

**EREDETI
KÖZLEMÉNY****ORIGINAL ARTICLE**

Kombinált epilepszia generalizált és fokális rohamokkal

CLEMENS Béla , DÖMÖTÖR Johanna 

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Kenézy Gyula Campus

 | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.77.0329> | www.elitmed.hu**Levelező szerző**

(correspondent):
Dr. CLEMENS Béla,
Debreceni Egyetem, Klinikai
Központ, Neurológiai Klinika,
Kenézy Gyula Campus;
4031 Debrecen,
Bartók Béla út 2–26.
Telefon: 06/52-511-792,
e-mail:
clemensphd@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2587-149X>

Érkezett:

2024. június 29.

Elfogadva:

2024. augusztus 4.

Háttér és cél – Kombinált (generalizált és fokális rohamokkal járó) epilepsziák irodalmának áttekintése, saját betegeink ismertetése, csoportszintű elemzés. Kérdésfeltevés: csoportszinten melyek a kombinált epilepszia csoport sajátosságai és miben különböznek ezek a generalizált és a fokális epilepsziáktól?

Módszerek – A vizsgálatba az epilepszia-adatbázisunkból kigyűjtött, 31 kombinált epilepsziás beteget vontuk be. Az esetismertetésekben betegeink klinikai, EEG- és képalakító vizsgálatokból nyert adatait táblázatba foglaltuk. A betegcsoportot a következőkkel jellemeztük: epidemiológia, a generalizált és fokális rohamok jelentkezésének ideje és sorrendje, a családi anamnézis; a fenotípus súlyosságát összehasonlítottuk adatbázisunk generalizált epilepszia és fokális epilepszia csoportjaival. A statisztikai elemzés kétoldalas Fisher-teszt, Kruskal-Wallis- és post-hoc Dunn-tesztek segítségével történt.

Eredmények – Az összes, osztályozható epilepszia 1,56%-a volt kombinált epilepszia. A nők aránya (67,7%) felülmúlta a férfiakét (32,3%). Statisztikailag szignifikáns asszociáció mutatkozott egyrészt a „kis időkülönbség” csoport (amelyben a generalizált és fokális rohamok közel egy időben jelentkeztek) és az egyéb, agyi rendellenességre utaló adatok hiánya között, másrészt a „nagy időkülönbség” csoport (amelyben a két rohamtípus jelentkezése között 4–37 év telt el) és egyéb, agyi rendellenesség jelenléte között ($p = 0,02$). Pozitív családi anamnéziséű betegek gyakoribbak voltak a kombinált epilepszia csoportban, mint a generalizált epilepszia csoportban ($p = 0,03$) és a fokális epilepszia csoportban ($p < 0,0001$). Az absence rohamok elektro-klinikai fenotípusa több atípusos vonást mutatott kombinált epilepsziában, mint a generalizált epilepsziához tartozó absence epilepsziákban ($p < 0,0001$).

Következtetés – A „kis időkülönbség” és „nagy időkülönbség” betegek megkülönbö-

Combined epilepsy with generalized and focal seizures

Clemens B, PhD; Dömötör J, PhD

Background and purpose – Combined epilepsy (with generalized and focal seizures) is a recently accepted and yet underreported epilepsy type. We intended to review the literature of combined epilepsy and to report the individual findings of the 31 combined epilepsy patients in our database. Thereafter, we investigated the characteristics of the patients at the group level.

Methods – The individual findings of the 31 patients were tabulated. We characterized the group with special reference to epidemiology, timing and the sequence of generalized and focal seizures, family history of seizures and severity of the electro-clinical phenotype. The variables were compared to those of the generalized epilepsy and the focal epilepsy groups of our database. We carried out statistical analyses by the two-sided Fisher's exact test and the Kruskal-Wallis and post-hoc Dunn tests.

Results – The prevalence of combined epilepsy was 1.56% within the total sample of the classifiable epilepsy patients. Females were affected more often than males (67.7% and 32.3%, respectively). Statistically significant associations emerged firstly between the “short interval” subgroup (where the generalized and focal seizures occurred with short time difference) and the lack of other cerebral abnormality, and secondly between the “long interval” subgroup (where 4 to 37 years elapsed between the occurrence of the two seizure types) and the presence of other brain abnormality ($p = 0.02$). The proportion of patients with positive family history of seizures was greater in the combined epilepsy- than in the generalized epilepsy group ($p = 0.03$) and the focal epilepsy group ($p < 0.0001$) of the database. The electro-clinical phenotype of the absence seizures showed more atypical findings (indicating poor prognosis) in combined epilepsy than in the generalized absence epilepsy patients of the database ($p < 0.0001$).

tetésének patogenetikai és gyakorlati jelentősége van. A kombinált epilepsziák genetikus meghatározottsága felülmúlja a másik két nagy epilepsziatípusét.

Despite dissimilar patient selection and study design, our main findings were in accord with those of prior studies. The dissection of the combined epilepsy group into the “long interval” and “short interval” subgroups was a novel approach that highlighted the dissimilar pathogenetic and clinical correlates of each.

Conclusion – The case reports might facilitate the spread of information about combined epilepsy in the medical community. Analyses of the patients at the group level resulted in clinically useful pieces of evidence.

Kulcsszavak: kombinált epilepszia, esetismertetések, csoportelemzés

Keywords: combined epilepsy; case reports; group level analysis

Régóta ismert, hogy némely epilepsziás betegben fokális és generalizált rohamok egyaránt megjelennek. Azonban csak az epilepsziák legújabb osztályozása emelte be az úgynevezett „kombinált generalizált és fokális” epilepsziatípust (a továbbiakban: KE) mint új rendszertani kategóriát az epilepsziák generalizált (GE), fokális (FE) és „ismeretlen” (IT) típusai mellé¹. Az új klasszifikáció szerint KE véleményezhető generalizált és fokális rohamok egyazon betegben történő megjelenése esetében. A diagnózis alapvetően a klinikai rohamjelenségekre épül, amiket lehetőleg (de nem kötelezően) EEG-eltérések is alátámasztanak. Ictalis regisztrálás hasznos, de nem nélkülözhetetlen a diagnózishoz. Képalakító vizsgálat szintén nem szükséges a KE megállapításához. A klasszifikáció nem tesz különbséget a generalizált és fokális rohamok ugyanazon vagy különböző életszakaszban, spontán vagy provokáló tényező hatására történő megjelenése között. Megjegyzendő, hogy a KE nem azonos a fokális és generalizált EEG-eltérések együttállásával, sem a GE-ben előforduló klinikai és EEG-aszimmetriákkal^{2,3}.

A KE több szempontból figyelemre méltó jelenség, ami diagnosztikai és terápiás nehézséget okozhat, és az epilepsziagenetika számára is kihívás. Ezért meglepő, hogy a szakirodalomban viszonylag kevés fáradságot fordítottak e betegek vizsgálatára. Korábbi, sporadikus esetleírásokat leszámítva, kevesen ismertettek a KE definíciójának megfelelő betegcsoportot⁴⁻¹⁰. Mások a KE-t az epilepsziagenetika szempontjai szerint vizsgálták¹¹⁻¹³. Az említett munkák eredményeinek értelmezése és összehasonlítása céljából megadjuk az egyes intézmények betegellátási szintjét, továbbá a beválogatási és kizáró kritériumokat (**1. táblázat**). A munkák főbb eredményeit a **2. táblázat** foglalja össze. Tudomásunk szerint

KE-betegcsoport vizsgálatára a hazai irodalomban nem szerepel. Munkánk célja az eddigi irodalom vázlatos áttekintése, saját adatbázisunk KE-betegeinek ismertetése és a KE néhány sajátosságának csoportszintű elemzése.

Betegek és vizsgáló módszerek

Betegek beválogatása, betegcsoportok

A vizsgálat helyszíne a Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Neurológiai Klinika, Kenézy Campus, Epilepszia Ambulancia (azelőtt Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály, Epilepszia Ambulancia). Az Epilepszia Ambulancia 1981-ben kezdte működését, a betegek száma és az adatbázis azóta folyamatosan növekszik. Az adatbázis az alapellátás, a neurológiai és egyéb szakellátások, a járó- és fekvőbetegégségek által beutalt betegekből tevődik össze, így feltehetően tükrözi Hajdú-Bihar megye és a környező területek epilepsziás populációjának összetételét. Kivételt képeznek azon betegek, akiket a gyermekneurológiai vagy pszichiátriai szakellátás keretében gondoznak.

Jelen vizsgálatunkban az adatkezelés és -feldolgozás a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézeti Etikai Bizottsága jóváhagyásával történt (DE RKEB/IKEB 6535-2023). A vizsgálat retrospektív jellegéből következik, hogy diagnosztikai és terápiás eljárások nem készültek, és nem szenvedtek késedelmet a vizsgálat érdekében. A vizsgálatban a betegeket kóddal azonosítottuk, amelyből nem lehet a betegazonosító adatokat visszafejteni.

Első lépésben az adatbázisban szereplő összes epilepsziás beteg adatait áttekintettük, szükség esetén revidáltuk és újra osztályoztuk a legújabb epilepsziaklasszifikáció¹ szempontjai szerint. Ennek során a betegeket

1. táblázat. Irodalmi áttekintés: a betegek beválogatása, kizáró körülmények, betegszám

Szerző(k), közlés éve	Betegek bevonása	Kizáró kritériumok	Betegszám
Hughes és Kaydanova (1997) ⁴	epilepsziaklinika; minden, típusos absence beteg, 1–55 éves klinikai és EEG-követés az 1945–1997 közti időszakban	1–2 Hz túske-hullám ictalis minta, „secondary bilateral synchrony”	430
Koutroumanidis és munkatársai (1999) ⁵	tercier, műtéti epilepsziacentrum; minden, temporalis reszekció utáni beteg az 1975–1997 közti időszakban	nincs	350
Nicolson és munkatársai (2004) ⁶	regionális epilepsziacentrum; minden GE beteg az 1989 és 2003 közti időszakban	nincs	962
Taylor és munkatársai (2004) ⁷	JME-betegek járóbetegközpontból és magánpraxisokból	nincs	40
Jeha és munkatársai (2006) ⁸	tercier, műtéti epilepsziacentrum; minden monitorozott FE-beteg az 1992–2002 közti időszakban	életkor (< 10 év és > 60 év), agyi károsodásra utaló tünet, progresszív agyi betegség, kérdéses interictalis EEG	3009
Caraballo és munkatársai (2008) ⁹	Nemzeti gyermekkórház, Neurológia; minden absence beteg benignus fokális epilepszia társulásával, az 1994–2002 közti időszakban	betegség kezdete < 2 és > 10 év, atípusos absence-ok markáns motoros tünetekkel, atípusos EEG jelenségek, reflex-absence roham	203
Radhakrishnan és munkatársai (2011) ¹⁰	tercier, műtéti epilepsziacentrum; minden, temporalis reszekció utáni beteg az 1995–2007 közti időszakban	nincs	664
Berkovic and The Epi4K Consortium (2017) ¹¹	Epi4K Consortium adatbázis; idiopathiás epilepsziás betegek többszörösen érintett családokból	minden beteg, ahol tüneti etiológiára utaló adat található	1120
Ellis and The Epi4K Consortium (2020) ¹²	Epi4K Consortium adatbázis; idiopathiás epilepsziás betegek többszörösen érintett családokból,	minden beteg, ahol tüneti etiológiára utaló adat található	1120
Asadi-Pooya és munkatársai (2024) ¹³	regionális epilepsziacentrum; temporalis és GE együttállása a 2008–2023 közti időszakban.	nincs	3760

GE: generalizált epilepszia, FE: fokális epilepszia, JME: juvenilis myoclonusos epilepszia

a generalizált epilepszia (GE), fokális epilepszia (FE), kombinált epilepszia (KE) és ismeretlen típusú (IT) epilepsziatípusok egyikébe soroltuk be. A statisztikai elemzésekben az IT típusú betegek nem szerepelnek.

Az epilepszia típusának megállapítása

Az epilepsziaklasszifikáció szerint a KE megállapítása a rohamtünetek alapján történik, lehetőleg (de nem kötelezően) EEG-adatokkal alátámasztva¹. Ez azonban tévedésekhez vezethet, hiszen epilepsziás betegekben nem epilepsziás, tranziens és paroxysmalis tünetek is jelentkezhetnek. Ezért munkánkban a rohamtünetek mellett minden esetben figyelembe vettük az EEG-adatokat. Gyakori (elsősorban absence és myoclonus) rohamok esetében egy kivételével minden esetben ictalis regisztrátum segítette a diagnózist. Fokális indulásra utaló tünetek esetében megerősítő EEG-lelet és / vagy a

további rohamzajlás bizonyította az epizód epilepsziás természetét. A gyakori ictalis regisztrálást a tartós videó-EEG-felvételek tették lehetővé. Ez adott alkalmat, többek között, az úgynevezett pszichogén, nem epilepsziás rohamok (PNES) kiszűrésére.

Eredmények

Esetismertetések

Terjedelmi okból az esetek ismertetése az etiológiára (családi anamnézis, agyi ártalomra utaló klinikai és képalkotó adatok), az elektroklinikai tünetegyüttesek leírására és azok időrendi megjelenésére, továbbá a követés hosszára szorítkozott (**3. táblázat**). A táblázatban az egyes rohamtípusok, megjelenésük ideje, és a kérdéses időszakra jellemző vizsgálati eredmények ugyanazon sorban szerepelnek.

2. táblázat. Fontosabb eredmények az eddigi közleményekben

Szerző(k), közlés éve	KE (%)	Fontosabb eredmények
Hughes és Kaydanova (1997) ⁴	7,7%	Az absence-okhoz 7,7%-ban csatlakoznak egyértelműen fokális rohamok. Az absence-ok jelentkezését követően, legtöbbször 10-20 évvel később társultak a fokális rohamok.
Koutroumanidis és munkatársai (1999) ⁵	0,6%	A FE-hoz társuló generalizált rohamok egy része felismeretlen maradhat. A lobectomia után jelentkező generalizált rohamok egy része farmakogén lehet.
Nicolson és munkatársai (2004) ⁶	1%	A fokális és generalizált rohamok megjelenésének sorrendje esetleges. Farmakorezisztens FE-ban az absence, myoclonus felismeretlen maradhat. Nagy volt a kisgyermekkorú lázas görcsök aránya a csoportban.
Taylor és munkatársai (2004) ⁷	32%	Juvenilis myoclonusos epilepszia gyakran társul benignus fotoszenzitív occipitalis epilepsiával. Az együttállás 85%-ban nőkben jelentkezik, családi halmozódást mutat. JME betegekben a fokális, vizuális tünetekkel jelentkező vagy verzív rohamokat gyakran nem ismerik fel.
Jeha és munkatársai (2006) ⁸	0,2%	Fokális és generalizált rohamok megjelenésének sorrendje esetleges.
Caraballo és munkatársai (2008) ⁹	3,4%	A fokális rohamok mindig megelőzték az absence-okat.
Radhakrishnan és munkatársai (2011) ¹⁰	1,8%	5/12 esetben már a lobectomia előtt is voltak generalizált rohamok, amelyek egy része farmakogén lehetett (típusosan karbamazepin hatására). 7/12 esetben a generalizált rohamok a lobectomia után jelentek meg, ami farmakogén hatás ellen szól. Egy beteg absence és myoclonus rohamait csak a monitorozás alkalmával fedezték fel. Nagy volt a kisgyermekkorú lázas görcsök aránya a csoportban.
Berkovic and The Epi4K Consortium (2017) ¹¹	3,5%	A GE formakörben és a KE-csoportban szignifikánsan több nő, mint férfi fordul elő, míg a FE-csoportban a nemek aránya közel azonos. A betegség kezdete (életév) statisztikailag nem különbözik a három nagy csoportban. A KE-k családi halmozódása jelentős, elsősorban a közeli rokonokban.
Ellis and The Epi4K Consortium (2020) ¹²	3,5%	A KE-k családi halmozódása erős genetikai determinációra utal. A KE-k genetikai háttere több hasonlóságot mutat a GGE-, mint a FE-csoporttal. A genetikai architektúra vizsgálata arra utal, hogy a KE örökletessége önálló (a GGE- és FE-csoportoktól is részben független) genetikai variációkra vezethető vissza.
Asadi-Pooya és munkatársai (2024) ¹³	0,1%	10 genetikai variációt azonosítottak a vizsgált betegcsoportban.

KE (%) = kombinált epilepsziák aránya a vizsgált csoportban.

GE: generalizált epilepszia, FE: fokális epilepszia, JME: juvenilis myoclonusos epilepszia

A KE-betegcsoport sajátosságai*Epidemiológia*

Adatbázisunk 1987, valamelyik epilepsziatípusba besorolható, egyébként válogatás nélküli epilepsziás betegek között 303 GE-, 1653 FE- és 31 KE-beteget találtunk. Utóbbiak aránya a teljes betegcsoportban 1,56% volt. A 31 KE-beteg közül 10 férfi (32,3%) és 21 nő (67,7%) volt. Az első nem provokált roham minden KE-betegben az 1–22. életévben jelentkezett.

Az egyes rohamtípusok jelentkezése és klinikai korrelációk

A lázas görcsöket nem számítva, 17 betegben a fokális és generalizált rohamok kis időkülönbséggel (0–2 év, legtöbbször ugyanabban az évben) jelentkeztek. Ezzel szemben 13 betegben hosszabb időszak (4–37 év) telt el a kétféle rohamtípus jelentkezése között. A fennmaradó egy betegben (16F) az időkülönbség nem volt megítélhető. A két csoport sajátosságai eltérők voltak. A „kis időkülönbség” csoportban 14 esetben nem volt, három esetben volt (a rohamokat nem számítva) agyi bántalomra utaló adat.

3. táblázat. KE-betegeink főbb sajátságainak vázlatos összefoglalása

Kód	Családi anamnézis	Betegség előtti anamnézis	Neurológiai status	Rohamok, jelentkezésük (életév)	Vizsgálatok (EEG, képkötő)	UK
1N	pozitív (2)	eseménytelen	szellemi elmaradás	lázás görcsök (2) epigastrialis aura majd tudatzavar (4) absence, gtc (4)	EEG nem történt EEG fokális nincs 3 Hz GSW, GMSW (i) képkötő: –	47
2N	pozitív (2)	eseménytelen	normális	autoszkópia majd tudatzavar (22) kétoldali myoclonus, gtc (24)	jobb parietalis meredek hullám (ii) 4 Hz GSW, GMSW (i, ii) MRI negatív	41
3N	negatív	eseménytelen	normális	absence, gtc (13) akusztikus hallucináció, majd tudatzavar (23)	3 Hz GSW, GMSW (i, ii) EEG nem készült MRI: bal temporalis angioma	28
4N	pozitív (1)	eseménytelen	ADHD,	absence, gtc (5) automatizmusok, tudatzavar (18)	3 Hz GSW (i) bal temporooccipitalis túske, delta, GSW (ii) MRI negatív	21
5N	pozitív (1)	sclerosis tuberosa	normális	fokális motoros (1) absence, kétoldali myoclonus (18) bal arcszibbadás majd tudatzavar (36)	EEG lelet nem ismert 2–2,5 Hz GSW (i, ii) temporalis és diffúz kóros lassú (ii) MRI: sclerosis tuberosa	41
6N	negatív	eseménytelen	normális	balra verzív → tudatzavar (8) absence (8)	jobb frontális túske (ii) 3 Hz GSW (i) képkötő: –	21
7F	nem ismert	perinatalis ártalom	szellemi elmaradás	automatizmusok, tudatzavarral (1) kétoldali myoclonus (1) absence status (1)	multifokális tüskék és kóros lassú (ii) GSW (i) 3 Hz GSW (i) MRI: agyi angiomatosis	2
8N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	kétoldali myoclonus (14) vizuális hallucináció → generalizáció (26)	GSW (i) bal frontális túske (ii) MRI normális	30
9N	nem ismert	eseménytelen	szellemi elmaradás	kétoldali myoclonus, gtc (21) jobb kar zsibbadás → generalizáció (31)	GSW (ii) EEG nem készült CT normális	36
10N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	absence, kétoldali myoclonus, gtc (3) paroxysmalis vizuális hallucinációk (34)	GSW, GMSW, repetitív gyors kisülés (i, ii) EEG nem készült CT normális	57
11N	negatív	eseménytelen	normális	balra verzív → generalizáció (2) absence (2) – karbamazepin beállításakor	jobb féltekei túske (ii), ritmusos kisülés (i) 3 Hz GSW (i) MRI normális	6
12N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	bal kar tónusos roham (13) kétoldali myoclonus (15)	multifokális túske, lassú (ii) MSW (i) MRI normális	26

A 3. táblázat folytatódik a következő oldalon

A 3. táblázat folytatása az előző oldalról

Kód	Családi anamnézis	Betegség előtti anamnézis	Neurológiai status	Rohamok, jelentkezésük (életév)	Vizsgálatok (EEG, képalkotó)	UK
13N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	fokális motoros roham, tudatzavarral (8) absence (8), gtc	multifokális meredek hullámok (ii) 3 Hz GSW, GMSW (i, ii) MRI normális	42
14N	negatív	eseménytelen	normális	balra verzív, automatizmus, tudatzavarral (9) absence, kétoldali myoclonus, gtc (9)	EEG fokalitás nincs GSW (i, ii) képalkotó: -	14
15F	pozitív (3)	eseménytelen	normális	absence (3) absence-myoclonus status (4) vizuális hallucináció → generalizáció (13)	3 Hz GSW (i) GSW, GMSW (i) Jobb occipitalis delta (ii) képalkotó -	38
16F	pozitív (2)	eseménytelen	normális	nem osztályozható (3) absence, gtc (12) amaurosis, vertigo → generalizáció (32)	EEG nem készült GSW, GMSW (i, ii) GSW, GMSW (ii) CT normális	49
17F	negatív	eseménytelen	koordinációzavar	absence (8) jobb oldali hemikonvulzió (8)	GSW (i), bal frontocentrális többestüske-lassú (ii) képalkotó: -	21
18N	pozitív (3)	eseménytelen	normális	jobb arc-zsibbadás → generalizáció (11) absence (11)	jobb és bal occipitalis delta (ii) 3 Hz GSW, GMSW (i, ii) MRI normális	46
19N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	jobbra irányuló fejrángások, enuresis (5) absence (5)	EEG fokalitás nincs 3 Hz GSW (i) képalkotó: -	11
20F	pozitív (2)	eseménytelen	normális	kétoldali myoclonus, myoclonus status (10) jobbra verzív → generalizáció (10)	GSW (i, ii) multifokális-independens tüskék (ii) képalkotó: -	43
21N	pozitív (3)	eseménytelen	normális	absence, gtc (4) időélmény torzulás, jamais vu (41)	3 Hz GSW, GMSW (i, ii) jobb és bal temporalis tüske (ii) MRI1 normális, MRI2: agyi vasculitis	47
22F	pozitív (2)	perinatalis ártalom	normális	balra irányuló fejclonusok (12) kétoldali myoclonus-status, gtc (31)	2 Hz GSW, jobb féltekei tüske (ii), multifokális tüske (ii) MRI: perinatalis károsodásra utal	51
23N	negatív	eseménytelen	normális	absence, gtc (11) látászavar → generalizáció (11)	GSW, GMSW (i, ii), bioccipitalis tüske (ii) bal occipitalis ictalis kezdet (i) képalkotó: -	44
24F	pozitív (3)	eseménytelen	normális	absence (7) hipermotorroham (11)	GSW (i) bal frontális tüske, többestüske (ii) MRI: jobb insula kóros szerkezetű	11

A 3. táblázat folytatódik a következő oldalon

A 3. táblázat folytatása az előző oldalról

Kód	Családi anamnézis	Betegség előtti anamnézis	Neurológiai status	Rohamok, jelentkezésük (életév)	Vizsgálatok (EEG, képalkotó)	UK
25F	negatív	értelmi fejlődés kissé elmaradt	szellemi elmaradás	absence (2) fokális tónusos (2) kétoldali myoclonus (5) gtc (16) elemi occipitalis hallucináció (27)	2,5-3 Hz GSW, GMSW (i, ii) több góció, independens tüskék (ii) GSW (i) GSW (ii) jobb occipitalis tüske, lassú (ii) MRI1, MRI2: perinatalis károsodás	41
26F	pozitív (3)	eseménytelen	normális	absence, kétoldali myoclonus (9) bal szomatoszenzoros (22) vizuális hallucináció → generalizáció (22),	3 Hz GSW, GMSW (i) jobb centrális tüske, delta (ii) EEG fokális nincs képalkotó: –	50
27N	negatív	eseménytelen	normális	absence (8) automatizmus, tudatzavarral (34)	3,5 Hz GSW (i), bifrontális tüske (ii), bal temporalis ictalis minta (i) MRI normális	44
28N	pozitív (1)	eseménytelen	normális	absence, kétoldali myoclonus, gtc (16) vizuális hallucináció, gondolkodás zavara (17)	GSW (i, ii) EEG nem készült MRI normális	28
29N	negatív	eseménytelen	normális	motoros tünetek, areaktivitás (3) kétoldali myoclonus, absence (4)	bifrontális tüske (ii) GSW (i, ii) MRI normális	4
30F	negatív	eseménytelen	normális	vizuális hallucináció majd verzív (9) kétoldali myoclonusok (9)	jobb occipitalis delta, bal centrális tüske (ii) GSW (i) MRI normális	15
31N	negatív	eseménytelen	normális	kontaktuszavar, motoros tünetek (9) kétoldali myoclonus → gtc (9)	GSW jobb temporalis kezdettel, GSW, GMSW (i, ii) képalkotó: –	13

Kód: a sorszám és N (nő) vagy F (férfi). Családi anamnézis: zárójelben a pozitív anamnézisé rokonok száma. Betegség előtti anamnézis: az első nem-provokált roham előtti, elsősorban idegrendszer érintő események. Neurológiai status (beleértve a pszichés status): az epilepsziát megelőzően fennálló állapotra vonatkozik. Rohamok: fokális rohamok esetében a rohamkezdő tünet leírása. Bármely rohamtípust követő nyíl (→) fakultatív generalizációra utal. Gtc: generalizált tónusos-clonusus roham. A leírást követő (szám) az életévet jelzi, amelyben a rohamtípus megjelent. Vizsgálatok: (i) ictalis, (ii) interictalis EEG-eltérést jelent. GSW: generalizált tüske-hullám, GMSW: generalizált többtüske-hullám paroxysmus. UK: utolsó kontroll időpontja (életév), ameddig a beteg sorsáról biztos információnk van. Ebből az értékből az első roham jelentkezésének évét levonva, megkapjuk a követés (ami nem feltétlenül végig intézményünkben történt) időtartamát

Ezzel szemben, a „nagy időkülönbség” csoport nyolc tagjában kóros agyi működésre utaló interictalis tünet vagy képalkotóval kimutatott agyi károsodás fordult elő. Az utóbbi csoportban az agyi kórállapot kezdettől fogva jelen volt (5N, 7F, 22F, 25F betegek), másoknál az élet későbbi szakában jelent meg (3N, 21N betegek). Statisztikailag szignifikáns asszociáció mutatkozott a „kis időkülönbség” csoport és az agyi abnormalitásra utaló adatok hiánya, valamint a „nagy időkülönbség” csoport és az agyi abnormalitás jelenléte között (kétoldali Fisher-féle egzakt teszt, $p = 0,02$). Továbbá, a nagy időkülönbséggel jellemzett csoportban a generalizált rohamok 11 betegben megelőzték a fokális rohamok jelentkezését, csak két

betegben volt fordított a sorrend. A „kis időkülönbség” csoportban a jelentkezés sorrendjének nem tulajdonítottunk jelentőséget.

Családi epilepsziás terheltség

Vizsgáltuk az epilepsziás rohamokra nézve pozitív családi anamnézisé betegek gyakoriságát adatbázisunk GE-, FE- és KE-csoportjaiban. Az elemzésre alkalmas (ismert családi anamnézisé) 292 GE-, 1460 FE- és 29 KE-beteg közül pozitív családi anamnézist találtunk a GE-betegek 40,4%-ában, a FE-betegek 26,0%-ában és a KE-csoport 62,1%-ában. A KE-csoportot a két másik csoporttal ösz-

szehasonlítva, mindkét különbség statisztikailag szignifikáns volt (kétoldalas Fisher-teszt; KE vs. GE esetében $p = 0,03$; KE vs. FE esetében $p < 0,0001$).

Vizsgáltuk továbbá, a három epilepsziatípusban átlagosan hány érintett hozzátartozó található a pozitív családi anamnéziséű betegek családjában. A csoportátlag a KE-csoportban volt a legmagasabb (1,78), ezt követte a GE-csoport (1,37) és az FE-csoport (1,30). Kruskal–Wallis- és post-hoc Dunn-tesztek statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak a KE- és FE-csoport között ($p < 0,05$), de nem a KE- és IGE-csoport között ($p > 0,05$).

A klinikai és az EEG-fenotípus súlyossága 3r

Vizsgálatunkban a leggyakoribb GE-fenotípus az absence epilepszia volt, ami az összes, érintett betegben ($n = 23$) a 2–18. életév között jelent meg. E betegekben vizsgáltuk az absence rohamok atípusos klinikai és EEG-jelenségeinek¹⁴,¹⁵ gyakoriságát, összehasonlítva adatbázisunk absence betegeknek csoportjával ($n = 55$). A KE-csoportban gyakoriak voltak a kedvezőtlen prognózisra utaló atípusos klinikai és/vagy EEG-jelenségek ($n = 16$), úgymint a gyermekkori absence rohamokkal egy életszakaszban jelentkező generalizált tónusos-clonusos rohamok, absence rohamok jelentkezése az első három életévben, absence-ek markáns myoclonusokkal, absence status, generalizált többestüske-hullám és generalizált repetitív gyors kistülés. Típusos absence roham és szabályos 3 Hz tüskehullámminta együttese mindössze hét esetben fordult elő. Ezzel szemben epilepszia-adatbázisunkban a típusos vonásokat mutató absence epilepsziás betegek voltak többségben ($n = 45/55$). Kétmintás Fisher-teszt statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között ($p = 0,0001$).

A fenotípus hosszmetzeti változása

A rohamtípusok jelentkezésén túlmenően, a fenotípusok hosszmetzeti változását és megszűnését nem állt módunkban minden betegben végig követni, amiért elsősorban a kezelés természetes lefolyást módosító hatása és a követés megszakadása volt okolható. Hosszan követett KE-betegeinkben azonban feltűnt, hogy hét esetben a rohamok megszűnése után (akár gyógyszerelt, akár gyógyszermentes, már gyógyultnak tekintett állapotban) alváshiány vagy gyógyszerkihagyás kapcsán myoclonus vagy generalizált tónusos-clonusos roham jelentkezett; három esetben a fokális rohamok jelentek meg ismét.

Gyógyszerhatás szerepe a KE létrejöttében

Egy betegünkben (11N) fokális rohamok megelőzése céljából beállított karbamazepin azonnal, *de novo*, típusos absence rohamok megjelenéséhez vezetett, amelyek a gyógyszer elvonását követő napon megszűntek, és többet nem jelentkeztek.

Megbeszélés

Az esetismertetések konkrét tartalommal, példákkal tisztít meg a KE fogalmát. Remélhetően hozzájárulnak a kombinált epilepszia felismeréséhez, ami az eddigi közlések szerint még színvonalas intézményekben sem mindig történik meg (**2. táblázat**).

A statisztikai elemzésekkel a KE-csoportot összehasonlítottuk a szintén adatbázisunkból kinyert GE- és FE-csoportok megfelelő sajátjaival. Az eddigi vizsgálatok célzott betegbeválogatásával szemben, egyedül a mi vizsgálatunk épült az összes, osztályozható epilepsziás beteg alkotta, válogatás nélküli minta vizsgálatára.

Epidemiológia

Annak ellenére, hogy a betegek beválogatása és vizsgálatból történő kizárása különféle kritériumok szerint történt (**1. táblázat**), a KE gyakorisága hasonló volt vizsgálatunkban és a hivatkozott munkákban (**2. táblázat**). Vizsgálatunk és a többi említett vizsgálat egyaránt arra utal, hogy a KE a ténylegesnél ritkábban felismert epilepsziatípus. Vizsgálatunk limitációjaként értékelhető, hogy (a betegirányítás miatt) anyagunkban mindössze három, Lennox–Gastaut-szindrómás beteg szerepelt, Dravet-szindrómás egy sem. Ezért elképzelhető, hogy a KE általunk talált gyakorisága valamivel kisebb, mint a teljes populációban. Számos betegben tartós EEG- és videó-EEG-monitorozás derített fényt addig nem felismert rohamok létezésére. Az alapos kórelőzmény mellett a tartós monitorozás alkalmas ezek felismerésére, tranziens tünetek epilepsziásként vagy nem epilepsziásként történő azonosítására. Több esetünkben évek vagy évtizedek teltek el a generalizált és a fokális típusú rohamok jelentkezése között, ami a hosszú távú, lehetőleg a tartósan rohammentes időszakra is kiterjedő, odafigyelő követés és dokumentáció fontosságára utal.

A rohamok fiatalkori megjelenése általában jellemző a genetikai etiológiájú epilepsziákra, ez alól KE-betegeink sem képeztek kivételt. Közöttük feltűnően nagy a nők aránya a férfiakhoz képest, hasonlóan a GE-populációban talált arányhoz¹¹. A nők túlsúlyát JME és occipitalis rohamok társulása esetében is leírták⁷. A nők gyakoribb érintettsége a GE- és KE-csoportokban valószínűleg a genetikai hasonlóság megnyilvánulása¹².

A rohamtípusok jelentkezésének sorrendje, klinikai korrelációk

Egyes vizsgálók a fokális és generalizált rohamok jelentkezési sorrendjében nem találtak szabályosságot^{6,8}. Mások szerint az absence rohamokhoz később csatlakoznak a komplex parciális rohamok⁴ (az újabb terminológia szerint „focal seizure with impaired awareness”), amire magunk is találtunk példát. Az említett vizsgálat nagyon hosszú távú,

módszeres, klinikai és EEG-követésre alapozott eredményei úgy is értelmezhetők, hogy két típusú, életkorfüggő epileptogenezis hozza létre előbb az absence, majd később a komplex parciális rohamokat. Egyetlen közleményben említik a fokális rohamok előbbi, az absence-ok későbbi megjelenését⁹, de ez a gyermekkori benignus fokális (ma: „self-limited”) epilepsziákra vonatkozik, ezért nem vehető össze a többi munkával. Nem természetes epilepsziaevolúció során, hanem művileg létrehozott helyzetben (temporalis lobectomy után) absence és myoclonus rohamok jelentkezését észlelték olyan betegekben, akikben a műtét előtti monitorozás során ilyenek nem voltak. A szerzők a potenciálisan zavaró körülmények, például a változó gyógyszerelés miatt nem tudtak egyértelműen állást foglalni a jelenség okát illetően. Egyik lehetőségként a halántéklebeny gátló hatásának megszűnését, ezáltal a GE-hálózat aktiválódását vetették fel¹⁰. Posztoperatív rohamszám-növekedést, generalizált rohamok jelentkezését mások is észlelték¹⁶, ezért ez is megfontolandó lehetőség. Anyagunkban epilepsziaműtét nem volt, ezért e lehetőséggel nem kellett számolni.

A KE kialakulásának vizsgálatához kívántunk csatlakozni a „kis időkülönbség” és „nagy időkülönbség” csoportok összehasonlításával, amelyek megkülönböztetését adataink sugallták. Az előbbi csoportot a generalizált és fokális rohamok ugyanazon évben vagy egy-két év időkülönbséggel történő jelentkezése, interictalisán többnyire normális agyi állapot jellemezte. Ezzel szemben, a „nagy időkülönbség” csoportban két kivételtől eltekintve, előbb a generalizált rohamok jelentkeztek, majd hosszabb idő (4–37 év) elteltével a fokális rohamok. E csoportban többségben voltak a kóros agyi állapot jeleit mutató betegek. Az interictalisán észlelhető agyi abnormalitás gyakorisága statisztikailag szignifikáns mértékben különbözött a két csoportban. Adataink azt sugallják, hogy a „kis időkülönbség” csoportban közös (vagy átfedő) genetikai variációknak tudható be a hasonló időzítés. Az epilepsziagenetika mai állása szerint ez lehetséges¹⁷, közös genetikai variációkat is azonosítottak¹³, de a kérdés részleteiben még nem kidolgozott. Más a helyzet a „nagy időkülönbség” csoportban, ahol úgynevezett „szerzett” epileptogén tényező is szerepet játszhat a fokális rohamok megjelenésében. Ezt egyelőre feltévesként kezeljük a kis esetszám és a nem minden betegben elvégzett MRI-vizsgálat miatt. Nagyobb létszámú, prospektív vizsgálatok tisztázhatják a kérdést, de ettől függetlenül javasoljuk MRI-vizsgálat elvégzését KE esetében, különös tekintettel a „nagy időkülönbség” csoportba sorolható betegek esetében.

Családi epilepsziahajlam

Megvizsgáltuk a rohamokra nézve pozitív családi anamnézisű betegek gyakoriságát a GE-, FE- és KE-

betegcsoportokban. Megvizsgáltuk továbbá, az említett három csoportban átlagosan hány érintett hozzátartozó található a pozitív családi anamnézisű betegek (probandok) családjában. Mindkét számítás eredménye arra utal, hogy az örökletes epilepsziahajlam nagyobb KE-ban, mint a másik két epilepsziatípusban, de csak az FE és KE közti különbség volt statisztikailag szignifikáns. Ez egybehangzik a genetikai számításra alapozott munkákkal, amelyek a GE és KE közti genetikai rokonságot bizonyították^{12,18}.

Az absence fenotípus sajátosságai

Absence rohamokat mutató KE-betegeinkben megvizsgáltuk a típusos és atípusos vonások¹⁴ gyakoriságát. Kontrollként saját adatbázisunk idiopathiás absence epilepsziás betegek szerepeltek. Az atípusos jelenségek gyakorisága statisztikailag szignifikáns mértékben meghaladta a kontrollcsoportban talált gyakoriságot. Az atípusos klinikai és EEG-eltérések súlyosabb idegéletteni zavarra utalnak, és rosszabb prognózt vetítenek előre, mint ami a típusos elektroklínikai együttállásokra jellemző. Feltehető, hogy a KE-csoportban az atípusos vonások gyakorisága az epileptogén genetikai hatások összegződését tükrözi, ami valószínű az előző összehasonlítás és az ott hivatkozott munkák alapján.

A fenotípus hosszmetzeti változása

A fenotípus hosszmetzeti változását nem állt módunkban módszeresen, minden betegben követni, amiért elsősorban a kezelés hatása és a követés megszakadása felelős. Említést érdemlő tapasztalat volt provokált rohamok kizárólagos jelentkezése a spontán rohamokat tekintve tartósan rohammentes állapotban. Ezen esetekben nem jelentkezett új, epileptogén-ictogen agyi folyamat vagy élettani változás (infekció, intoxikáció, stroke stb.), ami a késői recidívát magyarázná. A késői provokált rohamok magyarázata lehet az életkorral csökkenő, de még mindig az átlagosat meghaladó agykérgi excitabilitás, ami spontán rohamok generálására már nem elegendő, de átmeneti, provokált fokozódása idején még ictogen lehet¹⁹.

Gyógyszerhatás szerepe a KE létrejöttében

KE esetében az epilepsziaklasszifikáció nem tesz különbséget egyik vagy másik rohamtípus spontán vagy farmakológiai hatásra történő megjelenése között. Egy betegünkben egyértelműen a karbamazepin provokált absence rohamokat. E jelenség generalizált epilepsziákban nem ritka, de KE-ben is észlelték^{5, 10}. A rohamgátló szerek paradox hatása²⁰ hozzájárulhat addig nem észlelt rohamtípus jelentkezéséhez, tartós alkalmazás esetén annak fennmaradásához, így farmakogén KE kialakulásához.

Irodalom

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: A critical review of the literature. *Epilepsia* 2014;55(8):1157-69. <https://doi.org/10.1111/epi.12688>
3. Fernandez-Baca Vaca G, Park JT. Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy. *Seizure* 2020;77:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.013>
4. Hughes JR, Kaydanova Y. Long-term studies on patients with absence and bilateral spike-wave complexes: 430 patients, up to 52 years follow-up. *Clinical EEG (Electroencephalography)* 1997;28(4):193-206. <https://doi.org/10.1177/155005949702800403>
5. Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE. Coexistence of temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 1999;53(3):490-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.3.490>
6. Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. The coexistence of idiopathic generalized epilepsy and partial epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(6):682-5. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.45003.x>
7. Taylor I, Marini C, Johnson MR, Turner S, Berkovic SF, Scheffer IE. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: Is there overlap? *Brain: A Journal of Neurology* 2004;127(Pt 8):1878-86. <https://doi.org/10.1093/brain/awh211>
8. Jeha LE, Morris HH, Burgess RC. Coexistence of focal and idiopathic generalized epilepsy in the same patient population. *Seizure* 2006;15(1):28-34. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.10.004>
9. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Bongiorni L, Fiorini E, Cersosimo R, et al. Childhood absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities with or without clinical manifestations. *Seizure* 2008;17(7):617-24. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.03.009>
10. Radhakrishnan A, Menon RN, Radhakrishnan K. Coexistence of idiopathic generalized epilepsy among surgically treated patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2011;96(1-2):151-7. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.016>
11. Epi4K Consortium. Phenotypic analysis of 303 multiplex families with common epilepsies. *Brain: A Journal of Neurology* 2017;140(8):2144-56. <https://doi.org/10.1093/brain/awx129>
12. Ellis CA, Ottman R, Epstein MP, Berkovic SF, Epi4K Consortium. Generalized, focal, and combined epilepsies in families: New evidence for distinct genetic factors. *Epilepsia* 2020;61(12):2667-74. <https://doi.org/10.1111/epi.16732>
13. Asadi-Pooya AA, Malekpour M, Taherifard E, Mallahzadeh A, Farjoud Kouhanjani M. Coexistence of temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B* 2024;151:109602. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109602>
14. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: A tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 2017;19(3):233-98. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0935>
15. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position statement by the ILAE Task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1475-99. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
16. Bjellvi J, Tranberg A, Rydenhag B, Malmgren K. Risk Factors for Seizure Worsening After Epilepsy Surgery in Children and Adults: A Population-Based Register Study. *Neurosurgery* 202;87(4):704-11. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz488>
17. Delahaye-Duriez A, Srivastava P, Shkura K, Langley SR, Laaniste L, Moreno-Moral A, et al. Rare and common epilepsies converge on a shared gene regulatory network providing opportunities for novel antiepileptic drug discovery. *Genome Biology* 2016;17(1):245. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1097-7>
18. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69(18):1751-60. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000268699.34614.d3>
19. Badawy RB, Freestone DR, Lai A, Cook MJ. Epilepsy: Ever-changing states of cortical excitability. *Neuroscience* 2012;222:89-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.015>
20. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain & Development* 2000;22(2):75-80. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(99)00113-8)