárgyalja azokat a már ismert, ill. elsőként általa leírt lateralizációs jeleket és automatizmusokat, melyek a rohamok lokalizálásában nagy jelentőségűek. Bemutatja továbbá azokat az elektro-kliniko-radiológiai összefüggéseket, melyek néhány fontos gyermekkori epilepszia szindróma diagnózisának meghatározásához járulnak hozzá.

A doktori értekezés alapját 30, magas impaktfaktorú nemzetközi folyóiratban megjelent angol nyelvű közlemény mellett (melyek közül a jelölt 16-ban első- és 3-ban utolsó szerző), 10 magyar nyelvű közlemény és 6 könyvfejezet adja.

A dolgozat formai, stiláris jegyei

A 172 oldalas, képekkel és táblázatokkal gazdagon illusztrált értekezés 128 oldalon ismerteti a jelölt kutatásának eredményeit. Ezt követi a több mint 400 irodalmi hivatkozás listája, valamint az interaktív elektronikus oktatóprogramokat bemutató 10 oldalas függelék.

A szövegbeli könnyű tájékozódást biztosítja a precíz tartalomjegyzék, melyből megállapítható, hogy az értekezés tartalmazza az ismertetett tények értelmezéséhez szükségesek fejezeteket. A rövidítések jegyzéke segíti a szöveg olvasását, a lista pontos, mindössze egy olyan rövidítést találtam (4. táblázatban szerepel: IED, interictal epileptiform discharge), amely nem került bele.

A szöveg könnyen olvasható, nyelvezete szabatos, megfelel a tudományos szakirodalomban elvárt magas színvonalnak. A dolgozatban elütést, ortográfiai hibát nem találtam. Öröndetes módon, a szerző, ahol csak lehetséges, nem használja az idegennyelvű szakkifejezéseket, hanem azok magyar megfelelőit. Megjegyezném azonban, hogy a 10. oldalon, és később a módszerek ismertetésénél egyéb helyeken is, olvasható hogy az elemzést multivariált analízis módszerrel végezték. Ennek az eljárásnak a magyarban elterjedt elnevezése, tudomásom szerint, többváltozós variancia-analízis.

Az olvashatóságot néhány helyen kissé zavarta, hogy a szövegközi irodalmi hivatkozások felsorolása, nyilván mivel a szerző a teljességre törekedett, túl hosszúra sikeredett (pl. a 12. o. 1. és második bekezdésében 10, ill. 9 sort tesz ki).

A szövegbe illesztett 16 táblázat jól áttekinthető. Az 59. oldalon a 7. táblázatban a „Hányás” szemiológiai jel mellett „c)” megjelölés szerepel, aminek azonban sem a táblázat lábjegyzetében sem a szövegben nincs magyarázata.

A disszertációban 39 ábra kapott helyet, melyek bizonyítják a kutatómunka magas színvonalát, és biztosítják az eredmények jobb megértését, értékelését. A diagramokat érdemes lett volna a magyar nyelvű dolgozatban magyar feliratozással bemutatni. Az EEG görbéket tartalmazó ábrák egy része sajnos olyan kicsi, hogy az elektródák betűjelei, ill. a feliratozás nem olvasható. A 20. ábra (85. oldalon) 3 részből áll, melyek jelölése 2A, B és C, 1-es ábrarészlet azonban nincs.

Tartalmi megjegyzések, és kérdések

A Bevezetésben a szerző röviden ismerteti a videó-EEG monitorizálás jelentőségét a klinikai epileptológiai kutatásokban, és az 1. ábrán bemutatja az epilepszia sebészeti kivizsgálás folyamatábráját. Bár a disszertáció szorosan vett témája a skalp-EEG eredmények tárgyalása, az invazív vizsgálati módszerek kissé részletesebb bemutatását a bevezetésből hiányoltam, hiszen, ahogy a szerző is említi (8. o. 2.§) ezek „lényegesen megbízhatóbb lokalizációs információt nyújtanak”, bár természetesen az indikációs területük jóval szűkebb, mint a skalp-EEG vizsgálatoké. Érdekelne a jelölt véleménye; a gyermekkori rohamok kivizsgálásában hogyan határozná meg az invazív módszerek szerepét.

Szintén a Bevezetésben olvasható a rohamindító zóna Lüders szerinti definíciója. Ettől a szabálytól eltérő kivételként kerülnek említésre az epilepszia hálózati modellje alapján elvégzett beavatkozások, amelyeknél a rohamterjedési hálózat megszakítása vezet a roham megszüntetéséhez. Tekintettel arra, hogy az epilepszia kialakulásának és a rohamok terjedésének hálózati elmélete egyre nagyobb teret nyer mind a pathomechanizmusra vonatkozó kutatások, mind a betegség sebészi kezelése területén, fontosnak tartanám ezen eredmények rövid ismertetését, különös tekintettel a csecsemő- és gyermekkori vonatkozásokra.

A Célkitűzések fejezetben (25. o.) az olvasható, hogy 2001-ben megnyílt az első, többnapos VEM vizsgálatra alkalmas laboratórium a Bethesda Gyermekkorházban. A szerző itt valószínűleg az első gyermek-VEM laboratóriumra gondolt, mivel a felnőtteknél hasonló vizsgálatokat már jóval régebb óta végeztek, pl. az OPNI epilepszia centrumában.

Az Általános módszertani fejezetben az Adatbázis építés címszó alatt a szerző azt írja, hogy a lateralizációs és lokalizációs jelek kutatásához használt 100 fős csoport a németországi Bethel Epilepszia Centrum adatbázisából származott, majd később kerültek a csoportba magyar gyermekek adatai is, abból a 600 fős adatbázisból, amelyet a szerző és munkatársai hoztak létre. Érdekelne, hogy összesen hány *operált* magyar gyermek adatának a feldolgozása történt meg a különböző vizsgálatokban. Ezzel kapcsolatban felmerül a kérdés, hogy évente hány gyermek kerül epilepszia műtétre Magyarországon, és ez az adat hogyan viszonyul a nemzetközi adatokhoz.

A statisztikai eredmények tárgyalásakor néhány esetben az átlagértékek megadásakor elmaradtak a szórás adatok (pl. 28. o. 1 §, 36. o. 2. és 3 §).

Az 5. táblázat (39. o.) szerint 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 rosszulleteket soroltak?

A temporális lebeny epilepszia szemiológiai vizsgálatát (44. oldal) multientrikus kutatás keretében végezték, 155 beteg 605 rohamát elemezték. A leírás szerint a 18 évnél idősebb betegek (a 6. ábra szerint 48 beteg) az OPNI Epilepszia Centrumból kerültek beválasztásra. Kérdésem az, hogy a 107 beválasztott gyermek közül hány volt német és hány volt magyar, és hogyan oszlott meg a 605 roham a gyermek, ill. a felnőtt populációban?

A 49. o-n olvasható az Életkorfüggő rohamjelenségek fejezetben, hogy a lateralizációs jelek megjelenése fokozatos, azok száma az életkorral nő. Meg lehet-e határozni, hogy melyik az a lateralizációs jel, amelyik egy adott rohamtípusnál a legkorábban megjelenik, vagy ez egyénenként változó lehet? Azoknál a betegeknél, akiknél egynél több lateralizációs jel figyelhető meg, van-e jellegzetes sorrendje ezek megjelenésének?

Szintén itt írja a szerző, hogy 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.

Az 50. oldalon a szerző azt fejt ki, hogy a másodlagos generalizáció csak ritkán fordul elő gyermekkorban, aminek oka többek között az mielinizáció, valamint az interneuronális- és interhemispheriális kapcsolatok éretlensége. Mi a jelölt véleménye, a generalizálódás folyamatát hogyan befolyásolhatja a neuronális membrán intrinsic (passzív és aktív ionáramok) tulajdonságainak életkorfüggő változása, ami jól ismert mind a Na^+ mind a Ca^{++} áramok vonatkozásában?

Az iktális autonóm tünetek vizsgálata során 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?

Az extratemporális epilepsziák szemiológiájára vonatkozó fejezetben olvashatjuk (52.o.), hogy szomatoszenzoros aura csak frontális lebeny epilepsziában jelent meg. Milyen jellegűek voltak ezek az aurák, és milyen mechanizmussal hozzák ezeket létre a frontális kéregből kiinduló rohamok?

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

Ugyanitt a posztiktális jelek között szerepel az orrtörés, amit általában a rohamindító areával azonos oldali kézzel végez a beteg. Mi a magyarázata ennek az ipszilaterális tünetnek? Lehet-e a megjelenésében szerepe az ellenoldali felsővégtag paresisének, 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 fókuszos esetén gyakrabban jelenik meg az orrtörés, mint domináns oldali károsodásnál?

Ugyanebben a fejezetben a 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 szerző vizsgálatai szerint az iktális nisztogramus bír a legerősebb lokalizációs értékkel a posterior cortex epilepsziás csoportban. Mi a mechanizmus ennek a jelenségnek, milyen fiziológiai vagy pathofiziológiai folyamatok révén jön létre, milyen anatómiai szerkezetek épségéhez vagy károsodásához kötött a megjelenése?

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 a jóval nagyobb a halálozási rizikó, mint a nem beteg populációban (pl. Berg AT et al: Pediatrics. 2013 Jul;132:124-31.)?

Az „Elektrofiziológiai kutatások” fejezetben, a 81. oldalon, a szerző azt írja, hogy klinikailag manifeszt rohamok esetén a szükséges monitorizálás átlagos időtartama 2.8 ± 1.5 nap, míg ha csak szubklinikus rohama van a gyermeknek, akkor ez az időtartam 3.6 ± 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 ismert adatok alapján közel a kétszerese annak, ami valójában a kivizsgáláshoz szükséges.

A „Rohammegfigyelés hatékonyságának javítása...” fejezetben egy rendkívül újszerű módszerről számol be a szerző, melynek során eye-tracking rendszerrel rögzítették, hogy a rohamot videón néző személy szeme hogyan pásztázza a képernyőt, és azt vizsgálták, hogy lehet-e javítani a laikusokat abban, hogy pontosabban észleljék a rohamokat. Bár a pilot vizsgálat eredményei nem voltak egyértelműek, de számos érdekes megfigyelést tettek lehetővé. Ezzel kapcsolatosan kérdezem, hogy a 23. ábrán (90. o.) oszlopdiagramon 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 „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 ± 10.3 év). Kérdezem, hogy hány évesek voltak a betegek, amikor a monitorizálást végezték.

A „Differenciáldiagnosztikai kutatások” fejezetben a 123. oldalon a szerző azt írja, hogy a pszichogén rohamok során leggyakrabban megjelenő motoros tünet a tremor. Milyen jellegzetességei vannak a PNES során látható tremornak? Van-e olyan specifikus jegy, ami a differenciálást megkönnyíti?

Összefoglalva: Dr. Fogarasi András disszertációja nemzetközi szinten is jelentős klinikai kutatómunka eredményeit tárgyalja. A dolgozat témaválasztása releváns, az alkalmazott metodika magas színvonalú. Az értekezés bizonyítja, hogy a jelölt experimentális anyagot kritikusan tud értékelni, a szakirodalomban tájékozott, mondanivalóját formailag is kifogástalanul adja elő.

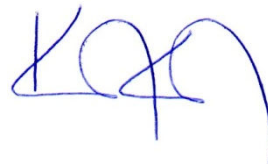
A disszertáció hiteles adatokat tartalmaz, a bemutatott új eredmények az adott kutatási területen kiemelkedő jelentőségűek. A jelölt PhD fokozat megszerzését követően is jelentős eredményekkel gyarapította a tudomány szakot, hozzájárult a tudomány fejlődéséhez.

A doktori értekezés alábbi eredményeit fogadom el új tudományos eredményként:

1. A jelölt leírta a kisgyermekkori temporális lebeny epilepszia részletes szemiológiai változását csecsemőkortól felnőttkorig, és igazolták, hogy az agy fejlődésével párhuzamosan a TLE rohamok egyre komplexebbekké válnak.
2. Leírta a kisgyermekkori extratemporális epilepsziák szemiológiai sajátosságait.
3. Megállapította, hogy a felnőttekkel ellentétben a kisgyermekkori ExT epilepszia számos TLE sajátossággal rendelkezik.
4. Elemezte a felnőttkori lateralizációs jeleket kisgyermekkorban, és statisztikailag bizonyította ezek lateralizációs értékét.
5. Igazolta, hogy az emocionális és autonóm tüneteknek kisgyermekkorban is van lateralizációs jelentősége, valamint új lateralizációs jeleket írt le.
6. Leírta a skalp EEG vizsgálatokkal regisztrálható szubklinikus rohamminták szerepét az epilepsziaműtéti kivizsgálásban és a gyógyszeres kezelésben.
7. Innovatív módszerekkel igazolta, hogy a rohammegfigyelő képesség komplex oktatással fejleszhető.
8. Új elektro-kliniko-radiológiai összefüggéseket tárt fel Rasmussen encephalitisben, Dravet szindrómában és Sturge-Weber szindrómában.
9. Saját kutatási eredményeire támaszkodva továbbfejlesztette a gyermekkori PNES szemiológiai klasszifikációját.

A fentiek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktora fokozat megítélését javaslom.

Budapest, 2016. január 16.



Prof. Dr. Kamondi Anita
egyetemi tanár
MTA doktora