

# **A konvulzióval járó állapotok videó alapú vizsgálata**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Dr. Tényi Dalma**



**Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola**

**Pécsi Tudományegyetem**

**Pécs, 2018**

# **A KONVULZIÓVAL JÁRÓ ÁLLAPOTOK VIDEÓ ALAPÚ VIZSGÁLATA**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Tényi Dalma**

**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Neurológiai Klinika**

**Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola (D221)**

**Doktori iskola vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel**

**Klinikai és humán idegtudományok program (B-5/2014)**

**Programvezető: Prof. Dr. Janszky József**

**Témavezető: Prof. Dr. Janszky József**



**Pécs, 2018**

# I. FEJEZET: EPILEPSZIÁS ROHAM SORÁN FELLÉPŐ VEGETATÍV ZAVAROK. IKTÁLIS ASYSTOLIA

---

## 1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az epilepsziás aktivitás három fő síkon befolyásolhatja a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiás autonóm szabályozását. Az epilepsziás roham alatt iktálisan, posztiktálisan és interiktálisan léphetnek fel vegetatív működésbeli zavarok. Az interiktális diszautonómia típusosan a hosszan fennálló, terápia-rezisztens epilepsziákban lép fel, melyre a szimpatikus és paraszimpatikus tónus finom egyensúlyának felborulása jellemző, megnövelve ezzel az akár fatális kimenetelű szívritmuszavar kialakulásának kockázatát (Jansen és Lagae, 2010). A posztiktális autonóm diszfunkciót a hozzávetőlegesen 7.5/1000 betegév incidenciát mutató epilepsziás eredetű hirtelen halállal (sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP) hozzák összefüggésbe, melynek fő kóroki tényezője a kardiorespiratorikus rendszer hirtelen kialakuló összeomlása (Ryvlin és mtsai, 2013). Az iktális szívritmuszavarok közül leggyakrabban az iktális tachycardia figyelhető meg, míg az iktális szívritmuscsökkenés ritka jelenség. Az iktális bradycardia epilepsziás populációban mért prevalenciája 0.24-5.5% (Moseley és mtsai, 2010), míg az iktális asystolia (IA) 0.22-0.4%-os előfordulást mutat, habár a jelenség aluldiagnosztizáltságának lehetősége is felmerül: implantálható loop recorder segítségével Rugg-Gunn és munkatársai (2004) a terápia-rezisztens epilepsziával gondozott betegek 16%-ában regisztráltak epilepsziás roham közben fellépő asystoliát. Az IA-val járó rohamokat illetően általánosságban típusosnak véleményezett jellemzők a következők: *fokális, bal féltekei, temporalis rohamok, melyek hosszú ideje fennálló, terápia-rezisztens epilepszia talaján lépnek fel* (Strzelczyk és mtsai, 2011; van der Lende és mtsai, 2015). A lateralizációra, lokalizációra, az epilepszia fennállására és terápia-rezisztenciára vonatkozó állítások azonban egyre inkább megkérdőjeleződni látszódnak. Az IA-t érintő talán legfontosabb kérdés továbbá a jelenség „természetére” irányul: benignus vagy malignus jelenséggént értékeljük azt? A SUDEP-pel való ok-okozati kapcsolatát tekintve a vélemények a mai napig eltérőnek bizonyulnak (Benditt és mtsai, 2015).

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

Munkánk során célunk az igen ritka előfordulást mutató IA nagy betegmintán történő vizsgálata volt: (1) az IA lateralizációs és lokalizációs értékének meghatározása, mely az epilepszia sebészeti kivizsgálás során fontos információt szolgáltat a rohamindító zóna elhelyezkedésére vonatkozóan; (2) az IA vizsgálata az epilepszia fennállásának időtartama illetve az asystolia hossza tükrében; illetve a (3) az IA SUDEP-pel való kapcsolatának - a szakirodalom által ellentmondásos összefüggésének - elemzése és a lehetséges terápiás vonatkozások vizsgálata.

## **3. MÓDSZEREK**

### **Adatgyűjtés**

A PTE KK Neurológiai Klinikán illetve a Bethesda Gyermekkorházban 2006 és 2016 között video-EEG monitorizáláson átesett betegek eseteit tekintettük át, illetve kiterjesztettük az adatgyűjtést az IA-t tárgyaló esetekre vonatkozó szakirodalom szisztematikus áttekintésére is. Azok a betegek kerültek beválogatásra, akiknél dokumentált IA szerepelt az anamnézisben, mely regisztrációja egyidejű video-EEG illetve EKG monitorizálás során történt. Az asystolia definíciójaként a szív minimum 3 másodperc hosszan fennálló elektromos aktivitáshiányát tekintettük (Lanz és mtsai, 2011).

### **Adatbázis felépítése és analízis**

A beválogatásra került betegek esetében az alábbi változókra vonatkozóan kerestünk információt: (1) anamnesztikus adatok: életkor az epilepszia indulásakor, életkor az IA megjelenésekor, az iktális asystolia latenciája (IAL) (epilepszia indulása és az IA-val járó rohamok megjelenése között eltelt idő), nem, kardiológiai komorbiditás; (2) epilepszia vonatkozásában: a rohamindító zóna lokalizációja/lateralizációja, az IA felléptekor fennálló epilepsziás aktivitás lokalizációja/lateralizációja, IA fellépte előtti klinikai tünetek fennállása, szekunder generalizált tónusos-klónusos rohamba történő progresszió, asystolia időtartama és az asystolia latenciája (AL) (a roham kezdete illetve az asystolia fellépte közti idő); (3) diagnosztikus vizsgálatok illetve a (4) terápia és az arra adott terápiás válasz.

A lokalizációra és lateralizációra vonatkozó adatok evidencia tekintetében eltérőnek bizonyultak, mivel azok nem egy egységes értékelő rendszer által kerültek megállapításra. Minden adathoz egy 0 és 4 közötti érték került hozzárendelésre a legmagasabb evidencia

tekintetében: „0”- nem volt megemlítve a diagnosztikus módszer; „1”- interiktális EEG; „2”- iktális skalp EEG; „3”- képkötő vizsgálat „4”- intracerebrális EEG illetve epilepszia sebészet Engel I kimenetellel.

Komparatív analízis során az első csoportbontás az IAL alapján készült: azok az esetek, amelyeknél az IAL < 1 év volt, de novo, akiknél pedig  $\geq 1$  év volt, „később fellépő” IA-ként lettek megjelölve. A második csoportosítás az asystolia időtartama szerint történt. A cutoff érték 30 s volt: a 30 s-ot meghaladó asystoliára a kardiológiai szakirodalom „malignus”-ként utal (Carvalho és mtsai, 2015).

#### 4. EREDMÉNYEK

A vizsgálatba összesen 157 beteg került beválogatásra. Az anamnézisre és az asystoliás rohamokra vonatkozó adatokat az 1. táblázat szemlélteti.

##### 1. táblázat

ANAMNESZTIKUS ADATOK		
Vizsgált változó	Eredmény	N
Életkor az epilepszia induláskor (év)	28±20* (r: 0-78) (M: 24.5)	116
Életkor az IA fellépésekor (év)	41±18* (r: 0-80) (M: 41)	118
IA latencia (év)	14±14* (r: 0-57) (M: 9)	118
IAL szerinti besorolás	73% később fellépő, 27% de novo fellépő	157
Nem	51% férfi, 49% nő	144
Kardiológiai komorbiditás	15% volt, 85% nem volt	103
Rutin EKG	83% negatív, 17% pozitív	82
Terápiarezisztens epilepszia	72% igen, 28% nem	125
Na-csatorna blokkolóval történő kezelés	65% igen, 35% nem	103
Kardiodepresszor antiepileptikummal történő kezelés	50% igen, 50% nem	103
IKTÁLIS ASYSTOLIÁVAL JÁRÓ ROHAMOK JELLEMZŐI		
Vizsgált változó	Eredmény	N
Roham típusa	157 fokális, 0 generalizált	157
Asystolia előtt fellépő rohamjelenségek	98 volt, 13 nem volt	111
Aura	60 volt, 44 nem volt	104
SZGTKR alatt fellépő IA	12 igen, 120 nem	132
AL (s)	39±45* (r: 0-268) (M: 25)	66
Asystolia hossza (s)	18±14* (r: 3-96) (M: 15)	148

AL: asystolia latencia; IA: iktális asystolia; IAL: iktális asystolia latencia; M: medián; N: esetszám; r: range; s: secundum; SZGTKR: szekunder generalizált tónusos-klónusos roham; \*: átlag és standard deviáció

Mind a rohamindító zóna, mind pedig az asystolia felléptekor fennálló epilepsziás aktivitás döntően bal oldali elhelyezkedést mutatott (2. táblázat). A rohamindító zóna lokalizációját tekintve 80-82%-ban temporalis, 6-10%-ban frontális, 3-5%-ban insuláris, valamint 3-11%-ban egyéb elhelyezkedésű fókusz mutatkozott, a lokalizációra vonatkozó evidencia szint függvényében (2. táblázat). A képkalkotó illetve (ahol elérhető volt) szövettani diagnózisokat a 3. táblázat szemlélteti.

## 2. táblázat

LATERALIZÁCIÓ				
	LMFE	Eredmény	Szignifikancia	N
Rohamindító zóna	0	62% B, 38% J	p=0.005	142
	1	63% B, 37% J	p=0.004	134
	2	63% B, 37% J	p=0.004	132
	3	64% B, 36% J	p=0.053	53
	4	65% B, 35% J	p=0.21	23
Asystolia kezdetekor fennálló fokális aktivitás		69% B, 31% J	p=0.05	32
LOKALIZÁCIÓ				
	LMFE	Eredmény	Szignifikancia	N
Rohamindító zóna	0	84% T, 16% EXT	p<0.001	153
	1	83% T, 17% EXT	p<0.001	143
	2	83% T, 17% EXT	p<0.001	139
	3	80% T, 20% EXT	p<0.001	55
	4	83% T, 17% EXT	p=0.008	18
Asystolia kezdetekor fennálló fokális aktivitás		81% T, 19% EXT	p=0.001	32

B: baloldal; EXT: extratemporalis; J: jobboldal; LMFE: legmagasabb fokú evidencia; N: esetszám; T: temporalis

## 3. táblázat

ETIOLÓGIA	Százalék	Esetszám
Hippocampus sclerosis/atrophia	37%	22
Neoplazma	17%	10
Fejlődési rendellenesség	15%	9
Poszttraumás lézió	8%	5
Cavernoma	5%	3
Arteriovenosus malformáció	3%	2
NMDA receptor encephalitis	3%	2
Encephalomalacia	3%	2
Poszt-stroke lézió	3%	2
Haemorrhagiás infarktus	2%	1
Aneurysma	2%	1
Perinatális ischaemia	2%	1

## Iktális asystolia latencia (IAL): de novo vs. „később fellépő” IA

Az IA megjelenésének az epilepszia indulásához viszonyított időpontja minden esetben megállapítható volt: 73%-ban fordult elő „később fellépő”, míg 27%-ban de novo IA. A két csoport közötti különbségeket mutató változókat a 4. táblázat szemlélteti. A később fellépő csoportban az IAL 18±13 év volt (r: 1-57 év), illetve szignifikánsan hosszabbnak mutatkozott nők esetében (p=0.038).

### 4. táblázat

	N	De novo IA	"Később fellépő" IA	Szignifikancia
<b>Női nem</b>	144	25 (65.8%)	46 (43.4%)	p=0.023
<b>Fennálló kardiológiai komorbiditás</b>	103	9 (28.1%)	6 (8.5%)	p=0.014
<b>Epileptikus lézió a képkalkotón</b>	119	11 (35.5%)	54 (61.4%)	p=0.013
<b>Pozitív interiktális EEG</b>	80	10 (40.0%)	50 (90.9%)	p<0.001
<b>Unilaterális EEG aktivitás az asystolia felléptekor</b>	75	12 (70.6%)	20 (34.5%)	p=0.012
<b>NMDA receptor encephalitis etiológia</b>	60	2 (16.7%)	0 (0%)	p=0.037
<b>Auditoros aura</b>	104	5 (15.2%)	1 (1.4%)	p=0.012
<b>IA fellépte előtti AET</b>	103	6 (17.6%)	64 (92.6%)	p<0.001
<b>Terápiarezisztens epilepszia</b>	125	1 (4.2%)	89 (88.1%)	p<0.001
<b>Epilepszia sebészeti beavatkozás</b>	142	2 (5.0%)	22 (21.6%)	p=0.018
	N	De novo IA	"Később fellépő" IA	Szignifikancia
<b>Életkor az epilepszia diagnózisakor (év)</b>	116	44±22 (3-78)	24±17 (0-70)	p<0.001
<b>Iktális asystolia latencia (év)</b>		0	18±13 (1-57)	

AET: antiepileptikus terápia; IA: iktális asystolia; N: esetszám; r: range

### IA időtartam

A betegek 90%-a esetén volt regisztrálható ≤30 s hosszú IA, míg 10% „malignus”-nak bizonyult (>30 s); ezen betegeknél a szívmegeállás átlagosan 49±18 s (r: 31-96 s) volt. A szekunder generalizálódó tónusos-klónusos rohamok szignifikánsan gyakrabban jártak „malignus” asystoliával (p=0.003). A ≤30 s hosszú szívmegeállás tendenciózusan inkább temporalis, míg >30 s pedig extratemporalis rohamokban mutatkozott (p=0.074). A kardiológiai komorbiditás nem hajlamosított „malignus” IA-ra (p=0.621). Nem mutatkozott

összefüggés az IA időtartama és az IAL által meghatározott de novo és „később fellépő” IA betegcsoportok, valamint a Na-csatorna blokkoló kezelés között.

### **Terápia és kimenetel**

Minden beteg részesült antiepileptikus terápiában (AET). 24 beteg kizárólag antiepileptikumot kapott, pacemaker implantáció vagy epilepszia sebészeti kezelés nélkül. E betegek 54%-ánál volt elérhető a rohammentesség  $64 \pm 48$  hónapos (r: 6-168 hónap) utánkövetéssel. Az esetek 25%-ában az AET sikeresen megelőzte az IA-val járó rohamokat, azonban az asystoliával nem járó epilepsziás rosszullétek továbbra is fennálltak. A betegek 21%-ában pedig az AET sikertelennek bizonyult. A betegek 68%-ánál történt pacemaker beültetés. A „később fellépő” IA esetén, amennyiben a beteg nem volt alkalmas epilepszia sebészeti kezelésre, nem történt kizárólagos AET-val történő próbálkozás, hanem a diagnózis felállítását követően azonnal pacemaker implantációra került sor. A de novo csoportban 40 beteg közül 27 kapott pacemakert, azonban csak 7 beteg esetén történt a pacemaker implantáció előtt AET próbálkozás, 20 esetben rögtön a diagnózis felállítását követően került beültetésre a pacemaker. Azoknál a betegeknél, akiknél a sebészeti kezeléssel kapcsolatos információ rendelkezésre állt, 17%-ban történt műtét - 83%-ban temporalis, 17%-ban pedig extratemporalis beavatkozás. A temporalis lebenyt érintő műtétek 89%-ban jó, Engel I-es osztályú kimenetelt mutattak; az extratemporalis sebészeti beavatkozások esetében azonban nem volt elérhető Engel I osztályú kimenetel.

IA-val összefüggő halálozás a 157 eset közül egyszer sem fordult elő.

## **5. MEGBESZÉLÉS**

Kutatásunk eredményeképp – a szakirodalomban elsőként - bevezettük az IAL-ra illetve az IA időtartamra vonatkozó csoportosításokat, melyek segítségével lehetőség adódott az iktális asystolia alaposabb és szélesebb körű vizsgálatára.

### **Iktális asystolia latencia (IAL)**

Eredményeink rámutattak arra, hogy az IA egy multifaktoriális jelenség: megjelenésében különböző etiológiai faktorok játszanak szerepet attól függően, hogy az epilepszia kezdetén vagy később jelentkezik.



A de novo IA esetében női predominancia mutatkozott. Feltételezzük, hogy ennek oka az egészséges populációban is megfigyelhető, nők esetén jellemzően magasabb paraszimpatikus aktivitás, mely hajlamosít a corticalisan mediált excesszív vagus tónusra (Koenig és Thayer, 2016). E betegcsoportban jellemzőek voltak továbbá a kardiológiai komorbiditások (hipertónia, iszkémiás szívbetegség és szívritmuszavarok), melyek bizonyítottan autonóm instabilitással társulhatnak (Schroederer és mtsai, 2003). Az epilepsziás aktivitás az asystolia felléptekor fokális, bal oldali mintát mutatott, alátámasztva az autonóm corticalis lateralizációra vonatkozó megfigyelést, mely szerint a jobb féltekei aktivitás szívritmusemelkedést, a bal féltekei pedig szívritmuscsökkenést idéz elő (Oppenheimer és mtsai, 1992). A de novo IA epileptológiai szempontból benignusnak mutatkozott: jó terápiás válasz, negatív interiktális EEG és képalkotó vizsgálatok, valamint a bilaterális rohampropagáció hiánya volt jellemző. A gyakran fellépő auditoros aura egyrészt az agyi hipoperfúzió eredményeképp fellépő presyncopalis tünetként értelmezhető; másrészt azonban - abból a megfontolásból fakadóan, hogy az epilepszia terápiareszisztens, illetve az interiktális EEG és képalkotó vizsgálatok negatívak – feltételezhető, hogy itt az (LGI1 mutáción alapuló) autoszomális domináns laterális temporalis epilepszia kórkép sporadikus eseteiről van szó. Ezt a hipotézist támasztja alá az a megfigyelés, mely során asystoliás periódusok jelentkeztek anti-LGI1 autoimmun encephalitisben (Naasan és mtsai, 2014).

A „később fellépő” IA  $18 \pm 13$  (r: 1-57 év) évvel az epilepszia kezdete után jelent meg, mely arra enged következtetni, hogy az asystoliával járó rohamok az évek során bizonyítottan megnövekedő epileptogenicitással vagy a patológiás hálózatok kiépülésével hozhatók összefüggésbe (van Diessen és mtsai, 2013). Ezt a következtetést támasztja alá továbbá az asystolia felléptekor jellemző bilaterális epilepsziás aktivitás. A nemek tekintetében férfi túlsúly mutatkozott, illetve az IAL rövidebb volt férfiak esetén. Korábban bizonyítást nyert a férfiakban kiterjedtebb és gyakoribb rohampropagáció illetve a kifejezettebb roham-asszociált agyi károsodás (Janszky és mtsai, 2004; Briellmann és mtsai, 2000), mely felelős lehet az ebben a csoportban jellemző férfi nemi dominanciáért. A szívfrekvencia variabilitás vizsgálatok által korábban bizonyítást nyert a megnövekedett szimpatikus tónus krónikus epilepsziában (különösképpen krónikus terápiareszistens epilepsziában) (Lotufo és mtsai, 2012). A konstansan megemelkedett szimpatikus aktivitás azonban időnként tranziens paraszimpatikus burst-ök felléptét eredményezheti; hipotézisünk szerint ezzel a mechanizmussal léphet fel az IA ebben a csoportban (Alshekhlee és mtsai, 2008; Druschky és mtsai, 2001).

## **IA időtartam**

Eredményeink rámutattak arra, hogy a prolongált, „malignus” asystolia jellemzően a fokális roham szekunder generalizációja után lép fel. Valószínűsíthető, hogy a kiterjedt és prolongált epilepsziás aktivitás hosszabb asystoliát eredményezhet. A >30 s hosszú IA-ra jellemzőek továbbá az extratemporalis rohamok, mely felveti a temporalis lebenyen kívüli, egyéb corticalis területek IA-t előidéző hatását.

## **IA SUDEP-pel való összefüggése**

A 157 beteg közül egy esetben sem fordult elő halálozás. Az IA és a SUDEP közötti kapcsolatot több oknál fogva is megalapozatlannak véljük. A video-EEG monitorizálás során bekövetkező SUDEP eseteket vizsgálva (MORTEMUS vizsgálat), minden esetben szekunder generalizálódó tónusos-klónusos roham után fellépő posztiktális generalizált EEG szuppresszió vezetett a kardiorespiratorikus elégtelenséghez (Ryvlin és mtsai, 2013). Az IA ezzel ellentétben fokális rohamokban jelenik meg és nevéből adódóan egy iktális jelenség, mely során az asystolia a roham indulása után, másodperceken belül lép fel. Moseley és munkatársai (2011) felvetették továbbá, hogy az IA az agyi hipoperfúzió következtében fellépő hypoxia által önmagát termináló jelenség, így a roham időtartamát csökkentő hatással is bírhat. Az IA azonban nem fogható fel teljesen jóindulatú jelenséggént, mivel az atóniás szakaszban bekövetkező súlyos sérülések veszélye igen jelentős. Vizsgálatunk során rámutattunk arra, hogy az AET és az epilepszia sebészeti kezelés legtöbb esetben hatásos, így a széles körben alkalmazott pacemaker beültetés gyakran feleslegesnek bizonyul. Eredményeink megerősítették a Strelczyk és munkatársai (2011) által javasolt terápiás algoritmust, mely szerint a pacemaker beültetés indikációja csak abban az esetben áll fenn, ha a beteg nem alkalmas az epilepszia műtéti kezelésre.

## **6. KONKLÚZIÓ**

Eredményeink rámutattak arra, hogy az IA-ra típusosként véleményezett jellemzők csak részben validak. Legvalószínűbb, hogy a jelenség alapvetően egy corticalisan mediált excesszív vagus tónus következménye, és attól függően, hogy az epilepszia betegség kezdetén vagy később lép fel, eltérő predispozíciós faktorok játszanak szerepet. Hipotézisünk szerint, a de novo csoportban a női nem illetve a kardiológiai komorbiditás hajlamosít az IA-ra egy, amúgy epileptológiai szempontból benignusnak véleményezhető epilepsziában. A férfi nemi dominanciát mutató „később fellépő” IA esetében a gyakori, terápiarezisztens rohamok

következtében kiépülő patológiás hálózatokat illetve a jellemző diszautonómiát véleményezzük hajlamosító tényezőkként. A temporális struktúrákon kívül a frontális illetve insularis corticalis területek is rendelkeznek IA-t kiváltó hatással.

## **II. FEJEZET: KOPONYATRAUMA OKOZTA HIPERAKUT ROHAMOK (KOHR)**

---

### **1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

A koponyatraumát követően jelentkező rohamokat a sérüléstől számított latenciájuk alapján 3 csoportba sorolhatjuk. A hiperakut rohamok a traumát követően azonnal jelentkeznek, az akut rohamok az első héten, a késői rohamok pedig az első hét után lépnek fel (Frey, 2003). Míg az akut illetve késői rohamok egyértelműen epilepsziás működészavar következményei, a koponyatrauma okozta hiperakut roham (KOHR) patomechanisztikus háttere a mai napig tudományos vita tárgyát képezi.

A KOHR-ok a sérülést követően azonnal, másodperceken belül lépnek fel, ebből fakadóan humán mintán történő mind szemiológiai mind elektrofiziológiai tanulmányozásuk, s így a patomechanizmus vizsgálata is jelentős nehézségekbe ütközik. A KOHR-ok videóalapú, objektív tanulmányozását egyedülálló módon McCrory és munkatársai végezték, az Ausztrál Futball Liga mérkőzések videó felvételeinek tanulmányozásával: 6 játékosnál lépett fel KOHR, a koponyatraumák 1.4%-ában (McCrory és mtsai, 1997). Mindegyik esetben közel azonos iktális szemiológia volt megfigyelhető: az ütés pillanatában fellépő eszméletvesztést 0-2 s latenciával egy rövid, aszimmetrikus tónusos megfeszülés követte, mely után bilaterális myoclonusos rángások voltak megfigyelhetők. A KOHR-okra spontán oldódás volt jellemző. A sérült játékosok orvosi ellátása illetve az utánkövetés során a CT, MRI, EEG és neuropszichológiai vizsgálatok negatívnak bizonyultak. A KOHR-ok patomechanizmusát tekintve McCrory és munkatársai (McCrory és mtsai, 1997, 2000) hipotézise szerint a koponyatrauma pillanatában az erős mechanikai hatás egy funkcionális decerebratiót hoz létre (hasonlóan a konvulzív syncope során jelentkező corticomedullaris disszociációhoz), és az ezen időperiódus során fellépő diszinhibíció idézi elő a KOHR-ban megjelenő tónusos illetve myoclonusos tüneteket. Sander és O'Donoghue (1997) azonban felvetették az akut szimptomás epilepsziás eredetet is.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

Vizsgálatunk során célunk volt a videódokumentált KOHR-ok részletes szemiológiai jellemzése, továbbá a jelenség patomechanizmusának fenomenológiai aspektusból történő vizsgálata.

## **3. MÓDSZEREK**

### **Adatgyűjtés**

A 2005 és 2016 január között feltöltött videók keresése a YouTube videómegosztó portál használatával történt, melyek koponyatraumát követően azonnal fellépő rohamokat ábrázoltak. A beválogatási kritériumok az alábbiak voltak: (1) a koponyát ért trauma tisztán látszik a videón; (2) a konvulzív motoros tünetek a trauma után jelennek meg; (3) a felvétel hossza elegendőnek bizonyul arra, hogy a klónus lokalizációját, frekvenciáját és szimmetriáját megállapíthassuk; (4) a vizualitási index >60% felett (vizualitási index: a bizonyossággal megítélhető konvulzív jelenségek időtartama/KOHR teljes időtartama x 100); (5) a koponyatrauma után resuscitációt igénylő kardiorespiratorikus zavar nem volt megfigyelhető.

### **Videóanalízis**

Az analízis az alábbi szempontoknak megfelelően történt: (1) nem; (2) becsült életkor; (3) a sérülést előidéző tevékenység; (4) a sérülések száma és lokalizációja; (5) látható fejsérülés jelenléte; (6) a KOHR általános karakterisztikája: motoros tünetek hossza, eszméletvesztés és a szemek nyitott/csukott állapota; (7) tónusos motoros tünetek: (a) „vívótartás” (VTP: corticalisan mediált excesszív vagus tónus a trauma után 1 s-on belül fellépő aszimmetrikus felső végtag pozicionálás és a fej oldalra fordítása), (b) „bear hug” pozíció (BHP: a vállak és karok szimmetrikus abdukciója és elevációja) és (c) egyéb tónusos jelenségek; (8) klónus; (9) lateralizációs jelek; (10) posztiktális periódus.

A sérülést követő 1 secundumon belül fellépő tüneteket „rövid latenciájú”, míg az ezután jelentkezőket „hosszú latenciájú” tünetekként értelmeztük. A kimenetelre vonatkozó információk gyűjtése a YouTube kommentek és sajtóanyagok tanulmányozása segítségével történt.

## 4. EREDMÉNYEK

### A sérültekre illetve a sérülésre vonatkozó megfigyelések

25 sérült 25 koponyatrauma okozta hiperakut rohama (KOHR) került elemzésre. A férfi:női nemek aránya 24:1 volt. A becsült életkort illetően a sérültek 12%-a esetében 10-15 év, 44%-ban 15-20 év, szintén 44%-ban pedig 20-30 év volt megállapítható. Habár célunk a sport-asszociált KOHR-ok gyűjtése és analízise volt, a sokszor kétértelmű keresőszavak („fight”, „knock out”) alkalmazása következtében azonban 24%-ban testi sértésből fakadó sérülés volt megfigyelhető. A leggyakoribb 3, KOHR-ot előidéző sport a gördeszkázás, az MMA (kevert harcművészetek) illetve a bokszt volt. Minden esetben legalább 2 ütés érte a koponyát, a tünetek megjelenése pontosan azonosíthatóvá tette azt a sérülést, mely a KOHR-ot előidézte. A lateralizált ütések közül 8 baloldali (32%) illetve a 7 jobboldali (28%), míg a nem lateralizáltak aránya a következő volt: 6 occipitalis (24%), 3 frontális (12%) és egy ütés érte a vertexet. Egy esetet leszámítva a sérülések felületesnek imponáltak. Egy futballjátékos szenvedett el zygomaticus törést.

### A KOHR-ok általános klinikai jellegzetességei

A KOHR-ok hossza 7-72 s között változott, átlagosan  $30 \pm 18$  s volt. Egy sérült kivételével, aki csak enyhe dezorientáció jeleit mutatta, minden esetben eszméletvesztés volt megfigyelhető. Hossza majdnem minden esetben azonos volt a KOHR hosszával ( $30 \pm 18$  s); 2 esetben azonban 10 és 45 perces eszméletlenséget írtak le, azonban a sajtóbeszámoló alapján intracranialis sérülésre utaló jel nem mutatkozott a CT vizsgálat során, a játékosokat hamar emittálták. Ahol megítélhető volt, 12 esetben a szemek nyitott, 3 esetben pedig csukott állapota volt megfigyelhető. Azon videók esetében, ahol a hangeffekt megfelelő minőségűnek bizonyult, 8 esetben nem, 3 esetben azonban megfigyelhető volt vokalizáció (horkantás illetve nyöszörgésszerű hangadás).

### Tónusos motoros jelenségek

A vívótartás pozíció (VTP) 16 esetben volt megfigyelhető, a rohamot követően 1 s-on belül lépett fel és  $12 \pm 13$  s hosszan tartott ( $r$ : 4-53 s). A fejfördítés iránya ipsilateralisnak bizonyult a kinyújtott kar oldalára ( $p=0.002$ ). Azokban az esetekben, ahol az ütés a koponyát egyértelműen oldalirányból érte, az ütés illetve a kinyújtott kar oldala ipsilateralisnak mutatkozott ( $p=0.039$ ).

„Bear hug” pozíció (BHP) 5 sérültnél volt megfigyelhető, melyek közül 2 esetben rögtön, 0 s latenciával jelentkezett (a VTP helyett), míg 3 esetben  $7 \pm 4$  s-mal az ütést követően, (a VTP-t

*követően*) volt megfigyelhető. Amennyiben a sérült hátrafelé esett, a BHP tendenciózusan gyakrabban jelentkezett, mint a VTP ( $p=0.12$ ).

A VTP-n és BHP-n kívül 12 esetben volt azonosítható tónusos motoros jelenség. 3 sérültnél ez rövid latenciával jelentkezett (0-1 s). Ezekben az esetekben az alsó végtagok szimmetrikus extenziója volt megfigyelhető, mely  $13\pm 12$  s (r: 6-43 s) hosszan tartott. Egy sérült esetében, ahol az ütés a nyak flexióját okozta, a tónusos alsó végtagi extenzió bilaterális könyökflexióval társult. A hosszabb latenciájú ( $10\pm 4$  s) tónusos jelenségek 9 KOHR során voltak megfigyelhetők és minden esetben a klónus megjelenése után léptek fel,  $25\pm 17$  s hosszú fennállást mutatva. Epilepsziás eredetű generalizált tónusos-klónusos rohamra jellemző motoros tünetek nem mutatkoztak. Unilaterális tónus sem volt megfigyelhető.

### **Klónusos motoros jelenségek és lateralizáció**

A klónus megjelenésének latenciája átlagosan  $6\pm 3$  s (r: 2-14 s) volt, és  $27\pm 19$  s (r: 5-72 s) hosszan volt megfigyelhető. Terjedési mintája alapján 16 bilaterális, 6 fokálisan induló bilaterális és 3 fokális KOHR volt azonosítható. Három különböző lateralizációs jel volt megfigyelhető: unilaterális klónus, klónus aszimmetria (bilaterális rohamok esetén) illetve bulbusdeviáció. Amennyiben a klónus lateralizációs értékkel bírt, megjelenése az ütest ért félteke aktivitására utalt ( $p=0.039$ ). Bulbusdeviáció 1 esetben volt megfigyelhető; az ütest ért féltekére contralateralisnak és a többi motoros lateralizációs jellel konkordánsnak mutatkozott. A 25 sérült közül 5 esetben az ütés oldala, a VTP és a klónus teljes konkordanciát mutatott, vagyis a VTP során az extendált kar ipsilateralis, míg a klónus contralateralis volt az ütest ért féltekére. A klónus frekvenciája 1-5 Hz között változott, 3 sérült esetén volt megfigyelhető „tremor szerű remegés” („tremulousness”). A klónus frekvenciája és hossza nem mutattak korrelációt.

### **Posztiktális szakasz és kimenetel**

A KOHR-ot követően a sérültek 36%-a mutatott enyhe dezorientációra utaló tüneteket, azonban a mentők kiérkezésekor már teljes reaktivitás és adekvát válaszadás volt megfigyelhető. Két esetben a klónus megszűntét követően azonnali feltisztulás volt megfigyelhető; míg szintén 2 sérültnél a KOHR végét követően az eszméletlenség perzisztált (10 és 45 percig). A sérültek 44%-ában a posztiktális periódus nem volt megítélhető. A YouTube-on fellelhető kommentek és a hivatásos sportolók esetén elérhető sajtó dokumentumok alapján 52%-ban mutatkozott kedvező kimenetel, maradványtünetek nem léptek fel. Az esetek fennmaradó 48%-ában nem állt rendelkezésre a kimenetelre vonatkozó információ.

## 5. MEGBESZÉLÉS

Eredményeink rámutattak arra, hogy a KOHR-ok lefolyásukat tekintve két fő szakaszra oszthatók: egy rövid latenciájú és egy hosszú latenciájú fázisra. Egyes motoros jelenségek a koponyatraumát követően igen rövid latenciával (0-1 s) léptek fel, míg más tünetek a sérülést követő 1 s után jelentkeztek. Rövid latenciájú tünetekként a vívótartás pozíció (VTP), a „bear hug” pozíció (BHP) illetve a bilaterális alsó végtagi extenzió jelentkeztek. A leggyakoribbnak a VTP bizonyult. McCrory és munkatársai (1997) nyomán valószínűsítjük, hogy a koponyatrauma pillanatában az erős mechanikai hatás egy funkcionális decerebrációt hoz létre (hasonlóan a konvulzív syncope során jelentkező corticomedullaris disszociációhoz), mely lehetővé teszi az ősi, neonatális reflexek újra-megjelenését, diszinhibíciós mechanizmus következményeképp: a VTP az aszimmetrikus tónusos nyaki reflex, a BHP a Moro-reflex, míg a bilaterális alsó végtag extenzió a szimmetrikus tónusos nyaki reflex képét mutatja.

A hosszú latenciájú fázist nagy amplitúdójú, ritmusos klónus jellemezte, melyre egyes esetekben tónusos motoros elemek szuperponálódtak. Habár a McCrory és munkatársai a klónust is az agytörzsi diszinhibíciós eredetre vezették vissza, eredményeink ezt nem támasztják alá. (1) A konvulzív syncope esetén az inhibitoros folyamat (mely grand mal roham során a tónusos szakasz klónusba történő átmenetéért felelős) hiányzik, így ott nem a típusos, epilepsziás eredetű klónus, hanem myoclonusos rángások jellemzők (Gastaut, 1957). (2) A klónus latenciája hosszabb volt ( $6\pm 3$  s, r: 2-14 s), így agytörzsi reflex eredete valószínűtlen. (3) Időtartama túl hosszúnak ( $27\pm 19$  s, r: 5-72 s) bizonyult ahhoz, hogy konvulzív syncope eredet legyen véleményezhető. (4) A legtöbb esetben unilaterális illetve aszimmetrikus klónus volt megfigyelhető, és az agytörzsi eredet elleni további érvként szerepel, hogy a klónus illetve az ütés contralateralisnak bizonyultak. Valószínűsítjük, hogy a KOHR hosszú latenciájú szakaszának motoros elemei corticalis eredetűek, és függetlenek az azonnal fellépő jelenségektől. Habár korábban a KOHR-ok „benignus” szimptomás epilepsziás eredetét is felvetették (Sander és O’Donoghue, 1997), eredményeink ezt nem erősítették meg. A rohamszemiológia vagy nem mutatott evolúciót, vagy pedig jelentős mértékben atípusosnak bizonyult a grand mal rohamhoz képest (Theodore és mtsai, 1994). (1) Szeparált tónusos fázis nem volt megfigyelhető sem a bilaterális, sem a fokálisan induló bilaterizálódó KOHR-ok esetében sem. (2) Egyes esetekben a tónusos elemek a klónus megjelenése után, arra ráépülve jelentek meg. (3) Jackson march (és egyéb fokális roham evolúció) nem fordult elő. (4) A klónus időtartamának nagy variabilitása szintén nem valószínűsíti a grand mal eredetet. (5) Nyelvharpás, enuresis és típusos posztiktális tudatzavar nem volt megfigyelhető.

Habár az elektrofiziológiai vizsgálat hiányának következtében az epilepsziás aktivitás patomechanisztikus szerepe teljes mértékben nem zárható ki, a fenomenológiai megközelítésből végzett vizsgálat alapján a hosszú latenciájú fázist corticalis eredetűnek véljük – azonban azt nem epilepsziás, hanem a mechanikai trauma által kiváltott tranziens működészavar következményének feltételezzük.

## **6. KONKLÚZIÓ**

Eredményeink alapján a KOHR-ok 2 külön szakaszra oszthatók: a rövid latenciával illetve a hosszú latenciával jelentkező fázisra. A rövid latenciájú szakasz esetén a motoros tünetek az ütés után 1 secundumon belül jelennek meg, s fenomenológiailag a neonatális reflexekre hasonlítanak. Valószínűsítjük, hogy az ütés pillanatában bekövetkező, a koponyát ért mechanikai hatás tranziens agytörzsi diszinhibíciót idéz elő, mely következtében újra megjelennek az egészséges állapotban szuppresszált neonatális reflexek. A hosszú latenciájú szakasz az ütést követő 1 secundum után jelentkezik, fő motoros eleme a ritmusos klónus. Feltételezzük a hosszú latenciájú fázis corticalis eredetét, azonban azt nem epilepsziás, hanem a mechanikai trauma által kiváltott tranziens működészavar következményének értékeljük. Habár a kimenetelre vonatkozó információink az adatgyűjtés módszeréből fakadóan hiányosak voltak, azon sérültek esetében, ahol a kimenetel ismert volt, az minden esetben pozitívnak bizonyult, így eredményeink alátámasztják a KOHR-ok benignus természetét bizonyító korábbi vizsgálatok eredményeit.



### III. PUBLIKÁCIÓS LISTA

---

#### A. Az értekezést megalapozó tudományos közlemények

Tényi D., Gyimesi C., Horváth R., Kovács N., Ábrahám H., Darnai G., Fogarasi A., Büki A., Janszky J. Concussive convulsions: a YouTube video analysis. **Epilepsia** 2016; 57: 1310-1316. **A folyóirat besorolása az MTMT alapján: D1 IF: 5.295**

Tényi D., Gyimesi C., Kupó P., Horváth R., Bóné B., Barsi P., Kovács N., Simor T., Siegler Z., Környei L., Fogarasi A., Janszky J. Ictal asystole: a systematic review. **Epilepsia** 2017; 58: 356-362. **A folyóirat besorolása az MTMT alapján: D1 IF: 5.067**

**Impakt faktor: 10.362**

#### B. Az értekezés témájához kapcsolódó, tudományos folyóiratban megjelent absztraktok

Tényi D., Rare epileptic seizure phenomena. **Archives of the Hungarian Medical Association of America** 2013; 55-56.

Tényi D., Ritka epilepsziás rohamjelenségek. **Orvostudományi Értesítő** 2014; 87 (Suppl.1): 67-68.

Tényi D., Gyimesi C., Tényi T., Janszky J., Rare epileptical seizure phenomena. **Archives of the Hungarian Medical Association of America** 2014; 22: 37-38.

Tényi D., Ritka epilepsziás rohamjelenségek. **Orvosképzés** 2015; 2: 531.

Tényi D., Gyimesi C., Janszky J. Combined permanent cardiac pacemaker implantation and epilepsy surgery as treatment of ictal asystole. **Archives of the Hungarian Medical Association of America** 2015; 23: 30.

#### C. Az értekezés témájához kapcsolódó előadások

Tényi D. Különös epilepsziás rohamjelenségek – esetbemutatók. VII. Nemzetközi és XIII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2015. március 19-21.

Tényi D. Iktális asystolia: Esettanulmány. Grastyán Konferencia, Pécs, 2015. október 5-6.

Tényi D., Gyimesi C., Janszky J., Iktális asystolia: Esettanulmány. Doctoral Workshop, Pécs, 2015. október 10.

Tényi D., Gyimesi C., Horváth R., Janszky J. Iktális asystolia: szisztematikus áttekintés. Magyar Epilepszia Liga XIII. Kongresszusa, Szeged, 2016. május 26-28.

Tényi D., Gyimesi C., Horváth R., Kovács N., Fogarasi A., Büki A., Janszky J. Fejtraumát követő akut konvulzió: YouTube videó analízis. Magyar Epilepszia Liga XIII. Kongresszusa, Szeged, 2016. május 26-28.

Tényi D. Agyrzkódáshoz társuló rohamok. Magyar Neurológiai Társaság XXXVI. Kongresszusa, Eger, 2016. október 20-22.

Tényi D., Gyimesi C., Horváth R., Bóné B., Kovács N., Barsi P., Siegler Z., Fogarasi A., Janszky J., Ictal asystole. 49th International Danube Neurology Symposium. Budapest, 2017. április 21-22.

#### **D. Az értekezéshez nem kapcsolódó tudományos közlemények**

Tényi D. A szinkronicitás jungi elméletéről. **Psychiatria Hungarica** 2013; 28: 82-93. **(Q4)**

Tényi D., Rajna P., Janszky J., Horváth Zs., Tényi T., Gyimesi Cs., Dosztojevszkij epilepsziájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében. **Ideggyógyászati Szemle** 2014; 67: 52-55. **IF: 0,386 (Q4)**

Tényi T., Halmai T., Antal A., Benke B., Jeges S., Tényi D., Tóth ÁL., Csábi Gy., Minor physical anomalies are more common in schizophrenia patients with the history of homicide. **Psychiatry Research** 2015; 225: 702-705. **IF: 2,466 (Q1)**

Tényi D., Ritka epilepsziás rohamjelenségek pszichiátriai vonatkozásai. **Psychiatria Hungarica** 2016; 31: 182-192. **(Q4)**

Magyar É.E., Csábi G., Tényi T., Tényi D. A Yale Ételaddikciós Skála – irodalmi áttekintés. **Psychiatria Hungarica** 2016; 31: 256-260. **(Q4)**

Tényi D., Gyimesi C., Kovács N., Tényi T., Janszky J. The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. **Journal of Behavioral Addictions** 2016; 5: 542-547. **IF: 4.134 (Q1)**

Juhász A., Aschermann Z., Ács P., Janszky J., Kovács M., Makkos A., Harmat M., Tényi D., Karádi K., Komoly S., Takáts A., Tóth A., Nagy H., Klivényi P., Dibó G., Dézsi L., Zádori D., Annus Á., Vécsei L., Varannai L., Kovács N. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. **Parkinsonism and Related Disorders** 2017; doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.001 **IF: 4.721 (Q1)**

Janszky J., Tényi D., Bóné B. Valproát helye az epilepszia és a status epilepticus kezelésében – összefoglaló tanulmány. **Ideggyógyászati Szemle** 2017; 70(7-8):258-264. **IF: 0.252 (Q4)**

Darnai G., Nagy S.A., Horváth R., Ács P., Perlaki G., Orsi G., Kovács N., Altbäcker A., Plózer E., Tényi D., Weintraut R., Schwarcz A., John F., Komoly K., Clemens Z., Janszky J. Iron deposits in deep grey matter structures are inversely associated with visual memory in healthy young adults. **Journal of Alzheimer's Disease** 2017; 59(2): 675-681. **IF: 3.476 (Q1)**

Magyar É.E., Tényi D., Gearhardt A., Jeges S., Abaligeti G., Tóth Á.L., Janszky J., Molnár D., Tényi T., Csábi Gy. Adaptation and validation of the Hungarian version of the Yale Food Addiction Scale for Children. **Journal of Behavioral Addictions** 2018; 31:1-8. **IF: 3.628 (Q1)** (2017-es érték)

#### **E. Az értekezéshez nem kapcsolódó, tudományos folyóiratban megjelent absztraktok**

Tényi D. The philosophical anthropological and psychopathological aspects of the jungian thesis of synchronicity. **Archives of the Hungarian Medical Association of America**, 2013, 45.

Tényi D., Gyimesi C., Tényi T., Janszky J., The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Mikhailovich Dostoevsky. **Journal of Behavioral Addictions**, 2016, 5 (Suppl.1.): 41-42. **IF: 4.134 (Q1)**

Tényi D., Gyimesi C., Tényi T., Janszky J., Dostoyevsky's illnesses: neurological aspects. **The Ukrainian Biochemical Journal**, 2017, 89 (Special Issue): 7.

#### **F. Az értekezéshez nem kapcsolódó előadások**

Tényi D. A szinkronicitás elmélet filozófiai antropológiai és pszichopatológiai vonatkozásai. PTE Általános Orvostudományi Kar Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2013. február 7-8.

Tényi D. A jungi szinkronicitás elméletéről. Magyar Pszichiátriai Társaság VIII. Nemzeti Kongresszusa, Budapest, 2014. január 22-25.

Tényi D., Dosztojevszkij epilepsziájáról. VI. Nemzetközi XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia. Pécs, 2014. március 18-20.

Tényi D., Gyimesi Cs., Tényi T., Rajna P., Janszky J., Dosztojevszkij epilepsziájáról az újabb neurobiológiai adatok tükrében. Magyar Epilepszia Liga XII. Kongresszusa, Szeged, 2014. június 5-7.

Tényi D. Dosztojevszkij epilepsziájáról. VII. Nemzetközi és XIII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2015. június 1.

Tényi D., Az insula patofiziológiai szerepe Dosztojevszkij neurológiai és pszichiátriai betegségeiben. Idegtudományi Centrum II. TDK és PhD Konferenciája, Pécs, 2015. november 5-6.

Tényi D. Az insula lehetséges szerepe Fjodor Mihajlovics Dosztojevszkij epilepszia és kóros játékszenvedély betegségeiben. VIII. Nemzetközi és XIV. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2016. március 9-10.

Tényi D. The possible role in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. ECNP Seminar, Budapest, 2016. október 7-9.

Tényi D., Schulze-Bonhage A., Janszky J. Rohamtriggerelő faktorok. Magyar Epilepszia Liga XIV. Kongresszus. Balatonkenese, 2018. április 12-13.

Tényi D., Bóné B., Horváth R., Janszky J. Pilomotor rohamok. Magyar Epilepszia Liga XIV. Kongresszus. Balatonkenese, 2018. április 12-13.

Tényi D., Janszky J., Schulze-Bonhage A. Seizure triggering factors. 4th International Congress on Epilepsy, Brain and Mind. Brno, 2018. május 2-5.

**Az értekezést megalapozó tudományos közlemények impakt faktora: 10.362**

**Valamennyi tudományos közlemény impakt faktora: 29.425**

**Tudományos közlemények és tudományos folyóiratban megjelent absztraktok összesített impakt faktora: 33.559**

#### **IV. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

---

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Janszky József egyetemi tanárnak, aki Tudományos Diákköri munkám megkezdése óta mindvégig támogatott; tanácsaival, javaslataival nagyban hozzájárult ahhoz, hogy ez a dolgozat megszülethessen.

Köszönettel tartozom Dr. Komoly Sámuel egyetemi tanárnak, a Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola vezetőjének, a PTE Neurológiai Klinika korábbi igazgatójának, hogy lehetővé tette, hogy tudományos kutatást folytassak.

Köszönettel tartozom Dr. Gyimesi Csilla egyetemi docensnek, a Tudományos Diákköri munkám megkezdése óta nyújtott segítségéért és támogatásáért.

A statisztikai elemzés során nyújtott segítségéért, hasznos tanácsaiért köszönetet mondanék Jeges Sára egyetemi tanárnak.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Klinika valamennyi munkatársának, támogatásukért.

A dolgozat az Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program támogatásával készült (EFOP 3.6.1-16-2016-00004 és EFOP 3.6.2-16-2017-00008).