

**PhD értekezés**

**A konvulzióval járó állapotok videó alapú vizsgálata**

**Dr. Tényi Dalma**

**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**

# TARTALOMJEGYZÉK

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....	1
I. BEVEZETÉS .....	2
II. EPILEPSZIÁS ROHAM SORÁN FELLÉPŐ VEGETATÍV ZAVAROK.....	4
IKTÁLIS ASYSTOLIA (IA)	
II.1. Irodalmi áttekintés .....	4
II.1.1. A központi autonóm szabályozás .....	4
II.1.2. Epilepszia és autonóm idegrendszer – általános megfontolások .....	6
II.1.3. Epilepsziás eredetű autonóm idegrendszeri diszfunkciók.....	7
II.1.4. Epilepsziás eredetű kardiovaszkuláris diszfunkció.....	9
II.1.4.1. Interiktális kardiovaszkuláris diszautonómia .....	9
II.1.4.2. Posztiktális kardiovaszkuláris diszautonómia .....	10
II.1.4.3. Iktális kardiovaszkuláris diszautonómia .....	13
II.2. Célkitűzések.....	18
II.3. Módszerek .....	19
II.3.1. Adatgyűjtés.....	19
II.3.2. Adatbázis felépítése és analízis .....	19
II.4. Eredmények .....	22
II.4.1. Esetbemutatók .....	22
II.4.2. Anamnézis és asystoliás rohamok az adatbázis alapján.....	24
II.4.3. Diagnosztikus vizsgálatok .....	24
II.4.4. Iktális asystolia latencia (IAL): de novo vs. „később fellépő” IA .....	27
II.4.5. IA időtartam .....	27
II.4.6. Terápia és kimenetel .....	28
II.5. Megbeszélés.....	30
II.5.1. A típusosnak véleményezett IA jellemzők újraértékelése.....	30
II.5.2. Iktális asystolia latencia (IAL) .....	31
II.5.2.1. De novo IA.....	32
II.5.2.2. „Később fellépő” IA .....	33
II.5.3. IA időtartam .....	34
II.5.4. IA SUDEP-pel való összefüggése .....	35

III. KOPONYATRAUMA OKOZTA HIPERAKUT ROHAMOK .....	36
III.1. Irodalmi áttekintés .....	36
III.1.1. Történeti kitekintés és általános megfontolások.....	36
III.1.2. Koponyatrauma okozta akut és késői rohamok.....	37
III.1.3. Koponyatrauma okozta hiperakut rohamok (KOHR).....	38
III.2. Célkitűzések .....	42
III.3. Módszerek .....	43
III.3.1. Adatgyűjtés .....	43
III.3.2. Videóanalízis.....	43
III.4. Eredmények.....	45
III.4.1. Sérülésre vonatkozó megfigyelések .....	45
III.4.2. A KOHR-ok általános klinikai jellegzetességei .....	46
III.4.3. Tónusos motoros jelenségek .....	49
III.4.3.1. Vívótartás pozíció (VTP).....	49
III.4.3.2. „Bear hug” pozíció (BHP) .....	49
III.4.3.3. Egyéb tónusos jelenségek.....	49
III.4.4. Klónusos motoros jelenségek és lateralizáció .....	50
III.4.5. Posztiktális szakasz és kimenetel .....	51
III.5. Megbeszélés .....	52
III.5.1. Rövid latenciával fellépő jelenségek .....	54
III.5.2. Hosszú latenciával fellépő jelenségek .....	55
IV. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA .....	58
IV.1. Iktális asystolia.....	58
IV.2. Koponyatrauma okozta hiperakut rohamok .....	59
V. FELHASZNÁLT IRODALOM.....	61
VI. PUBLIKÁCIÓS LISTA .....	71
VII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	75

## A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

---

AET: antiepileptikus terápia

AL: asystolia latencia

ATNR: aszimmetrikus tónusos nyaki reflex

BHP: „bear hug” pozíció

EEG: elektroencefalográfia

EKG: elektrokardiográfia

IA: iktális asystolia

IAL: iktális asystolia latencia

MIBG-SPECT: metaiodobenzylguanidine-single photon computed tomography

MORTEMUS: Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study

r: range (érték intervallum)

RZ: rohamindító zóna

s: secundum

STNR: szimmetrikus tónusos nyaki reflex

SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy

SZFV: szívfrekvencia variabilitás

TLE: temporalis lebeny epilepszia

VTP: vívótartás pozíció

## I. BEVEZETÉS

---

Az epilepszia diagnosztikájában használt módszerek tárháza igen széles és napjainkban is igen gyorsan fejlődik. A képalkotó illetve az elektroencefalográfiás technika fejlődésével az epilepszia sebészeti kivizsgálási lehetőségei folyamatosan bővülnek, s ennek eredményeképp egyre több, terápiarezisztens epilepsziában szenvedő beteg esetében nyílik lehetőség az epilepszia műtéti kezelésére. A páratlan technikai vívmányok ellenére azonban az epilepsziadiagnosztika során az iktális szemiológia, tehát a rohamok tünettanáinak vizsgálata a mai napig elengedhetetlen terület, annak fontossága vitathatatlannak bizonyul.

A roham során fellépő motoros, szenzoros és a vegetatív idegrendszert illetve a tudatot érintő tünetek tanulmányozása differenciáldiagnosztikai szempontból is fontos. A részletes auto- illetve heteroanamnézis felvétele, valamint a video-EEG (video-elektroencefalográfia) vizsgálat által lehetővé válik a pszichogén nem epilepsziás roham, syncope, aurával járó migrén illetve a parasomniák epilepsziás rohamtól való elkülönítése. Epilepsziás roham esetén a szemiológia vizsgálata sok esetben lehetővé teszi a roham illetve az epilepszia klasszifikációját, mely a mindennapi klinikai gyakorlatban terápiás konzekvenciával is bír.

Az epilepsziás roham során jelentkező tünetek sok esetben lokalizációs illetve lateralizációs értékkel bírhatnak, s így az epilepszia sebészeti kivizsgálás keretein belül végzett video-EEG monitorizálás során történő vizsgálatok a műtét szempontjából fontos információt adhat. Az agyi lézió lokalizációja illetve az iktális szemiológia közti összefüggéseket először John Hughlings Jackson tanulmányozta, aki a léziók lokalizációját autopsziás vizsgálatok segítségével határozta meg. Az agyi területek funkcióinak feltérképezésére irányuló legátfogóbb munkát Penfield és Jasper végezték: idegsebészeti műtétek során elvégzett különböző agyi területek elektromos stimulációjakor fellépő tüneteket jegyezték le. Jackson illetve Penfield és Jasper úttörő munkássága mutatott rá arra, hogy az iktális szemiológia

vizsgálata nem csupán klinikai, hanem tudományos szempontból is igen lényegesnek tartható. Az epilepsziás roham során egy adott terület elektromos hiperaktivitása lép fel, mely az adott régió fiziológiás funkcióját vagy annak gátlását eredményezi. Az iktális tünet sokszor „rámutathat” az adott funkciót ellátó agyterületre, ezáltal az epilepsziás rohamok tanulmányozása nem csupán a betegség, hanem a fiziológiás agyi működési rendszerek megismeréséhez is elvezethet. Munkám során is e kettőséget szem előtt tartva foglalkoztam két, igen ritka rohamszemiológiai kérdéssel.

Dolgozatom első fejezetében az epilepsziához társuló autonóm diszfunkciókat tekintem át, jelentős hangsúlyt fektetve a kardiovaszkuláris rendszer rendellenességeire, melyeket szoros összefüggésben említenek az epilepsziás eredetű hirtelen halállal (Sudden Unexpected Death in Epilepsy: SUDEP). Vizsgálatunk egy igen ritka autonóm tünetre, az iktális asystoliára irányult, célunk volt e jelenség karakterisztikájának leírása, a terápiás konzekvenciák elemzése illetve a SUDEP-pel való összefüggés vizsgálata.

A dolgozat második fejezetében szintén egy ritka jelenséggel, a koponyatrauma során fellépő hiperakut, a sérülést követően másodperceken belül fellépő rohamokkal foglalkozom. A rohamok eredete tudományos viták tárgyát képezi, azonban a jelenség természetéből fakadóan vizsgálatuk igen komoly nehézségekbe ütközik. A YouTube videómegosztó weboldalra feltöltött sportbalesetek során bekövetkező hiperakut rohamok összegyűjtésével lehetővé vált a jelenség átfogó szemiológiai jellemzése, mely során a patomechanizmus illetve a prognózis vonatkozásában is lényeges következtetések vonhatók le.

## II. EPILEPSZIÁS ROHAM SORÁN FELLÉPŐ VEGETATÍV ZAVAROK. IKTÁLIS ASYSTOLIA

---

### A fejezetet megalapozó tudományos közlemény:

**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      Impakt faktor: 5.067**

### II.1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

#### II.1.1. A központi autonóm szabályozás

A „központi autonóm hálózat” (central autonomic network), a vegetatív funkciók szabályozása révén a szervezet homeosztázisának fenntartásában döntő szerepet játszik. A folyamatos vegetatív szabályozást biztosító neuronális köröket a központi idegrendszeri struktúrák szoros, sűrű kapcsolati rendszere építi fel. A központi autonóm idegrendszer felépítésének jellegzetessége, hogy igen sok, különböző agyi terület alkotja, melyek finoman összehangolt működése biztosítja többek között a szív működés-, az emésztés- illetve a légzésfunkciók szabályozását. Ezen agyi régiók anatómiai elhelyezkedésük alapján 2 nagy csoportra oszthatók: a tentorium cerebellitől rostralisán (supratentorialis) illetve caudalisán (infratentorialis) található struktúrák.

A supratentorialisan elhelyezkedő corticalis területek, mint például az insula, a cingularis gyrus illetve a prefrontális cortex autonóm szabályozásban betöltött szerepe régóta ismert (Dütsch és Hilz, 2012). Az insuláris cortex intraoperatív direkt stimulációja során kardiális arrythmiák idézhetőek elő (Oppenheimer és mtsai, 1992). A prefrontális cortex stimulációja testhőmérsékletváltozást illetve az ingerléssel contralateralis testfél izzadását



eredményezi, bilaterális prefrontális léziók esetében pedig a kognitív és érzelmi zavarokon kívül jelentős autonóm diszfunkciók jelenhetnek meg (Verberne és Owens, 1998). A McLean által 1952-ben leírt, „visceralis agy”-nak is nevezett limbikus rendszer is központi szerepet játszik a vegetatív szabályozásban. (1) A cinguláris gyrus léziója vizelet- illetve széklettartási zavarhoz vezethet, a kéregterület intraoperatív stimulációja során pedig vérnyomás- és szívfrekvenciaváltozást írtak le (Nakano, 1998). (2) Az emóciókkal asszociált autonóm működést szabályozó központnak, az amygdala centrális magjának stimulációja révén vérnyomás, szívritmus és gasztrointesztinális szekréció és motilitásbeli változások válthatók ki (Verberne és Owens, 1998). (3) A hypothalamus igen jelentős autonóm központ, mely integrálja és kontrollálja a vegetatív működést (Dütsch és Hilz, 2012). (4) A hippocampusnak, az akut stresszreakcióval összefüggő autonóm válaszban betöltött szerepére pedig Scopinho és munkatársai mutattak rá 2013-ban megjelent tanulmányukban (Scopinho és mtsai, 2013). Ez az utóbb említett új eredmény is jelzi, hogy a központi idegrendszeri struktúrák autonóm szabályozásban betöltött szerepéről ismereteink még korántsem teljeseek, s a jövőben várhatóan tovább fognak még bővülni.

A supratentorialis központok által beidegzett és irányított infratentorialis területek az autonóm idegrendszer „végrehajtó” egységei. Itt található továbbá a nucleus tractus solitarius, mely a fő visceralis afferens jeleket befogadó agytörzsi mag. A mesencephalonban található periaqueductalis szürkeállomány felelős a stresszre adott „küzd vagy menekülj” („fight or flight”) válasz és az ezzel asszociált vegetatív jelenségek szabályozásáért. A hídban lévő parabrachialis és ventrolateralis régiók, illetve a ventrolateralis nyúltvelő fontos vazomotor és kardiorespiratorikus központokként működnek.

## II.1.2. Epilepszia és az autonóm idegrendszer – általános megfontolások

Az epilepsziás aktivitás három fő síkon befolyásolhatja a fiziológias autonóm szabályozást. Az epilepsziás roham alatt iktálisan, posztiktálisan és interiktálisan léphetnek fel vegetatív működésbeli zavarok.

A klinikai epileptológia egyik legnagyobb úttörője, Hughlings Jackson számos, epilepsziás roham alatt fellépő autonóm tünetről számolt be az 1875-ben megjelent összefoglaló tanulmányában: a rohamok alatt jelentkező megnövekedett nyáltermelésről, elsápadásról, hidegrázásról, fulladásérzéssel járó légzéskihagyásról, hányingerről. Az epilepsziás rohamok során megfigyelt autonóm jelenségekből kiindulva tétélezte fel Jackson a vegetatív funkciók corticalis reprezentációját (Jackson, 1875). Általánosságban elmondható, hogy az autonóm tünetek legtöbb esetben az epilepsziás roham részjelenségei, s azokon kívül megfigyelhetőek még egyéb motoros, szenzoros vagy a tudatot érintő tünetek is. Abban az esetben azonban, ha az epilepsziás roham klinikai képében a vegetatív tünetek dominálnak, autonóm rohamról beszélünk (Baumgartner és mtsai, 2001). Igen érdekes, a mindennapi klinikumban megfigyelhető jelenség, hogy míg felnőttek esetén az izolált epilepsziás autonóm tünetek extrém ritkák, gyermekeknél ezek viszonylag gyakrabban fordulnak elő (Fogarasi és mtsai, 2006). A klinikai gyakorlat szempontjából fontos megemlíteni, hogy az izolált vegetatív tünetek sokszor bonyolult differenciáldiagnosztikai kérdéseket vethetnek fel, így az epilepsziás rohamra jellemző típusos tünetek hiánya következtében sokszor csak később merül fel az epilepsziás kóreredet. Az autonóm jelenségek skálája igen széles, a különböző szervrendszerek érintettségéből fakadóan számos eltérő tünet mutatkozhat. Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb roham esetében szimpatikus tónusfokozódás figyelhető meg, tachycardiát, tachypnoet, megemelkedett vérnyomást, pupilladilatációt, diaphoresist és bőrkipirulást okozva (Devinsky, 2004).

Az interiktális autonóm működészavar főleg terápiarezisztens epilepsziában léphet fel, mely legfőképpen a kardiovaszkuláris autonóm beidegző rendszert érinti (Jansen és Lagae, 2010). A posztiktális diszautonómiát is főleg a kardiovaszkuláris rendszer diszfunkcióival hozzák kapcsolatba. E két terület kifejezett jelentőséggel bír, mivel az interiktális és posztiktális kardiovaszkuláris diszfunkciókkal vonják összefüggésbe a SUDEP-et (Baumgartner és mtsai, 2001). Az iktálisan fellépő kardiális diszfunkciók igen sokszínűek és sokszor rendkívül alarmírozó tüneteket eredményezhetnek, SUDEP-pel való kapcsolatuk szintén felmerült (Moseley és mtsai, 2013). A kórkép pontos patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, így ez a terület a mai napig igen intenzív kutatások tárgyát képezi. A többi szervrendszer autonóm működésével ellentétben a kardiovaszkuláris diszreguláció nemcsak iktálisan, hanem posztiktálisan és interiktálisan is megjelenhet és mivel a SUDEP patomechanizmusában fontos etiológiai tényezőnek feltételezik, igen lényeges területnek tartható. Ebből fakadóan a kardiovaszkuláris diszfunkciókat a többi iktális autonóm (respiratorikus, gastrointestinalis, cutaneus, pupillaris, genitális és urogenitalis) tünet ismertetése után, külön alfejezetben tárgyalom.

### **II.1.3. Epilepsziás eredetű autonóm idegrendszeri diszfunkciók**

A respiratorikus rendszert illetőleg leggyakrabban tachypnoe figyelhető meg, azonban különösen mesialis temporalis és frontális rohamoknál hyperventilatio is előfordulhat (Freeman és Schachter, 1995). Cianózissal járó apnoe általában generalizált tónusos-klónusos, generalizált tónusos illetve frontális rohamokban léphet fel. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos tünet az epilepsziás eredetű izolált apnoe, mely jellegzetesen a neonatális korban figyelhető meg (Watanabe és mtsai, 1982). Önálló tünetként fellépő nocturnalis akut laryngospasmus szintén gyermekkorban előforduló jelenség (Cohen és mtsai, 2000). Amygdala érintettségéből fakadó felső légúti szekréciófokozódás következtében megfigyelhető posztiktális köhögés temporalis rohamindító zónára (RZ) utal, míg a posztiktális orrtörlés lateralizációs

jelentőséggel is bír (a törlő mozdulatot végző kéz ipsilateralis a RZ oldalára) (Leutmezer és mtsai, 1998).

Az iktális gastrointestinalis tünetek közül leggyakoribb az epigastricus aura, mely a RZ temporalis lokalizációjára utal. Ritka, főleg gyermekkorban előforduló visceralis aura a kifejezett epigastricus fájdalomérzet, mely izoláltan lép fel és általában abdominalis epilepsziaként említi a szakirodalom (Livingston, 1958). Az iktális hányás ritka autonóm tünet, mely a nem domináns temporalis lebenyben elhelyezkedő RZ-ra utal (Devinsky és mtsai, 1995). A gyermekkorban fellépő, az autonóm tünetek által dominált Panayiotopoulos szindróma klinikai képének legjellemzőbb tünete az iktális hányás (Panayiotopoulos és mtsai, 2004; Fogarasi és mtsai, 2006). Az iktális köpés ritka, ám a nem domináns féltékére való lateralizációs értékkel bíró autonóm tünet (Ozkara és mtsai, 2000).

A bőrfelületen leggyakrabban kipirulás illetve diaphoresis figyelhető meg az epilepsziás rohamok során. Felnőttkorban gyakran önálló rohamtünetként jelenhet meg a piloerectio, mely legjellemzőbben magas grádusú astrocytomával illetve autoimmun encephalitisszel asszociált epilepsziás rohamok során figyelhető meg (Asha és mtsai, 2014).

A bilaterális mydriasis az epilepsziás rohamok alatt fokozódó szimpatikus tónus következtében gyakran megfigyelhető generalizált és parciális rohamokban egyaránt, míg a miosis igen ritka epilepsziás manifesztáció (Baumgartner és mtsai, 2001).

Generalizált tónusos-klónusos rohamok esetében a klónusos szakasz után megfigyelhető enuresis a sphincterizom ellazulása következtében történik, így ez a jelenség nem minősül autonóm háttérű tünetnek. A ritka előfordulást mutató iktális vizelet inger azonban lokalizációs jelleggel bír: temporális RZ-ra utalhat (Baumgartner és mtsai, 2000). A szexuális aurákat az erotikus gondolatokon és érzéseken kívül kísérheti a szexuális arousal,

mely viscerosensoros illetve vulvovaginalis szekretoros aktivitással társulhat (Baumgartner és mtsai, 2001).

#### **II.1.4. Epilepsziás eredetű kardiovaszkuláris diszreguláció**

##### **II.1.4.1. INTERIKTÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS DISZAUTONÓMIA**

Terápiarezisztens epilepsziák esetében ismert a kardiovaszkuláris rendszer zavara: a szimpatikus és paraszimpatikus tónus finom egyensúlya felborul, melyre a kóros ún. szívfrekvenciavariabilitás (SZFV) értékek mutatnak. A SZFV a szívfrekvencia fiziológias fluktuációja, s 3 fő frekvenciakomponens köré rendeződik: (1) a respirációs sinus arrhythmia, mely során az R-R intervallum belégzés közben rövidül, (2) a baroreceptor reflex, melynek aktivációja során a megnövekedett vérnyomás reflexes szívfrekvencia lassulást vált ki, (3) s végül a termoreguláció és humorális faktorok által kiváltott frekvenciaváltozások. Az SZFV beszűkülése, vagyis a fiziológias ingadozás frekvenciatartományának csökkenése megnövekedett szimpatikus és csökkent paraszimpatikus tónusra utal, mely megnöveli az akár fatális kimenetelű szívritmuszavar kialakulásának kockázatát. Myocardialis infarctus után, diabéteszes polineuropátiában, krónikus terápiarezisztens epilepszia esetén is – mind a felnőtt, mind a gyermek populációban - megfigyelhető, hogy a SZFV szignifikánsan beszűkül (Jansen, 2011). Tekintettel arra, hogy az interiktálisan megnövekedett szimpatikus tónus még nem kimutatható az epilepszia kezdetekor (Persson és mtsai, 2007) és szignifikánsan kifejezettebb terápiarezisztens epilepsziában (Mukherjee és mtsai, 2009), feltételezhető, hogy a repetitív, visszatérő rohamok idézik elő a szív autonóm beidegzésének diszfunkcióját (Jansen és Lagae, 2010; Tóth és mtsai, 2010). E jelenség krónikus, visszafordíthatatlan természetére mutattak rá Persson és munkatársai (2005, 2006), akik vizsgálatukban azt találták, hogy temporális lebeny epilepszia (TLE) sebészeti kezelése során a rohammentesség elérése ellenére, továbbra is fennállt a diszautonómia. Egy másik metodikát alkalmazva bizonyították Druschky és munkatársai (2001) a hosszú ideje fennálló TLE esetén megnövekedett szimpatikus túlsúlyt. A

SZFV analízis mellett, mely alapvetően egy funkcionális paraméter, a megváltozott struktúrára vonatkozólag is történtek vizsgálatok. A postganglionaris kardiális szimpatikus innervációt a metaiodobenzylguanidine-single photon computed tomography (MIBG-SPECT) módszer használatával kvantifikálták. A radiofarmakonnal jelölt MIBG molekula a noradrenalinnal való strukturális hasonlósága következtében alkalmas a szimpatikus innerváció mértékének vizsgálatára. 22 TLE beteget és 16 egészséges kontroll személyt vizsgálva azt találták, hogy az epilepsziás csoportban szignifikánsan kifejezettebb a szív működést szabályozó szimpatikus beidegzés (Druschky és mtsai, 2001). Az interiktálisan fennálló szimpatikus és paraszimpatikus innerváció egyensúlyának, a szimpatikus tónus irányába történő eltolódása tehát magában hordozza a fatális kimenetelű malignus kamrai arrhythmia kialakulásának valószínűségét. Bár a SUDEP bekövetkeztét a tudomány jelen állása szerint a posztiktálisan fellépő autonóm zavarral hozzák összefüggésbe, feltétlenül alarmizáló jelként kell értelmezni az interiktális diszautonómiát is. Mivel a SUDEP pontos patomechanizmusára vonatkozó ismereteink több aspektust tekintve is még hiányosnak bizonyulnak, e jelenség értelmezése a kóros szerep szempontjából mindenképpen megfontolás tárgyát kell, hogy képezze.

#### II.1.4.2. POSZTIKTÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS DISZAUTONÓMIA

A hozzávetőlegesen 7.5/1000 betegév incidenciát mutató SUDEP a viszonylagos ritka előfordulása ellenére is központi területét képezi az epileptológiai kutatásoknak: a legtöbb érintett beteg fiatal, akik esetében az epilepszián kívül egyéb komorbiditás nincs jelen és a páciensek potenciálisan sebészileg kezelhető epilepsziában szenvednek (Ryvlin és mtsai, 2013). Fő kóros szerepként a kardiorespiratorikus rendszer hirtelen kialakuló összeomlását nevezik meg, azonban ennek bekövetkeztéhez vezető patomechanisztikus kaszkádra vonatkozó, objektív vizsgálaton alapuló ismereteink sokáig hiányosnak bizonyultak. A legfontosabb kérdés a folyamatot elsődlegesen elindító faktorra irányult: egyes szerzők a primer

respiratorikus, míg mások a primer kardiális insufficiencia mellett érvelnek (Johnston és Smith, 2007; Langan, 2000).

A **Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study (MORTEMUS)** vizsgálat során multicentrikusan, 147 video-EEG monitorozó egységet bevonva lehetővé vált a SUDEP nagy mintán történő vizsgálata. Rendelkezésre álltak a video felvételek, az EEG illetve elektrokardiográfiás (EKG) regisztrátumok, melyek segítségével – egyedülálló módon - a jelenség relatíve nagy mintán történő, objektív analízisét végezték el<sup>1</sup> (Rylvin és mtsai, 2013). A vizsgálatba 16 SUDEP és 9 „majdnem-SUDEP” („near-SUDEP”) eset került beválogatásra. Az analízis során objektív igazolást nyertek a korábbi sporadikus megfigyelések, melyek szerint a SUDEP felnőttekben, éjszaka, generalizált tónusos-klónusos rohamot követően következnek be és az autopszia nem mutat ki halálokat.

A patomechanizmust tekintve a közvetlen posztiktális periódusban (1) tachypnoe és legtöbb esetben tachycardia lépett fel, melyet (2) generalizált EEG szuppresszió követett. Ezt, a posztiktális szakasz első 3 percén belül bekövetkező (3) kardiorespiratorikus diszfunkció követte, parallel fellépő bradycardiával és apnoes periódusokkal. Ez után 2 különböző mintázat volt azonosítható: (4a) a betegek 33%-ában terminális asystolia lépett fel, melyet minden esetben terminális apnoe előzött meg; (4b) az esetek 67%-ában ettől eltérően a kardiorespiratorikus diszfunkció spontán rendeződött, mely után azonban a légzési funkciók progresszív csökkenése, végül terminális apnoe és ezt követő terminális asystolia volt megfigyelhető (2.5-10.8 perc után posztiktálisan). A patomechanizmus szempontjából igen lényeges kérdés, hogy a folyamatot elindító kezdeti diszfunkció respiratorikus vagy

---

<sup>1</sup> A vizsgálat során a szerzők a definitív SUDEP illetve a „near SUDEP” jelenséget különböztették meg. A definitív SUDEP hirtelen, váratlan, észlelt vagy nem észlelt, nem traumás, nem fulladásos eredetű, lezajlott rohamra utaló vagy nem utaló körülmények közötti halálozás olyan epilepsziás betegek esetében, kiknél dokumentált status epilepticus nem szerepelt az anamnézisben és kiknél az autopsziás vizsgálat nem mutatott ki egyértelmű halálokat.

A „near SUDEP” esetén a fent említett körülmények között bekövetkező kardiorespiratorikus arrest, ahol a resuscitációt követően a beteg több, mint 1 óráig életben maradt.

kardiológiai eredetű-e. A szerzők a légzési eredetet valószínűsítik. Érveiket azokra, az irodalomban közölt adatokra alapozzák, melyek rámutattak arra, hogy a posztiktális EEG szuppresszió a roham alatt fellépő hypoxaemia következménye (Ryvlin és mtsai, 2013; Seyal és mtsai, 2012; Seyal és mtsai, 2013; Tao és mtsai, 2013). A generalizált rohamok és kifejezetten a status epilepticus következményeként fellépő posztiktális neurogén pulmonalis ödéma jelenségét korábban szintén kapcsolatba hozták a SUDEP-pel (Johnston és mtsai, 1996). Ezt a megfigyelést a MORTEMUS vizsgálat szintén alátámasztotta: a 16 SUDEP-ben elhunyt beteg közül 8 esetben történt autopsziás vizsgálat, mely során 3 esetben igazolódott enyhe pulmonalis ödéma (Ryvlin és mtsai, 2013).

Bár a MORTEMUS vizsgálat egyedülálló lehetőséget biztosított a rohamot követően fellépő SUDEP tanulmányozására, fontos megemlíteni, hogy a legtöbb SUDEP ilyen formán nem megfigyelt jelenség, a környezet nem veszi észre a kardiorespiratorikus arrest bekövetkeztét. Ez felveti a rohamoktól függetlenül fellépő SUDEP lehetőségét. E hipotézist erősíti a Tóth és munkatársai (2010) által végzett vizsgálat, mely során SZFV analízist alkalmazva tanulmányozták a korai-posztiktális (<15 perccel a rohamot követően) és a késői-posztiktális (5-6 órával a rohamot követően) szakaszokat. Eredményeik rámutattak arra, hogy a SZFV nemcsak a korai-posztiktális, hanem a késői-posztiktális szakaszban is beszűkült marad, mely órákkal a roham után is fennálló diszautonómiára utal. A szerzők felvetették a SUDEP két eltérő patomechanizmusának valószínűségét. Hipotézisük értelmében a korai posztiktális szakaszban egy primer respiratorikus diszfunkció indítja be a kardiorespiratorikus arrest kaszkádot, melyre bizonyítékként szolgálnak a MORTEMUS vizsgálat eredményei. Az órákkal a roham után bekövetkező – rendszerint a környezet által nem észlelt – halálózást pedig elsődlegesen kardiális eredetűnek feltételezik (Tóth és mtsai, 2010).



### II.1.4.3. IKTÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS DISZAUTONÓMIA

#### *Iktális tachycardia*

A sinus tachycardia (>100 ütés/perc) a leggyakrabban megfigyelhető iktális szívritmuszavar. Incidenciáját tekintve 67%, 84% illetve 99%-os gyakoriságot írtak le (Blumhardt és mtsai, 1986; Chen és mtsai, 2014; Opherk és mtsai, 2002). Előfordulását, illetve a maximális szívfrekvencia mértékét vizsgálva, Opherk és munkatársai (2002) a generalizált (primer illetve szekunder) rohamokat, férfi nemet, illetve az alvásban fellépő rohamokat nevezték meg hajlamosító tényezőknek. A 25 évnél idősebb életkor predispozíciós faktorként volt azonosítható. Fokális indulású rohamok esetén a jobb és bal oldali illetve a temporalis és extratemporalis fókuszú rohamok között nem mutatkozott különbség. Eredményeiket megerősítette a Chen és munkatársai (2014) által végzett vizsgálat, azonban a fókusz lateralizációjára vonatkozólag a jobb oldali indulású rohamok bizonyultak hajlamosító tényezőnek. Ez az eredmény alátámasztja a (dolgozatban később is tárgyalásra kerülő), sokat vitatott kardiális autonóm beidegzés corticalis lateralizációjára vonatkozó hipotézist, mely értelmében a jobb félteke a szimpatikus, a bal félteke pedig a paraszimpatikus beidegzésért felelős (Baumgartner és mtsai, 2001). Az életkorra vonatkozólag Opherk és munkatársaihoz (2002) hasonló összefüggést írtak le. A szerzők rámutattak arra, hogy az iktális tachycardia életkorfüggő eloszlást mutat, annak előfordulása és mértéke az életkor előrehaladtával nő (Bergen DC, 2005; Chen és mtsai, 2014; Opherk és mtsai, 2002). A szívritmusemelkedés okának és az esetleges tünetképző zóna lokalizációjának vonatkozásában fontos megemlíteni a preiktális tachycardia jelenséget, mely során a tachycardia 10-18 másodperccel a skalp EEG-n észlelhető aktivitás, illetve a klinikai tünetek előtt jelenik meg. Ez arra enged következtetni, hogy a szívfrekvencia megemelkedése nem a roham klinikai (főleg motoros) tüneteinek következménye, hanem a mélyagyi struktúrák (amygdala, hippocampus, insula) epilepsziás aktivitásával állhat összefüggésben (Baumgartner és mtsai, 2001; Scherthaner és mtsai, 1999).

A sinuscsomón kívül a kóros automáciával rendelkező szívizomszövet működészavara is vezethet frekvencianövekedéshez, iktális pitvari fluttert, pitvafibrillációt, paroxysmalis supraventrikuláris tachycardiát illetve ventrikuláris extrasystolet okozva. Ezen felül, potenciálisan veszélyes ST-depressziót illetve T hullám inverziót is leírtak (Blumhardt és mtsai, 1986; Chen és mtsai, 2014). E ritmuszavarokat illetve kóros EKG eltéréseket a szerzők a roham során fellépő akut hyperadrenerg állapotnak tulajdonították. Az egyes vizsgálatok eredményei azonban nem egyértelműek, Keilson és munkatársai (1987) nem észleltek az epilepsziás roham során fellépő, potenciálisan fatális szív működési zavarokat.

### *Iktális bradycardia*

Az iktális bradyarrhythmiák vagy a sinuscsomó, vagy pedig a sinus ingerület kamrákhoz történő levezetéséért felelős kötegek rendellenes működésének a következménye, mely utóbbi igen ritkán lép fel. Az iktális szívritmuszavarokat nagy betegmintán vizsgáló tanulmányok közül egyedül Opherk és munkatársai regisztráltak ingerületvezetési blokkot, 41 beteg közül 1 esetben. A szakirodalomban is csupán sporadikus esetek kerültek közlésre (Allana és mtsai, 2014; Opherk és mtsai, 2002; van der Lende és mtsai, 2015). A roham során fellépő fokozott paraszimpatikus tónus által kiváltott sinuscsomó diszfunkció bradycardiában vagy súlyosabb esetben asystoliában nyilvánulhat meg. Az iktális bradycardia epilepsziás populációban mért prevalenciája 0.24-5.5%, előfordulásában a gyermek illetve a felnőtt populáció között nem mutatkozik különbség (Blumhardt és mtsai, 1986; Moseley és mtsai, 2010; Scherthaner és mtsai, 1999).

### *Iktális asystolia (IA)*

Általánosságban elmondható, hogy míg a roham alatt fellépő bradycardia leggyakrabban aszimptomatikus, addig az IA gyakran jár syncopeszerű tünetekkel: atónia, korai myoclonusos rángások, megfeszülés, majd a visszatérő szívfrekvencia által rendeződő

agyi vérellátás következtében myoclonusok jelenhetnek meg. A Nguyen-Michel és munkatársai (2014) által végzett vizsgálatban, - míg a bradycardiával kísért rohamok esetén klinikai tünetek egy esetben sem voltak megfigyelhetők -, addig az IA 80%-ban bizonyult tünetképzőnek és a tünetek megjelenése erős összefüggést mutatott az asystolia hosszával. Az esetek kisebb hányadában, ahol ez az összefüggés nem mutatkozik, feltehetőleg az agyi hypoxiával szembeni eltérő egyéni érzékenység állhat a háttérben. Az atóniás szakaszban fellépő fokozott sérülésveszély, illetve a sok esetben ijesztően hosszúra nyúló szívmegállás esetleges káros hatása miatt az iktális asystolia fontos részét képezi az epileptológiai kutatásoknak.

Russel 1906-ban megjelent közleményében számol be először egy beteg esetéről, akinél az epilepsziás roham során a pulzus eltűnése volt regisztrálható. Epilepsziás populációban az IA 0.22-0.4%-os prevalenciát mutat a video-EEG monitorizáláson áteső betegek körében, habár a jelenség aluldiagnosztizáltságának lehetősége is felmerül: implantálható loop recorder segítségével Rugg-Gunn és munkatársai (2004) a terápiareszisztens epilepsziával gondozott betegek 16%-ában regisztráltak epilepsziás roham közben fellépő asystoliát. Hampel és munkatársai (2017) mutattak rá arra, hogy a video-EEG monitorizálás során regisztrált 1-2 roham nem elegendő az IA kizárására. A szakirodalomban fellelhető számos esetközlés illetve kisebb esetszámú vizsgálatok az IA-ra vonatkozólag sokszor ellentmondásosnak bizonyulnak. Az IA-val járó rohamokat illetően általánosságban típusosnak véleményezett jellemzők a következők: *fokális, bal féltekei, temporalis rohamok, melyek hosszú ideje fennálló, terápiareszisztens epilepszia talaján lépnek fel* (Ghearing és mtsai, 2007; Rocamora és mtsai, 2003; Rossetti és mtsai, 2005; Schuele és mtsai, 2007; Strzelczyk és mtsai, 2011; van der Lende és mtsai, 2015). A lateralizációra, lokalizációra, az epilepszia fennállására és terápiareszisztenciára vonatkozó állítások azonban egyre inkább megkérdőjeleződni látszódnak.

A bal féltekei lateralizációt a szakirodalomban fellelhető számos, az IA esetén bal féltekei RZ-t leíró esetbeszámoló, illetve a kardiális autonóm beidegzés corticalis

lateralizációjára vonatkozó megfigyelések támasztják alá, utóbbi értelmében a jobb félteke a szimpatikus, a bal félteke pedig a paraszimpatikus beidegzésért felelős. Az elméletet Oppenheimer és munkatársai alapozták meg egy 1992-ben végzett vizsgálatukkal, mely során epilepsziás betegekben a bal oldali insularis cortex stimulációja során bradycardiát, a jobb oldali esetén pedig tachycardiát idéztek elő (Oppenheimer és mtsai, 1992). Ezt az elméletet támasztotta alá egy másik vizsgálat is, mely során jobb oldali unilaterális elektrokonvulzív terápia alkalmazása során szignifikánsan nagyobb szívfrekvencianövekedés volt kiváltható, mint bal oldali kezelést alkalmazva (Swartz és mtsai, 1994). A carotis artériába juttatott amobarbitállal előidézett szelektív féltekei inaktiváció során a bal oldali esetén szívfrekvencianövekedés, míg a jobb oldali inaktiváció esetén ennek csökkenése volt regisztrálható (Zamrini és mtsai, 1990). A bal oldali cingularis kéreg szerepét vetették fel továbbá Leung és munkatársai (2007), akik vizsgálatuk során epilepsziás betegen végeztek bal cingulum stimulációt, mely 3 secundumon belül fellépő asystoliát váltott ki. Az irodalomban közölt, bal oldali rohamindulási zónát leíró esetek közül kiemelendő egy invazív EEG vizsgálaton átesett beteg esete, kinél a monitorozás során regisztrált 7 roham közül mindegyik asystoliával járt és bal oldali hippocampalis eredetet mutatott (Rossetti és mtsai, 2005). Ezzel ellentétben azonban, számos kazuisztikus közlésben az IA-t kiváltó rohamok jobb oldali indulásáról számolnak be (Chu és mtsai, 2014; Nguyen-Michel és mtsai, 2014; Rocamora és mtsai, 2003), melyek közül több esetben a jobb oldali RZ-t a posztoperatív Engel Ia kimenetel is igazolta (Manitius-Robeck és mtsai, 1998; Strzelczyk és mtsai, 2011).

Van der Lende és munkatársai (2015) mutattak rá arra, hogy IA esetén az epilepsziás fókusz leggyakrabban temporalis, azonban több esetben számoltak be extratemporalis (főleg frontális) RZ-ről is. Érdekes gyermekneurológiai vonatkozás, hogy iktális bradycardiát túlnyomó többségben extratemporalis indulású rohamok váltanak ki (Moseley, 2010; Pavlova, 2013).

Az IA-t kiváltó rohamokat és az epilepszia betegségét illetően megkérdőjeleződni látszik az a megállapítás, mely szerint a szívmegeállás kizárólag a hosszú ideje fennálló, terápia-refrakter epilepsziás rohamok esetében jelenhet meg. Több esettanulmány is arra hívja fel a figyelmet, hogy az IA akár az epilepszia betegség első manifesztációja is lehet. Nehéz differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet továbbá, ha az *autonóm tünet* és nem az egyéb, epilepsziára utaló jelek dominálják a klinikai képet; e jelenség ritkasága következtében akár 2 évet is késhet a helyes diagnózis felállítása ezekben az esetekben (Giovannini és Meletti, 2014).

Az IA-t érintő talán legfontosabb kérdés a jelenség „természetére” irányul: benignus vagy malignus jelenséggé értékeljük? A SUDEP-pel való ok-okozati kapcsolatát tekintve eltérőek a vélemények; egyes szerzők a rohammal összefüggő kardiális eredetű halálozás egyik fő okaként említik, míg mások úgy érvelnek, hogy az IA bár ijesztő, ám alapvetően jóindulatú, sőt, az asystolia következtében fellépő agyi hypoxia által saját magát termináló jelenség (Benditt és mtsai, 2015; Winesett és mtsai, 2009).

## II.2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célunk az igen ritka előfordulást mutató IA nagy betegmintán történő vizsgálata volt. *Saját eseteinket illetve a szakirodalomban közölt kazuisztikákat összegyűjtve és statisztikailag elemezve a nagy esetszám kialakítása lehetővé tette az iktális asystolia jelenségének átfogó vizsgálatát:*

- (1) Célunk volt az IA lateralizációs és lokalizációs értékének meghatározása, mely az epilepszia sebészeti kivizsgálás során fontos információt szolgáltat a rohamindító zóna elhelyezkedésére vonatkozóan.
- (2) Az IA-val járó rohamok előfordulását az epilepszia fennállásának időtartama tükrében vizsgáltuk. Választ szerettünk volna kapni arra, hogy az anamnesztikus adatokat illetve az epilepsziás rohamokat tekintve van-e különbség azon betegek között, akiknél az IA az epilepszia indulásakor, és akiknél már egy hosszú ideje fennálló betegség során jelentkezett.
- (3) Célunk volt az IA SUDEP-pel való kapcsolatának - a szakirodalom által ellentmondásos összefüggésének- elemzése, valamint a lehetséges terápiás vonatkozások vizsgálata is.

## **II.3. MÓDSZEREK**

### **II.3.1. Adatgyűjtés**

Az PTE KK Neurológiai Klinikán illetve a Bethesda Gyermekkorházban 2006 és 2016 közötti video-EEG monitorizáláson áteső betegek eseteit tekintettük át. Azok a betegek kerültek beválogatásra, akiknél dokumentált IA szerepelt az anamnézisben, mely regisztrációja egyidejű video-EEG illetve EKG monitorizálás során történt. Az adatgyűjtést kiterjesztettük az IA-t tárgyaló esetekre vonatkozó szakirodalom szisztematikus áttekintésére is. A PubMed illetve a Scopus adatbázisokban 1983 és 2016 májusa között publikált, angol és német nyelvű kazuisztikákat, esettanulmányokat, összefoglaló tanulmányokat (review) illetve absztraktokat kerestünk az alábbi keresési szavak segítségével: „asystolia” és „ictal”, „seizure”, „convulsion” és „epilepsy”. A közlemények irodalomjegyzékei is áttekintésre kerültek további esetek fellelése céljából. Az asystolia definíciójaként a szív minimum 3 másodperc hosszan fennálló elektromos aktivitáshiányát tekintettük (Lanz és mtsai, 2011; Schuele és mtsai, 2007).

### **II.3.2. Adatbázis felépítése és analízis**

Az adatok összegyűjtése során a szakirodalomban több alkalommal is közölt esetek csak egyszer kerültek rögzítésre az adatbázisban: a duplikátumok kiszűrésre kerültek. A beválogatásra került betegek esetében az alábbi változókra vonatkozóan kerestünk információt. (1) Az anamnesztikus adatokat tekintve az alábbiakat rögzítettük: 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, epilepszia rizikófaktorok, epilepszia a családi anamnézisben, kardiológiai komorbiditás, terápiás válasz és a gyógyszerelésre vonatkozó adatok. (2) Az epilepszia vonatkozásában a RZ 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) került elemzésre. (3) A diagnosztikát tekintve az interiktális és iktális EEG, a képalkotó vizsgálatok eredményeire illetve az etiológiára (képalkotó vagy hisztológiai adatokra alapozva) vonatkozó információkat gyűjtöttük össze. (4) A terápia vonatkozásában az antiepileptikus terápia (AET), a pacemaker implantáció, az epilepszia sebészet és ezek kimenetelei kerültek rögzítésre. Az epilepszia esetében észlelt gyógyszerrezisztenciát a Task Force of the International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Therapeutic Strategies bizottság 2010-es konszenzusának megfelelően állapítottuk meg (Kwan és mtsai, 2010).

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 lokalizációra és lateralizációra vonatkozó legmagasabb evidencia tekintetében: „0”- nem volt megemlíttet a diagnosztikus módszer; „1”- interiktális EEG; „2”- iktális skalp EEG; „3”- megfelelő képalkotó vizsgálat (Manford és mtsai, 1996); „4”- intracerebrális EEG illetve epilepszia sebészet Engel I kimenetellel.

Vizsgálatunk során komparatív analízis is történt. 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. Kardiológiai elektrofiziológiai megfontolásokból a cutoff érték irodalmi adatok alapján 30 másodpercnél lett megállapítva: amennyiben a vagus által indukált asystolia a 30 s-ot meghaladta, „nagyon prolongált” vagy „malignus” asystoliáról beszélünk (Carvalho és mtsai, 2015; Islamoglu és mtsai, 2011). Vizsgálni kívántuk a „malignus” IA és a rohamkarakterisztika összefüggéseit.



A statisztikai analízis során kétoldali binomiális, Mann-Whitney, chí-négyzet, Fisher exact próbákat és Spearman korrelációt alkalmaztunk. Az adatokat az IBM SPSS Statistics 22 programmal végeztük. A szignifikancia szintet a  $p < 0.05$  értékben állapítottuk meg.

## **II.4. EREDMÉNYEK**

A keresés során a PTE KK Neurológiai Klinikáról 1, a Bethesda Gyemekkórházból szintén 1, video-EEG monitorizáláson átesett beteg került beválogatásra. A szakirodalom szisztematikus áttekintése eredményeképp 152 publikáció került azonosításra, melyekből 71 közölt a beválogatási kritériumoknak megfelelő IA esetet. Az irodalomban fellelhető közleményekből 156 eset került beválogatásra, melyből egyet munkacsoportunk kazuisztikaként már korábban publikált (Siegler és mtsai, 2016), így összesen 157 esetet dolgoztunk fel.

### **II.4.1. Esetbemutatók**

#### **I. BETEG (PTE KK NEUROLÓGIAI KLINIKA)**

A 36 éves nőbeteg komplikáció nélküli terhességből, időre született. Családi és perinatális anamnézise negatív, pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Központi idegrendszeri gyulladása, lázgörcse, súlyos fejtraumája nem volt. Kardiológiai betegsége nem volt ismert. 9 éves korában kezdődtek epilepsziás rohamai, melyek során pár másodpercre elbambult, cselekvésben megakadt, nem válaszolt, oroalimentáris és geszturális automatizmusok jelentek meg. Rosszullétei pszichomotoros rohamoknak voltak véleményezhetők. 16 éves korában jelentkezett először generalizált tónusos-klónusos rohama, mely azóta nem ismétlődött. Teljes rohammentesség antiepileptikus kezelés (zonisamid, levetiracetam, lacosamid) mellett sem volt elérhető.

31 éves korában új típusú rosszulléte jelentkezett, melyek során kollabált, mindkét karját könyökben flektálta, ökölbe szorította kezeit, elsápadt. A tüneteket enuresis, encopresis, nyelvharapás nem kísérte. Posztiktális zavartság nem volt megfigyelhető. Kardiológiai betegsége nem volt ismert. Gyógyszerredukció mellett végzett video-EEG vizsgálat egy rohamot rögzített. A rosszullét éber állapotban jelentkezett, melyet előre jelezni nem tudott.

Ágyban félig ülő helyzetben feje oldalra lebillent, kezdetben tónustalannak tűnt, majd karjai könyökben flektált helyzetben megfeszültek; a rosszullét végén 1-2 irreguláris megrándulás volt megfigyelhető. A roham alatt regisztrált EEG bal féltekei, temporalis maximumú delta aktivitást mutatott. A klinikai képet megelőzően 16-18 secundos időintervallumban bradycardia, majd közvetlenül a rosszullét előtt 8 secundos asystoliás periódus volt regisztrálható. A rövid ideig tartó tudatzavar megszűnte után éber, orientált állapot volt megfigyelhető. Epilepszia protokoll szerint végzett MRI vizsgálat bal temporobasalis corticalis dyslasiat igazolt.

Az asystoliával járó rohamok atóniás szakaszában fennálló sérülésveszély miatt pacemaker beültetésre került sor, mely után a collapussal járó rosszullétek nem jelentkeztek. Mivel azonban a komplex parciális rohamok az AET ellenére sem mutattak érdemi redukción, műtéti kezelésre került sor, mely során a bal temporalis lebeny elülső harmada illetve a mediobasalis struktúrák kerültek eltávolításra. A műtét utáni elmúlt 5 évben a beteg levetiracetam terápia mellett rohammentes.

## II. BETEG (BETHESDA GYERMEKKÓRHÁZ)

A 18 éves nőbeteg komplikáció nélküli terhességből, időre született. A 2. életről pneumóniája zajlott, mely 1 hónapos kórházi kezelést igényelt. Családi anamnézise negatív, pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Központi idegrendszeri gyulladása, lázgörcse, súlyos fejtraumája nem volt. Kardiológiai betegsége nem volt ismert. 14 éves korában jelentkezett első generalizált tónusos-klónusos rosszulléte, melyet követő, éber állapotban végzett EEG vizsgálata eltérést nem mutatott, az MRI vizsgálat is negatívnak bizonyult. A rohamot pszichogén nem epilepsziás rohamnak vélelmezték. Nyolc hónap múlva, alvásból induló generalizált tónusos-klónusos roham jelentkezett. Mivel az EEG-n epilepsziára típusos

potenciálok voltak azonosíthatók, karbamazepin, majd ennek sikertelensége után oxkarbazepin kezelés indult, mely nem eredményezett érdemi rohamredukciót.

Differenciáldiagnosztikai célból végzett video-EEG vizsgálata során ép háttértevékenység mellett szabálytalan generalizált interiktális epileptiform jelek voltak azonosíthatók. A vizsgálat alatt 1 roham került rögzítésre, mely során a beteg a fejét fogta, az addig folytatott tevékenységét félbe hagyva, 2 perc elteltével arról számolt be, hogy rohama zajlik, majd atónia volt észlelhető. Az iktális EEG bal oldali, centrotemporalis maximumú rohammintát mutatott, mely végül mindkét féltekét bevonta. A 3 percig tartó rohammal egyidejűleg rögzített EKG-n a roham vége előtt 30 másodperccel bradycardia, majd 10 secundumos asystolia lépett fel. Levetiracetam terápia indult, mely tartós rohammentességet eredményezett, így pacemaker készülék nem került beültetésre.

#### **II.4.2. Anamnézis és asystoliás rohamok az adatbázis alapján**

Az anamnézisre és az asystoliás rohamokra vonatkozó adatokat az 1. táblázat szemlélteti. Mind a RZ, mind pedig az asystolia felléptekor fennálló epilepsziás aktivitás döntően bal oldali elhelyezkedést mutatott (2. táblázat). A RZ lokalizációját tekintve 80-82%-ban temporalis, 6-10%-ban frontális, 3-5%-ban insuláris, valamint 3-11%-ban egyéb elhelyezkedésű fókusz mutatkozott, annak függvényében, hogy milyen magas volt a lokalizációra vonatkozó evidencia szint (2. táblázat). Az insuláris cortex eredet meghatározásánál egy esetben történt intracranialis EEG regisztráció. Az asystolia megjelenésekor fennálló epilepsziás EEG aktivitás túlnyomórészt (81%-ban) szintén temporalis lokalizációt mutatott (2. táblázat).

#### **II.4.3. Diagnosztikus vizsgálatok**

Az interiktális EEG 75%-ban mutatott patológiás eltérést. Az iktális EEG-n 57%-ban fokálisan induló generalizált aktivitás volt regisztrálható, míg 43% esetén az aktivitás a roham

során végig fokális maradt. A képkeltő vizsgálat eredménye a betegek 55%-ában bizonyult kórosnak. A képkeltő illetve (ahol elérhető volt) szövettani patológiai diagnózisokat a 3. táblázat szemlélteti.

## 1. táblázat

<b>ANAMNESZTIKUS ADATOK</b>		
<b>Vizsgált változó</b>	<b>Eredmény</b>	<b>N</b>
Életkor az epilepszia induláskor	28±20* (r: 0-78) (M: 24.5)	116
Életkor az IA fellépésekor	41±18* (r: 0-80) (M: 41)	118
IA latencia (év)	14±14* (r: 0-57) (M: 9)	118
IAL szerinti besorolás	73% későn fellépő, 27% újonnan fellépő	157
Nem	51% férfi, 49% nő	144
Epilepszia rizikófaktorok	58% volt, 42% nem volt	33
Lázgörcs	6% volt, 94% nem volt	18
Pozitív családi anamnézis (epilepsziára)	17% igen, 83% nem	12
Kardiológiai komorbiditás	15% volt, 85% nem volt	103
Rutin EKG	83% negatív, 17% pozitív	82
Kardiológiai invazív elektrofiziológiai vizsgálaton észlelt eltérés	62% volt, 38% nem volt	21
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
<b>IKTÁLIS ASYSTOLIÁVAL JÁRÓ ROHAMOK JELLEMZŐI</b>		
<b>Vizsgált változó</b>	<b>Eredmény</b>	<b>N</b>
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; EKG: elektrokardiográf; IA: iktális asystolia; IAL: iktális asystolia latencia; M: medián; N: azon esetek száma, ahol az adott változóra vonatkozó információ elérhető volt; Na: nátrium; r: range; s: secundum; SZGTKR: szekunder generalizált tónusos-klónusos roham; \*: átlag és standard deviáció

## 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

PATOLÓGIA	Százalék	N
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

N: esetszám; NMDA: N-methyl-D-aspartate

#### II.4.4. 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 között különbséget mutató változókat a 4. táblázat szemlélteti. A később fellépő csoportban az IAL  $18 \pm 13$  év volt (range: 1-57 év), illetve szignifikánsan hosszabbnak mutatkozott nők esetében ( $p=0.038$ ).

#### 4. táblázat

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

AET: antiepileptikus terápia; EEG: elektroencefalográf; IA: iktális asystolia; N: azon esetek száma, ahol az adott változóra vonatkozó információ elérhető volt; NMDA: N-methyl-D-aspartate; r: range

#### II.4.5. IA időtartam

A betegek 90%-a esetén volt regisztrálható  $\leq 30$  s hosszú IA, míg 10% „malignus”-nak bizonyult ( $>30$  s); ezen betegeknél a szív megállás átlagosan  $49 \pm 18$  s (r: 31-96 s) volt. A

szekunder generalizálódó tónusos-klónusos rohamok szignifikánsan gyakrabban jártak „malignus” asystoliával ( $p=0.003$ ). Összefüggés lehet továbbá az asystolia időtartama és a RZ lokalizációja között: a  $\leq 30$  s hosszú szívmegeállás tendenciózusan inkább temporalis, míg  $>30$  s pedig extratemporalis rohamokban mutatott, habár ez az összefüggés nem érte el a meghatározott szignifikancia szintet ( $p=0.074$ ). A kardiológiai komorbiditás nem hajlamosított „malignus” IA-ra ( $p=0.621$ ).

A 30 s-os csoportbontástól függetlenül a terápiareszisztens epilepsziában jelentkező IA rövidebbnek bizonyult, mint a terápiareszponzív esetekben fellépő ( $18\pm 16$  s vs.  $20\pm 11$  s;  $p=0.032$ ). Nem mutatkozott összefüggés az IA időtartama és IAL által meghatározott de novo és „később fellépő” IA betegcsoportok, valamint a Na-csatorna blokkoló kezelés között.

#### **II.4.6. Terápia és kimenetel**

84 esetben állt rendelkezésre az IA diagnózisának felállítását követő AET-ra vonatkozó információ, mely esetekben a betegek 100%-a kapott antiepileptikumot. A leggyakrabban alkalmazott szerek a levetiracetam (35%), karbamazepin (32%), lamotrigin (23%) és valproát (18%) voltak.

24 beteg részesült kizárólag AET-ban, 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 pacemaker implantációra vonatkozó adatok 138 esetben voltak elérhetőek: a betegek 68%-ánál történt meg a beültetés. A „később fellépő IA” esetén abban az esetben, ha 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.

## **II.5. MEGBESZÉLÉS**

Az IA eseteket szisztematikus áttekintés keretein belül vizsgálva lehetőségünk nyílt e jelenség eddigi legnagyobb betegmintán történő vizsgálatára. Több mint 150 beteg adatait összegyűjtve lehetővé vált az IA-ra vonatkozó, típusosnak gondolt jellemzők újraértékelése, illetve egy részletes, áttekintő kép alkotása az IA heterogén természetét illetően. Vizsgálatunkban nem kerültek beválogatásra az iktális bradycardiával diagnosztizált betegek, mivel itt sokkal jellemzőbb az aszimptomatikus megjelenés; szemben a szívmegállással, mely során egy rövidebb (3-4 s) asystoliás periódus is akár már konvulzív syncopeszerű képpel jelentkezhet (Manitius-Robeck és mtsai, 1998; Nguyen-Michel és mtsai, 2014; Tinuper és mtsai, 2001).

### **II.5.1. A típusosnak véleményezett IA jellemzők újraértékelése**

Az IA-t kiváltó rohamokat illetően általánosságban típusosnak véleményezett jellemzők a (1) fokális, (2) bal féltekei, (3) temporalis lebeny rohamok, melyek egy (4) hosszú ideje fennálló, (5) terápiarezisztens epilepszia során jelentkeznek (Ghearing és mtsai, 2007; Rocamora és mtsai, 2003; Rossetti és mtsai, 2005; Schuele és mtsai, 2007; Strzelczyk és mtsai, 2011; van der Lende és mtsai, 2015).

E vonatkozásokban vizsgálatunk a következő eredményeket mutatta. (1) Sikertelenül megerősíteni az IA-val járó rohamok és epilepszia fokalitását: mindegyik beteg fokális epilepsziában szenvedett. Az esetek túlnyomó többségében fokális rohamok során lépett fel az IA, azonban a betegek kis hányadában a szívmegállás már a roham szekunder generalizációja után következett be. (2) Eredményeink megerősítették a szív autonóm beidegzésére vonatkozó corticalis lateralizációs megfigyeléseket: a RZ szignifikánsan gyakrabban mutatott bal oldali előfordulást. Az asystoliát kiváltó epilepsziás aktivitás oldalisága azonban ettől eltérőnek bizonyult: amennyiben a szívmegállás pillanatában az aktivitás unilaterális volt, igen erős bal

oldali túlsúly mutatkozott; azonban sok esetben ilyenkor már mindkét féltekét bevonó bilaterális aktivitás volt regisztrálható. (3) A RZ lokalizációját tekintve korábban temporalis dominanciát írtak le (Koukam és mtsai, 2009; Strzelczyk és mtsai, 2011), mely megfigyelést a mi eredményeink is megerősítették, továbbá az EEG aktivitást az IA fellépésének pillanatában vizsgálva szintén temporalis hangsúly mutatkozott. Fontos azonban megemlíteni, hogy mind a RZ, mind pedig az asystolia felléptekor megfigyelhető EEG aktivitás az esetek kis százalékában extratemporalis (leggyakrabban frontális) lokalizációt mutatott. Valószínűsíthető, hogy nem csak a temporalis struktúrák, hanem kiterjedt corticalis területek is rendelkezhetnek asystoliát kiváltó potenciállal. (4) A korábbi tanulmányokban főként a hosszú ideje fennálló epilepszia talaján megjelenő IA kapott hangsúlyt (Rocamora és mtsai, 2003; Strzelczyk és mtsai, 2011). Az IAL alapján két típus különíthető el: a de novo és a „később fellépő” IA. Eredményeink rámutattak arra, hogy az IA megjelenhet az epilepszia betegség első manifesztációjaként is. (5) A terápia rezisztencia a betegek közel 70%-ában állt fenn, közel egyharmaduknál érdemi rohamredukció illetve rohammentesség volt elérhető.

Eredményeink rámutattak arra, hogy az IA-ra típusosként véleményezett jellemzők csak részben validak, és alapos újraértékelésük mindenképpen szükséges. 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.

### **II.5.2. Iktális asystolia latencia (IAL)**

Eredményeink rámutattak arra, hogy az IA egy multifaktoriális jelenség; és megjelenésében különböző etiológiai faktorok játszanak szerepet attól függően, hogy az epilepszia kezdetén vagy később jelentkezik. A legvalószínűbb, hogy a jelenség alapvetően egy corticalisan mediált excesszív vagus tónus következménye (Benditt és mtsai, 2015), habár a pontos patomechanizmus még nem ismert (Sevcencu és Struijk, 2010). Eddig egy állatkísérletes

vizsgálat irányult az epilepsziás eredetű szívmegállás patomechanisztikus hátterére. Lathers és munkatársai (1987) felvetették az ún. „lockstep” jelenséget, mely során a kémiaileg indukált epilepsziás aktivitás a vagus idegen levezetődve, az epilepsziás kisülésekkel 1:1 arányban szinkron hozta ingerületbe a kardialis vagus rostokat.

#### II.5.2.1. DE NOVO IA

A de novo IA esetében női predominancia mutatkozott (4. táblázat). Egy, a közelmúltban végzett metaanalízis eredményei rámutattak arra, hogy egészséges populációban a vagus aktivitás nők esetében kifejezettebb (Koenig és Thayer, 2016). Ez a különbség az ösztrogénhatásnak tulajdonítható, melynek a paraszimpatikus tónust fokozó hatását mind állatkísérletes, mind humán vizsgálatok igazolták (Du és mtsai, 2006; Koenig és Thayer, 2016). Az oxitocin illetve a prolaktin vagus tónust emelő hatása szintén bizonyított (Nassar és munkatársai, 1974; Rogers és Hermann, 1986). Hipotézisünk szerint a női nem az IA predispozíciós faktoraként működik, ugyanis a női nemi hormonok által indukált nagyobb mértékű paraszimpatikus tónus a vagus stimulusra való nagyobb érzékenységet válthat ki. A de novo IA betegcsoportban jellemzőek voltak továbbá a kardiológiai komorbiditások, melyek azonban egy igen heterogén csoportot alkottak: legfőképpen hipertónia, iszkémiás szívbetegség és szívritmuszavarok szerepeltek az anamnézisben. A ritmuszavarok mellett a hipertónia és az iszkémiás szívbetegségek is hajlamosíthatnak asystoliára, mivel mindkettő bizonyítottan autonóm instabilitással társul (Kleiger és mtsai, 1987; Schroederer és mtsai, 2003). Az epilepsziás aktivitás az asystolia felléptekor fokális, bal oldali mintát mutatott, mely megerősítette a korábban említett autonóm corticalis lateralizációra vonatkozó megfigyeléseket (Oppenheimer és mtsai, 1992). A de novo IA már az epilepszia kezdetén megfigyelhető volt és epileptológiai szempontból benignusnak mutatkozott: jó terápiás válasz, negatív interiktális EEG és képkötő vizsgálatok, valamint a bilaterális rohampropagáció hiánya volt jellemző. Az auditoros aura gyakori előfordulására vonatkozólag két különböző hipotézist állítunk fel. Az

első értelmében az aura nem epilepsziás jelenség, hanem az agyi hipoperfúzió eredményeképp fellépő presyncopalis tünet. A syncope előtt jelentkező auditoros aura néha hasonlóan bizonyul az epilepsziás eredetűhöz: Novy és munkatársai (2009) és Rossetti és munkatársai (2005) által közölt esetekben az IA-val járó roham „tompá hangok”-ból álló aurával járt: ez típusos presyncopalis tünet. A második hipotézisünk szerint, abból a megfontolásból fakadóan, hogy az epilepszia terápiarezisztens, illetve az interiktális EEG és képkötő 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).

#### II.5.2.2. „KÉSŐBB FELLÉPŐ” IA

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 (Bartolomei és mtsai, 2008; van Dellen és mtsai, 2009; van Diessen és mtsai, 2013). Ezt a következtetést támasztja alá továbbá az asystolia felléptekor jelen lévő bilaterális epilepsziás aktivitás, mely szintén a „később fellépő” IA esetén jellemző. A nemek tekintetében férfi dominancia volt bizonyítható, illetve az IAL rövidebbnek mutatkozott férfiak esetén. Janszky és munkatársai (2004) mutattak rá arra, hogy mesialis temporalis epilepsziában férfiak esetén jellemzően kiterjedtebb és gyakoribb a rohampropagáció. Bizonyítást nyert továbbá a férfiak és nők esetében eltérő rohampropagációs minta (Savic és Engel, 1998) illetve a férfiak nemből kifejezettebb roham-asszociált agyi károsodás (Briellmann és mtsai, 2000). Hipotézisünk szerint ezek a nembéli különbségek felelősek az ebben a csoportban jellemző férfi dominanciáért.

A SZFV és MIBG-SPECT vizsgálatok is igazolták a megnövekedett szimpatikus tónust krónikus epilepsziában (különösképpen krónikus terápia-refrakter epilepsziában). A konstansan megemelkedett szimpatikus aktivitás 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; Lotufo és mtsai, 2012; Mukherjee és mtsai, 2009).

### **II.5.3. IA időtartam**

Eredményeink rámutattak arra, hogy a „nagyon hosszú”, „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. Feltételezzük a medialis prefrontális cortex illetve a cingulum szerepét, mivel e területek szimpatoinhibitoros illetve vazodepresszor hatása mind állatkísérletesen, mind pedig klinikailag bizonyított (Devinsky, 2004; Perlaki és mtsai, 2015; Verberne és Owens, 1998). A temporalis lebenyt illetően pedig az amygdala illetve az insula irányú rohampropagáció szerepét valószínűsítjük (Catenoix és mtsai, 2013; Cheung és Hachinski, 2000; Verberne és Owens, 1998).

Rámutattunk arra, hogy a terápia-rezisztens betegek esetében rövidebb az IA időtartama. Korábban bizonyítást nyert, hogy terápia-refrakter epilepsziában kifejezettebb az autonóm szabályozás zavara, mint a terápiára jól reagáló esetekben: ezeknél a betegeknél még inkább kifejezett a szimpatikus, illetve alacsonyabb a paraszimpatikus tónus (Mukherjee és mtsai, 2009). Fennállhat a lehetősége annak, hogy ez a kifejezettebb szimpatikus eltolódás felelős a gyógyszer-rezisztens esetekben megfigyelt rövidebb IA-ért.

#### **II.5.4. IA SUDEP-pel való összefüggése**

Az IA alarmírozó jellegét illetően eltérőek a vélemények: míg egyes szerzők a SUDEP-pel való kapcsolatát feltételezik (Winesett és mtsai, 2009), addig más közlemények a jelenség benignus természetét mellett érvelnek (Benditt és mtsai, 2015). Eredményeink az utóbbi elgondolást támasztják alá, mivel a 157 beteg közül egy esetben sem fordult elő halálozás. Továbbá a leghosszabb, 96 s-os asystolia sem járt maradandó agyi károsodással. Az IA és a SUDEP közötti kapcsolatot több oknál fogva is megalapozatlannak véljük. A MORTEMUS vizsgálat során a 11 SUDEP eset mindegyike szekunder generalizálódó tónusos-klónusos rohammal mutatott összefüggést, mely után a posztiktális generalizált EEG szuppresszió vezetett a kardiorespiratorikus elégtelenséghez (Ryvlin és mtsai, 2013). Van der Lende és munkatársai (2015) egy szisztematikus review keretein belül gyűjtötték össze a posztiktális asystoliával diagnosztizált eseteket, mely során azt találták, hogy 13 beteg közül 7 esetben volt valószínűsíthető a SUDEP. 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 jelenségként, mivel az atóniás szakaszban bekövetkező súlyos sérülések veszélye igen jelentős. Vizsgálatunk során rámutattunk arra, hogy az AET és az epilepszia sebészeti kezelése 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.

### **III. KOPONYATRAUMA OKOZTA HIPERAKUT ROHAMOK (KOHR)**

---

#### **A fejezetet megalapozó tudományos közlemény:**

**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      Impakt faktor: 5.295**

### **III.1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

#### **III.1.1. Történeti kitekintés és általános megfontolások**

Orvostörténeti kutatások által bizonyítást nyert, hogy a koponyatrauma és az epilepsziára típusos tünetek közötti összefüggést már az ókorban felismerték, azonban Duretus (1527-1586) számolt be az első olyan betegről, aki esetében a klinikai leírás alapján erősen valószínűsíthető a poszttraumás epilepszia retrospektív diagnózisa: egy 12 éves gyermek penetráló koponyasérülést szenvedett, majd 18 éves korában epilepsziára típusos tünetek jelentek meg (Lowenstein, 2009). A XX. században zajló háborúk miatt megszorodó súlyos koponyasérülések hívták fel a figyelmet a koponyatrauma és az epilepszia betegség összefüggéseire. Több vizsgálat irányult a koponyasérülést elszenvedett háborús veteránok esetében fellépő poszttraumás epilepszia előfordulására és klinikai sajátosságaira (Caveness és mtsai, 1962; Salazar és mtsai, 1985). A kórházi ellátást igénylő traumás fejsérülések napjainkban is növekvő tendenciát mutatnak és mivel a sérülés jellegétől függően akár 50%-os eséllyel léphet fel utána poszttraumás epilepszia, epileptológiai szempontból is fontos kérdéseket vetnek fel. A poszttraumás epilepszia kialakulásának rizikója súlyos, zárt koponyasérülések esetén 5-25%, penetráló agysérülések esetén 30-50%, közepes súlyos esetekben 3%, enyhe koponya trauma esetén pedig 1% (Salazar és Grafman, 2015).



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 a koponyatrauma okozta hiperakut roham (KOHR) patomechanisztikus háttere a mai napig tudományos vita tárgyát képezi, addig az akut illetve késői rohamok egyértelműen epilepsziás működészavar következményei, azonban e két csoport között is igen fontos, a késői kimenetelt is érintő különbségek mutatkoznak (Chen és mtsai, 2017; Frey, 2003).

### **III.1.2. Koponyatrauma okozta akut és késői rohamok**

Az akut rohamok a sérülést követő 1 héten belül lépnek fel, 10-20%-os előfordulási arányt mutatva. Felléptük az első 3 napon a legvalószínűbb, azonban ezekben az esetekben jellemzően alacsonyabb a rizikó a későbbi epilepszia kialakulása szempontjából, mint a 4-7. nap során fellépő akut rohamok esetében (D'Ambrosio és Perucca, 2004). Ezek a rohamok akut szimptomás rohamok, melyek az agy sérülése következtében akutan kialakuló görcsküszöb csökkenése kapcsán jelennek meg. A súlyos traumás agysérülésen átesett betegek instabil állapotukból fakadóan igen érzékenyek az epilepsziás roham során esetlegesen fellépő metabolikus acidózisra, megnövekvő cerebrális perfúzióra, intracranialis nyomásfokozódásra, így e betegeknél indikált az 1 hétig tartó profilaktikus AET (fenitoin, karbamazepin, levetiracetam). Fontos azonban megemlíteni, hogy a profilaktikus kezelés az *akut* szakban fellépő rohamok megelőzésére szolgál, a *késői* rohamok előfordulását bizonyítottan nem csökkenti (D'Ambrosio és Perucca, 2004).

Az akut rohamok kialakulásában több különböző patomechanisztikus folyamat is szerepet játszhat. Állatkísérletes modelljünkben Nilsson és munkatársai (1994) patkányoknál előidézett koponyatrauma esetén azt találták, hogy az epilepsziás roham a sérülés után átlagosan 67 s-mal lépett fel, melyet - az epileptogén potenciállal rendelkező - excitatorikus aminosavak tranziens megnövekedése előzött meg. Fontos továbbá kiemelni az intracerebrális vérzés esetén

a parenchymában megjelenő hemosziderinben található vas epileptogén potenciálját (Willmore, 1990; Willmore, 2012).

A 8. naptól jelentkező késői rohamokat már az epileptogenesis jelenségének tulajdonítjuk, így azokat valódi, spontán jelentkező epilepsziás rohamoknak véleményezzük. Mivel a traumás agysérülés indukálta első, spontán rohamot követően egy következő roham felléptének kockázata 60-85%, így ebben az esetben már poszttraumás epilepsziáról beszélünk, és AET válik szükségessé (Salazar és Grafman, 2015). A poszttraumás epilepszia rizikófaktora a műtéti kezelést igénylő subduralis haematoma, depressziós koponyatörés, CT-vel kimutatható állományi lézió, intracerebralis haematoma, 65 év feletti életkor, a 4-7. napon fellépő akut rohamok, 9 pont alatti Glasgow Coma Skála illetve az 1 hétnél tovább fennálló kóma (Frey, 2003; Temkin, 2003). Az epilepszia kialakulásában esetlegesen szerepet játszó genetikai hajlam is érdekes kérdéseket vet fel. Diaz-Arrastia és munkatársai (2003) rámutattak arra, hogy az apolipoprotein E  $\epsilon 4$ -es allél megléte hajlamosít a poszttraumás epilepszia kialakulására.

Asikainen és munkatársai (1999) érdekes összefüggésre mutattak rá a koponyatraumát követő rohamok illetve az életkor tekintetében. Eredményeik alapján elmondható, hogy az akut rohamokra a kisgyermekkor, míg a késői rohamokra a serdülő illetve a felnőttkor hajlamosít. Vizsgálatuk során összefüggés mutatkozott az első késői roham megjelenése illetve az életkor között: minél idősebb volt a beteg a sérülés időpontjában, annál később jelentkezett a késői roham (Asikainen és mtsai, 1999).

### **III.1.3. Koponyatrauma okozta hiperakut rohamok (KOHR)**

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 szakirodalomban sporadikusan közölt esetek különböző sportok során fellépő KOHR-okról számolnak be,

azonban ezekben az esetekben a rohamszemiológiára vonatkozó információk tekintetében csak a szemtanúk megfigyeléseire alapozhatunk. Perron és munkatársai (2001) két beteg esetét ismertetik. Egy 23 éves férfinél jégkorongozás közben szenvedett koponyatraumát követően azonnal fellépő bilaterális felső végtagi extenzió és körülbelül 45 s-ig tartó klónus volt megfigyelhető. A rohamot gyors feltisztulás követte, a mentők kiérkezésekor a sérült már adekvátan kommunikált, a rohamra azonban amnéziás volt. A koponya CT vizsgálat negatívnak bizonyult, neurológiai fizikális vizsgálat során eltérés nem mutatkozott, így a sérültet 6 óra obszerváció után emittálták. A 18 hónapos kontrollvizsgálat során a beteg panaszmentes volt, neurológiai kórjele nem mutatkozott, az MRI-n normál agyi struktúra volt véleményezhető és további roham sem fordult elő. Ehhez hasonló kórlefolyás mutatkozott a másik sérült esetében is, akinél azonban a 9 hónapos kontrollvizsgálat során elvégzett neuropszichiátriai vizsgálat is negatívnak bizonyult (Perron és mtsai, 2001). Habár igen kevés KOHR-ot közlő esetbeszámoló lelhető fel a szakirodalomban, mindegyik kazuisztikában a fentiekhez hasonló, igen jó prognózisú jelenségként véleményezik azt (Ellis és Wennberg, 2016; Nass és mtsai, 2011; Vojvodic és mtsai, 2002).

A KOHR-ok videóalapú, objektív tanulmányozását egyedülálló módon McCrory és munkatársai végezték, az Ausztrál Futball Liga mérkőzések videó felvételeinek tanulmányozásával: 4 illetve 6 játékos esetében lépett fel KOHR, a koponyatraumák 1.4%-ában (McCrory és mtsai, 1997; McCrory és mtsai, 2000). Mindegyik esetben közel azonos iktális szemiológia volt megfigyelhető: az ütés pillanatában fellépő eszméletvesztést 0-2 s latenciával egy rövid, aszimmetrikus tónusos megfeszülés követi, mely után bilaterális myoclonusos rángások voltak megfigyelhetők. A KOHR-okra a spontán oldódás volt jellemző. A szerzők kifejezetten érdekesnek tartották annak a játékosnak az esetét, akinél a leghosszabb, 150 s hosszú roham lezajlása után pár másodperc után éber és orientált állapot volt megfigyelhető. Egy másik esetben a konvulzió végét követően a sérült szintén azonnal feltisztult, visszatért a

játékpályára és a meccs legjobb játékosának járó díjat is sikerült megnyernie (McCrary és mtsai, 1997). A sérült játékosok orvosi ellátása illetve az átlagos 3.5 éves utánkövetés során a CT, MRI, EEG és neuropszichológiai vizsgálat is negatívnak bizonyult, a játékosok hamar visszatértek a pályára, és a sportszakemberek véleménye szerint sem volt kimutatható teljesítménybeli romlás (McCrary és mtsai, 1997).

McCrary és munkatársai videófelvételek elemzésén alapuló objektív szemiológiai vizsgálatuk során rámutattak arra, hogy az KOHR-ok 0-2 s-os latenciával jelentkeznek, eszméletvesztéssel, tónusos illetve myoclonusos elemekkel járnak, egyes esetekben gyors reorientáció kíséri őket és az utánkövetés vizsgálat során benignusak bizonyulnak (McCrary és mtsai, 1997; McCrary és mtsai, 2000).

A KOHR-ok patomechanizmusát tekintve McCrary és munkatársai 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) felhívják azonban a figyelmet arra, hogy a KOHR-ok esetében a tónusos szakasz kifejezettebb és a roham maga is sokszor hosszabb, mint a típusos konvulzív syncope esetében: a szerzők hipotézise szerint a KOHR-ok a koponyatraumát követő akut szimptomás epilepsziás rohamok.

A KOHR felléptét követően illetve az utánkövetés során kapott negatív fizikális, képalkotó és elektrofiziológiai vizsgálati eredmények, továbbá a rohamok ismétlődésének hiánya a jelenség benignus természetére utalnak, a profilaktikus AET szükségtelen (McCrary és mtsai, 1997; Nass és mtsai, 2011). Bár a KOHR-mal összefüggő epilepszia betegség kialakulása az eddigi tapasztalatok alapján nem valószínű, fontos azonban megemlíteni, hogy a jelenséget kiváltó enyhe koponyatrauma káros hatását azonban számos kutatás megerősítette. Azoknál a sportoknál, ahol a koponyatrauma nagy gyakorisággal fordul elő (többek között a

boksz, amerikai futball), 8-10 év után kialakulhat a strukturális és funkcionális idegrendszeri zavarokkal járó, ún. krónikus traumás encephalopathia. Tünetei a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar, fejfájás, szédülés, majd memóriazavarok, impulzivitás, végül demencia és mozgászavarok (Saulle és Greenwald, 2012). Képkötő vizsgálatuk során Tóth és munkatársai (2013) továbbá rámutattak arra, hogy már az egyszeri enyhe, mikrovézésekkel nem járó koponyatrauma esetén is fennállnak mikro- és makrostrukturális változások az akut és szubakut szakaszban.

## **III.2. CÉLKITŰZÉSEK**

Vizsgálatunk során célunk volt a videódokumentált koponyatrauma okozta hiperakut rohamokat ábrázoló, relatíve nagy elemszámú minta létrehozása, mely lehetővé teszi a jelenség részletesebb és komplexebb, statisztikai módszerekkel történő elemzését.

- (1) A KOHR sport- illetve nonspecifitásának meghatározásán kívül célunk volt a rohamok átfogó, fenomenológiai vizsgálata, a korábban kazuisztikusan közölt tónusos és myoclonusos rohamjelenségek szisztematikus, részletes analízise.
- (2) A vizsgálat során kérdésként vetettük fel a KOHR-ok patomechanisztikus hátterét. A rohamszemiológia vizsgálatának módszerével célunk volt a konvulzív syncopéra illetve az epilepsziás eredetre utaló tünetek vizsgálata.

### **III.3. MÓDSZEREK**

#### **III.3.1. Adatgyűjtés**

A 2005 és 2016 január között feltöltött videók keresése a népszerű videómegosztó portál, a YouTube használatával történt (Google Inc, Mountain View, CA, USA; <http://www.youtube.com>). Mivel az oldal nyilvános és tartalma mindenki számára szabadon felhasználható, így a videók elemzéséhez etikai engedély igénylése nem bizonyult szükségesnek (Brna és mtsai, 2013). A keresés során a „seizure”, „convulsion” és „jerking” keresőszavakat az alábbi prefixumokkal kombináltuk: „accident”, „basketball”, „bicycle”, „BMX”, „boxing”, „fall”, „fight”, „football”, „hockey”, „horse fall”, „horse riding”, „knock out”, „motorcycle” és „skateboard”. A beválogatási kritériumok a következők voltak: (1) a koponyát ért trauma tisztán látszik a videón; (2) a konvulzív motoros tünetek a trauma után jelennek meg; (3) mivel több felvétel is meg lett vágva még a konvulzió vége előtt, ezekben az esetekben csak akkor került beválogatásra a videó, amennyiben a hossza elegendőnek bizonyult 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. A keresés során nyert 86 videó közül 25 felelt meg a beválogatási kritériumoknak.

#### **III.3.2. Videóanalízis**

A 25 videón rögzített koponyatrauma okozta hiperakut roham (KOHR) jelenségeket 4 független vizsgáló elemezte (Tényi Dalma, Gyimesi Csilla, Janszky József és Fogarasi András.) – közülük három személy rendelkezett több mint 20 éves epileptológiai tapasztalattal mind klinikai, mind tudományos vonatkozásban. Minden esetben az alábbi szempontoknak megfelelően történt az analízis: (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” (a trauma után 1 s-on belül fellépő aszimmetrikus felső végtag pozicionálás és a fej oldalra fordítása), (b) „bear hug” pozíció (a vállak és karok szimmetrikus abdukciója és elevációja) és (c) egyéb tónusos jelenségek; (8) klónus; (9) lateralizációs jelek (epilepsziás rohamoknál előforduló jeleket kerestünk); (10) posztiktális periódus; (11) technikai adatok és a videó minősége (Fogarasi és mtsai, 2006; Hosseini és mtsai, 2009; Janszky és mtsai, 2001; McCrory és Berkovic, 2000)

A kimenetelre vonatkozó információk gyűjtése a YouTube kommentek és sajtóanyagok tanulmányozása segítségével történt. A videó 12 esetben még a KOHR vége előtt került megvágásra, s ez 3 változóra volt hatással: az eszméletlenség időtartamára, a klónus hosszára illetve – ennek következményeként – a KOHR teljes hosszára. A sérülést követő 1 másodpercen belül fellépő tüneteket „rövid latenciájú”, míg az ezután jelentkezőket „hosszú latenciájú” tünetekként értelmeztük.

A statisztikai analízis kétoldali binomiális, Fischer és Mann-Whitney tesztekkel történt. Az adatokat az IBM SPSS Statistics 22 programmal végeztük. A szignifikancia szintet a  $p < 0.05$  értékben állapítottuk meg.



### III.4. EREDMÉNYEK

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. A KOHR-ok 44%-ában a sérülés amatőr sport, 32%-ban profi sport során következett be. Habár célunk a sport-asszociált KOHR-ok gyűjtése és analízise volt, a sokszor kétértelmű keresőszavak („fight”, „knock out”) alkalmazása következtében 24%-ban azonban testi sértésből fakadó sérülés volt megfigyelhető. A KOHR-ért felelős sérülést előidéző sportok arányának eloszlását az 5. táblázat szemlélteti. Bukósisakot mindössze csak 1 sérült viselt.

#### 5. táblázat

Sérülés eredete	Százalék
Nem sport (testi sértés)	24%
Gördeszka	20%
MMA (Kevert harcművészetek)	16%
Box	12%
Futball	8%
BMX	8%
Amerikai futball (rögbi)	4%
Jégkorong	4%
Kosárlabda	4%

#### III.4.1. Sérülésre vonatkozó megfigyelések

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. A sérültek koponyája 48%-ban az ellenfél valamelyik testrészéhez, 36%-ban betonhoz ütődött, míg 1-1 elszórt esetben

fapadlóhoz, jéghez, MMA (mixed martial arts) matrachoz. A kamera előnytelen állása miatt az esetlegesen fennálló látható fejsérülés 20%-ban nem volt értékelhető, 48%-ban nem mutatkozott, a sérültek 32%-ában azonban láthatóan vérző fejsérülés volt megfigyelhető. Egy esetet leszámítva a sérülések felületesnek imponáltak. Egy futballjátékos szenvedett el zygomaticus törést.

#### **III.4.2. A KOHR-ok általános klinikai jellegzetességei**

A KOHR-ok hossza 7-72 s között változott, átlagosan  $30\pm 18$  s volt; mind a legrövidebb és a leghosszabb KOHR teljes, vágatlan videó alapján került megítélésre. Egy sérült kivételével, aki csak enyhe dezorientáció jeleit mutatta, minden esetben eszméletvesztés volt megfigyelhető (6. táblázat). 11 esetben azonban az eszméletvesztést adekvát reszponzivitás tesztelés következtében még nagyobb bizonyossággal lehetett megállapítani: a szemtanúk gyorsan odasiettek a sérülthöz, megrázták a vállát, beszéltek hozzá, megkérdezték, jól van-e; a sérült azonban nem volt kontaktusba vonható. Egy esetben bilaterális propagáció nélküli unilaterális alsó végtagi klónussal járó KOHR során is eszméletvesztés volt megállapítható. 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. 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).

	Klónus					KOHR IT	ESZM IT	VIZUAL	T/R	Elsősegély	Kimenetel
	latencia	időtartam	fok/gen	lat	FR (Hz)						
1	3 s	18 s!	gen	J	3,3	23 s!	23 s!	95%	R	SZ	Jó
2	3 s	14 s	gen		2,6	16 s	17 s	65%	T	SZ	Jó
3	6 s	38 s	gen		1,8	43 s	44 s	100%	T	ØSZ	ISM
4	7 s	46 s	gen	J	1,5	53 s	53 s	100%	T	ISM	Jó
5	7 s	32 s!	gen		2,8	32 s!	32 s!	76%	R	ØSZ	ISM
6	6 s	14 s!	gen		4	14 s!	14 s!	100%	R	ØSZ	Jó
7	2 s	19 s!	gen	B	2	20 s!	20 s!	89%	R	ØSZ	ISM
8	8 s	20 s!	fok -> gen	J	2,7	27 s!	27 s!	100%	R	ØSZ	ISM
9	3 s	53 s!	gen		2,5	55 s	50 s	85%	T	ØSZ	ISM
10	3 s	72 s	fok -> gen	J	4,2	72 s	10 perc	84%	T	ØSZ	Jó
11	4 s	8 s	gen	J	1,5	15 s	16 s	100%	T	ØSZ	Jó
12	3 s	16 s!	gen		2,3	19 s!	19 s!	67%	R	ISM	ISM
13	8 s	59 s!	fok -> gen	J	3	47 s!	47 s!	75%	R	ØSZ	Jó
14	9 s	13 s	gen	J	2,5	22 s	22 s	77%	T	ØSZ	ISM
15	8 s	41 s	fok -> gen	B	2,3	49 s	49 s	95%	T	ØSZ	ISM
16	3 s	5 s	gen		3	7 s	8 s	100%	T	ØSZ	ISM
17	?	25 s	gen	J	>5	25 s	do 25 s	100%	T	SZ	Jó
18	14 s	15 s!	gen	B	3	29 s!	29 s!	65%	R	ISM	Jó
19	5 s	41 s	gen	B	4,4	46 s	46 s	100%	T	ØSZ	Jó
20	8 s	7 s!	fok	B	2	14 s!	15 s!	100%	R	ISM	ISM
21	?	35 s	fok	B	1,75	45 s!	45 s!	100%	R	SZ	Jó
22	12 s	11 s!	fok -> gen	B	>5	11 s!	45 perc	100%	R	SZ	Jó
23	2 s	6 s	foc	J	>5	8 s	12 s	100%	T	ØSZ	ISM
24	4 s	47 s	gen		3,8	51 s	74 s!	100%	T	ØSZ	Jó
25	4 s	11 s!	fok -> gen	J	2,7	14 s!	14 s!	98%	R	ØSZ	ISM

**6.táblázat** B: bal; do: dezorientált; ESZM IT: eszméletvesztés időtartama; fok: fokális; gen: generalizált; FR: frekvencia; ISM: ismeretlen; J: jobb; KOHR IT: koponyatrauma okozta hiperakut roham időtartama; lat: lateralitás; s: secundum; SZ: szakszerű; T/R: teljes/részleges videó; VIZ: vizualitási index; !: „minimálisan megfigyelhető időtartam”, mivel a videó a KOHR vége előtt megszakadt; ?: nem megítélhető; ØSZ: nem szakszerű

	Nem	b.életkor	ÜO	VTP						BHP		Egyéb tónusos tartás		
				EK	FK	fej	láb	LAT	IT	LAT	IT	volt?	LAT	IT
1	F	20-30	Fr	J	B	J	IL	0 s	9 s					
2	F	15-20	B	B	J	B		1 s	4 s					
3	F	20-30	O							0 s	2 s			
4	F	15-20	B	B	J	B		0 s	53 s					
5	F	15-20	B									+	11 s	27 s
6	F	10-15	O							12 s	8 s	+	6 s	6 s
7	F	15-20	O	B	J	B		0 s	6 s			+	7 s	13 s!
8	F	20-30	B	J	B	J		1 s	12 s			+	1 s	27 s!
9	F	15-20	J									+	8 s	29 s
10	F	20-30	O									+	14 s	59 s
11	F	15-20	B	B	J	Fr	CL	1 s	12 s					
12	N	15-20	J	J	B		IL	0 s	5 s			+	5 s	19 s
13	F	15-20	V	B	J	B		0 s	6 s					
14	F	10-15	B	B	J	B	IL	0 s	4 s					
15	F	15-20	J	J	B	J	IL	0 s	13 s			+	13 s	20 s
16	F	20-30	J	J	B	J	CL	1 s	7 s					
17	F	20-30	Fr											
18	F	15-20	J	B	J	B	CL	0 s	29 s					
19	F	20-30	O									+	0 s	5 s
20	F	20-30	O	J	B	J	IL	1 s	4 s	5 s	3 s			
21	F	20-30	Fr							0 s	10 s			
22	F	20-30	J									+	15 s	8 s!
23	F	20-30	J	J	B	J		0 s	8 s			+	0 s	6 s
24	F	15-20	B	B	J	B	IL	0 s	4 s	4 s	4 s	+	8 s	43 s
25	F	10-15	B	B	J	B		0 s	8 s					

**7. táblázat** B: bal; b. életkor: becsült életkor; BHP: „bear hug” pozíció; CL: contralateralis; EK: extendált kar; F: férfi; FK: flektált kar; Fr: frontális; IL: ipsilateralis; IT: időtartam; J: jobb; LAT: latencia; N: nő ; s: secundum; O: occipitalis; ÜO: ütés oldala; V: vertex; VTP: vívótartás pozíció; +: jelen volt

### III.4.3. Tónusos motoros jelenségek

#### III.4.3.1. VÍVÓTARTÁS POZÍCIÓ (VTP)

A vívótartás 16 esetben volt megfigyelhető (64%), a rohamot követően átlagosan  $0.3 \pm 0.5$  s latenciával (r: 0-1 s) lépett fel és  $12 \pm 13$  s-ig tartott (r: 4-53 s) (7. táblázat). 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 ( $p=0.039$ ). A lábak flexiós és extenziós tartása az aszimmetrikus tónusos nyaki reflex (ATNR) alsó végtagokon látható képét mutatta: 6 esetben ipsilateralis, 3 esetben pedig contralateralis volt.

#### III.4.3.2. „BEAR HUG” POZÍCIÓ (BHP)

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 ütest követően, a VTP-t *követően* volt megfigyelhető (7. táblázat). Amennyiben az ütésnek csak vertikális komponense volt (a sérült hátra esett), a BHP jellemzően gyakrabban jelentkezett, mint a VTP, habár ez az összefüggés nem érte el a meghatározott szignifikancia szintet ( $p=0.12$ ).

#### III.4.3.3. EGYÉB TÓNUSOS JELENSÉGEK

A VTP-n és BHP-n kívül 12 esetben volt azonosítható tónusos motoros jelenség (7. táblázat). 3 sérültnél ez rövid latenciával jelentkezett ( $0.3 \pm 0.6$  s, r: 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 (szimultán tónusos tartást és klónust eredményezve);  $25 \pm 17$  s hosszú fennállást mutatva. Ezeknél a sérülteknél

szimmetrikus felső végtag extenzió (melyet egyes esetekben könyökflexió is követett), továbbá aszimmetrikus alsó illetve felső végtagtartás volt megfigyelhető.

Epilepsziás eredetű generalizált tónusos-klónusos rohamra jellemző motoros tünetek nem mutatkoztak. Unilaterális tónus sem volt megfigyelhető.

#### **III.4.4. 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. Csak a vágatlan, teljes KOHR-ot ábrázoló videókat elemezve a klónusos szakasz hosszabbnak bizonyult abban az esetben, ha a koponya betonfelülethez csapódott ( $p=0.036$ ). A klónus terjedési mintája alapján 16 bilaterális, 6 fokálisan induló bilaterális és 3 fokális KOHR volt azonosítható (6. táblázat).

Három különböző lateralizációs jel volt megfigyelhető: unilaterális klónus, klónus aszimmetria (bilaterális rohamok esetén) illetve bulbusdeviáció. Összesen 17 KOHR során volt valamilyen lateralizációs jel identifikálható. Amennyiben a klónus lateralizációs értékkel bírt, megjelenése az ütést ért félteke aktivitására utalt ( $p=0.039$ ) (6. táblázat). Bulbusdeviáció 1 esetben volt megfigyelhető; az ütést ért féltekére contralateralisnak és a többi motoros lateralizációs jellel konkordánsnak mutatkozott. A VTP és a klónus közötti összefüggés nem volt azonosítható: a klónus illetve a VTP esetén az extendált kar oldala nem mutatott összefüggést. A 25 sérült közül 5 esetben volt megfigyelhető, hogy 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 ütést 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.

### **III.4.5. 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 (6. táblázat). Az esetek 8%-ában a klónus megszűntét követően azonnali feltisztulás volt megfigyelhető; míg szintén 8%-ában a KOHR végét követően az eszméletlenség perzisztált (10 és 45 percig). A felvétel idő előtti megszakítása következtében 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. A YouTube kommenteket a videót feltöltő személy (legtöbbször a sérült) illetve a sérült hozzátartozói / barátai tették közre, megemlítve bennük a kórházi tartózkodás időtartamát, a sportaktivításra vonatkozó szünet hosszát illetve egy általános képet festve a sérült állapotáról és a sérülés súlyosságáról. Az esetek fennmaradó 48%-ában nem állt rendelkezésre a kimenetelre vonatkozó információ.

Adekvát elsősegély ellátásban 5 sérült részesült, míg 16 esetben nem történt illetve nem megfelelően történt az elsősegélynyújtás. Négy esetben az ellátás minősége nem volt megítélhető.

### III.5. MEGBESZÉLÉS

Tudomásunk szerint az epileptológiai, klinikai neurológiai szakirodalomban munkacsoportunk használta először a YouTube videómegosztó weboldalt a koponyatrauma okozta hiperakut roham (KOHR) jelenség vizsgálatára. A publikus videóadatbázis használata lehetővé tette, hogy ezt a ritka jelenséget relatíve nagy esetszámon tanulmányozzuk, illetve elérhetővé vált egy szélesebb spektrumú analízis a különböző sportágak tekintetében. Habár korábban irányultak már vizsgálatok az epilepsziás rohamokat bemutató YouTube videók szakmai megbízhatóságára (Fat és mtsai, 2011; Muhammed és mtsai, 2017), tudomásunk szerint munkacsoportunk végezte az első, szemiológiára irányuló tudományos kutatást YouTube videók vizsgálatával. Ez, a nagyszámú és széles spektrumú rohamokat ábrázoló videókból álló, gyorsan növekvő adatbázis a jövőben további epilepszia kutatások alapjául szolgálhat.

Vizsgálatunk során rámutattunk arra, hogy a KOHR nem sportspecifikus. A 25 felvételen csak 1 esetben viselt bukósisakot a sérült, mely a sporttevékenység alatt alkalmazott megfelelő védőfelszerelés fontosságára hívja fel a figyelmet. A roham során a szemtanúk reakciója kapcsán megemlítenéd, hogy adekvát elsősegélynyújtás szinte nagyon kevés esetben volt megfigyelhető. A sérült közelében lévő személyek pánikba estek, kétségbeesetten ácsorogtak ahelyett, hogy a sérültet stabil oldalfekvésbe helyezték volna; sőt, egy esetben pedig a konvulzió alatt szívmasszázst alkalmaztak (6. táblázat). Fontosnak tartjuk felhívni a figyelmet arra, hogy akut eszméletvesztés esetén szükséges elsősegélynyújtásra vonatkozó ismeretek a köztudatban továbbra is igen hiányosnak bizonyulnak.

Habár a sérülések szimulációja nem ritka bizonyos sportágak esetén (például futball), vizsgálatunk során csak 5 esetben merülhetett volna fel ez a probléma, mivel a legtöbb sérülés küzdősportok illetve testi sértés során következett be. Ezek során azonban egyik esetben sem



merült fel a szimuláció valószínűsége, mivel a szemiológia minden esetben igen hasonlóan mutatkozott, a roham alatt a sérült szeme legtöbbször nyitva volt illetve nem volt megfigyelhető a pszichogén rohamoknál jellemző hullámzó klónus frekvencia.

A KOHR-ok videófelvétel alapján történő szemiológiai tanulmányozására eddig 2 vizsgálat irányult, melyek során 4 illetve 6, klónussal járó roham került analízisre – a sérülések amerikai futball, illetve futball játék során következtek be (McCrary és mtsai, 1997; McCrary és Berkovic, 2000). Kutatásunkban a nagyobb esetszámú vizsgálat lehetővé tette a jelenség átfogóbb, statisztikai módszerekkel történő vizsgálatát is. Az adatgyűjtés metodikájából fakadóan a sérültek esetleges orvosi dokumentációját illetően az ismereteink limitáltak voltak. A tünetek igen gyors fellépte illetve a kedvező kimenetel minden olyan esetről, ahol az ismert volt, arra utal, hogy a jelenség KOHR, nem pedig akut szimptomás roham (Jennett, 1974; McCrary és mtsai, 1997; McCrary és Berkovic, 2000; Nass és mtsai, 2011). Két sérült esetében rendelkezünk a képkalkotó vizsgálatra vonatkozóan, a sajtó által közzétett információval, melyekben negatív eredményekről számoltak be (6. táblázat).

A KOHR tekintetében igen erős férfi túlsúly mutatkozott, azonban vizsgálatunk során leírásra került az első női eset is – így a KOHR nem bizonyult kizárólag a férfi nemre specifikusnak. Valószínűsítjük, hogy ez az arány annak tulajdonítható, hogy a férfiak esetében kifejezettebb a nagy fizikai aktivitást igénylő sportok (kifejezetten a küzdősportok) űzése. Nem zárható ki azonban, hogy a KOHR-ra vonatkozóan is fennáll egy nemi predispozíciós különbség csakúgy, mint az epilepsziában: vizsgálatukban Janszky és munkatársai (2004) rámutattak arra, hogy mesialis temporalis lebeny epilepsziában férfiak esetében szignifikánsan gyakoribb, illetve kifejezettebb az epilepsziás aktivitás terjedése.

Eredményeink rámutattak arra, hogy a KOHR lefolyását tekintve két fő szakaszra osztható: 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.

### **III.5.1. Rövid latenciával fellépő jelenségek**

Rövid latenciájú tünetekként a vívótartás pozíció (VTP), a „bear hug” pozíció (BHP) illetve a bilaterális alsó végtagi extenzió jelentkeztek. A leggyakoribbnak a VTP bizonyult. Korábban felmerült a jelenség agytörzsi eredete az aszimmetrikus tónusos nyaki reflexhez (ATNR) való nagyfokú hasonlósága illetve egy állatkísérletes vizsgálat során kapott eredmények következtében: Hosseini és Lifshitz (2009) patkányokon végzett kísérletükben koponyatraumát követő VTP-t idéztek elő, melyet az agytörzsben fellépő vér-agy gát károsodásával hoztak összefüggésbe. Eredményeink is megerősítik ezt az elgondolást: az ATNR-nél megfigyelhető, az extendált felső végtag oldalának irányába történő ipsilaterális fejfördítés és alsó végtagi tartás fellépése a KOHR-ok esetén is igazolódott. A VTP patomechanizmusa tekintetében 2 hipotézis kell, hogy megfontolás tárgyát képezze. McCrory és munkatársainak hipotézise szerint a koponyatrauma pillanatában az erős mechanikai hatás egy funkcionális decerebrációt hoz létre (hasonlóan a konvulzív syncope során jelentkező corticomedullaris disszociációhoz), és az ennek során fellépő diszinhibíció idézi elő nem csupán a KOHR rövid latenciáját, hanem az összes tünetét. Hosseini és Lifshitz (2009) elgondolása szerint az ütés pillanatában a cerebellaris pedunculusok megnyúlása következik be, mely beindítja a Deiters-magból induló ATNR reflexkört. Habár a VTP lateralizációs jelentőségét még eddig nem közölték, vizsgálatunk során az ütés oldala a kinyújtott kar oldalára ipsilaterálisnak bizonyult, mely alátámasztja az utóbbi hipotézist (Hosseini és Lifshitz, 2009). Valószínűsítjük, hogy az ütés pillanatában az ipsilaterális pedunculus megnyúlása következtében aktiválódik az ipsilaterális Deiters-mag; s a szimultán bekövetkező corticomedullaris disszociáció következtében jelenik meg az ANTR reflex, ipsilaterális

fejfordítást, ipsilateralis felső végtag extenziót és contralateralis felső végtag flexió képét eredményezve (melyhez néha az alsó végtag reflexes válasza is csatlakozik).

Ezzel ellentétben, amikor az ütés nem a koponya oldalát érte, hanem csak vertikális komponensből állt (a sérült hirtelen hátra esett), a neonatális Moro reflexszel hasonlóságot mutató BHP (McCrorry és Berkovic, 2000) volt megfigyelhető.

A harmadik típusú rövid latenciájú tünetről, a bilaterális alsó végtag extenzióról is feltételezhető, hogy szintén egy neonatális reflex, nevezetesen a szimmetrikus tónusos nyaki reflex (STNR) újraaktiválódásának a következménye.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az ütésre azonnal fellépő motoros válaszok az ősi neonatális reflexek újramegjelenésének következményei, melyek a koponyát érő mechanikai hatás által előidézett tranzienst agytörzsi diszinhibíció következtében válnak lehetségessé.

### **III.5.2. Hosszú latenciával fellépő jelenségek**

A hosszú latenciájú fázist a masszív, nagy amplitúdójú, ritmikus klónus jellemezte, melyre egyes esetekben tónusos motoros elemek szuperponálódtak. Megfigyeléseink szerint a klónus (1) fokális, (2) fokálisan induló bilateralizálódó, vagy (3) bilaterális volt. Habár a McCrorry és munkatársai által felvetett konvulzív syncopeszerű tranzienst decerebratio hipotézis a rövid latenciájú motoros elemekre jól alkalmazható, eredményeink azt valószínűsítik, hogy a hosszú latenciával jelentkező szakasz tüneteire nem szolgálhat magyarázattal. (1) A mind a 25 sérült esetén megfigyelhető masszív, ritmikus klónus konvulzív syncopeszerű tranzienst decerebráció alapuló agytörzsi eredete valószínűtlen, ugyanis 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 myoclonosus rángások jellemzők (Gastaut, 1957; Lempert és mtsai, 1994). (2) A klónus

latenciája hosszabb volt ( $6\pm 3$  s, r: 2-14 s), így reflexes decerebratiós eredete valószínűtlen. (3) A klónus időtartama túlságosan hosszúnak ( $27\pm 19$  s, r: 5-72 s) bizonyult ahhoz, hogy konvulzív syncope eredet legyen véleményezhető; a szakirodalomban csak nagyságrendekkel rövidebb myoclonusos/klónusos szakaszokról történt említés (Gastaut, 1957; Lempert és mtsai, 1994; Lin és mtsai, 1982). (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.

Eredményeink alapján valószínűsítjük, hogy a KOHR hosszú latenciájú szakaszának motoros elemei corticalis eredetűek, és függetlenek az azonnal fellépő jelenségektől (a klónus illetve a VTP között nem volt kimutatható összefüggés). 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 (Conradsen, 2011 és mtsai; 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 volt megfigyelhető. (4) A klónus időtartamának nagy variabilitása szintén nem valószínűsíti a grand mal eredetet. (5) Nyelvharapás, 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 tranzienis működészavar következményének feltételezzük. A mechanikus hatás által előidézett, tranzienis elektromos működészavar magyarázatként szolgálhat a klónus felléptére; Hamer és

munkatársai (2002) adatainak megfelelően, akik elektromos stimuláció alkalmazásával nem-epilepsziás eredetű fokális klónust idéztek elő. A hasonló szemiológia ellenére megfigyelhető nagymértékű időtartambeli variabilitás felveti a lehetőségét annak, hogy a hosszú latenciájú fázis motoros elemei egyéni szenzitivitással, illetve az ütés nagyságával állhatnak összefüggésben.

A vizsgálat során alkalmazott adatgyűjtési módszerből adódóan eredményeinket bizonyos limitációk figyelembevételével szükséges értékelni. A 25 videó közül 12 a KOHR vége előtt megvágásra került, mely ezekben az esetekben nem tette lehetővé a KOHR pontos hosszúságának és evolúciójának meghatározását. Továbbá, mivel a rezponzivitás vizsgálata 14 sérült esetében nem mutatkozott adekvátnak, a tudatzavar mértékére vonatkozó eredményeket csak mértéktartóan lehetséges értelmezni. Mivel csak 13 esetben volt elérhető a kimenetelre vonatkozó információ, ez nem tette lehetővé a KOHR-ok hatásának alaposabb vizsgálatát.

A dolgozatban 2 iktális jelenség szisztematikus elemzését végeztük el: az epilepsziás aktivitás kiváltotta asystoliát és a traumás agysérülést azonnal követő konvulziót.

### IV.1. IKTÁLIS ASYSTOLIA

Az IA-t kiváltó rohamokat illetően az általánosságban típusosnak véleményezett jellemzők csak részben bizonyulnak igaznak. Valószínűsíthető, hogy az IA a fokális roham által provokált iktális centrális autonóm diszreguláció eredménye. Attól függően, hogy egy régóta fennálló epilepszia esetén, vagy az épp induló betegség első manifesztációjaként jelenik meg, kialakulásában különböző predispozíciós faktorok játszhatnak szerepet.

A de novo IA esetén a női nem és a kardiológiai komorbiditás a meghatározó, mely egy alapvetően „benignusnak” véleményezhető epilepszia képével társul (negatív interiktális EEG és képkötő, terápiarezisztens). Az asystolia felléptekor jellemző a bal oldali epilepsziás aktivitás, mely alátámasztja az autonóm idegrendszer corticalis reprezentációjára vonatkozó megfigyeléseket. A „később fellépő” IA-t mutató betegcsoportban a férfi nemi dominancia és a kardiológiai komorbiditás hiánya jellemző. Az asystoliával járó rohamok pedig egy terápiarezisztens epilepszia talaján jelentkeznek. Az de novo IA-val ellentétben, ebben a betegcsoportban az asystolia felléptekor már mindkét féltekét bevonó epilepsziás aktivitás regisztrálható. Feltételezzük, hogy ebben a csoportban a krónikus, terápiarezisztens epilepsziában jellemző neuronális hálózatok patológiás átépülése, illetve a férfiaknál kifejezettebb rohampropagáció hajlamosít az IA-ra.

Vizsgálatunkban rámutattunk arra, hogy az IA nem csupán temporális rohamoknál jellemző, hanem frontális illetve insuláris területek is rendelkezhetnek önálló, asystoliát előidéző potenciállal, melyet szintén alátámaszt az extratemporalis esetekben megfigyelhető, rendszerint hosszabb időtartamú asystoliás periódus.

Az IA súlyosságát tekintve két fontos dolog kell, hogy megfontolás tárgyát képezze. Bár akár egy pár másodpercig tartó szívmegállás is igen alarmírozó jelnek bizonyulhat, eredményeink azt az elgondolást támasztják alá, mely szerint nem áll fenn SUDEP-pel való összefüggés. Az atóniás szakaszban bekövetkező súlyos sérülések veszélye azonban jelentős kockázati tényező. Újjonnan diagnosztizált epilepszia esetén az antiepileptikum legtöbb esetben hatásosnak bizonyul; amennyiben azonban az asystoliával járó rohamok gyógyszeresen nem kontrollálhatók és az epilepszia sebészeti beavatkozás kontraindikált, pacemaker implantáció válik szükségessé a sérülésveszély csökkentése céljából.

## **IV.2. KOPONYATRAUMA OKOZTA HIPERAKUT ROHAMOK**

Szemiológiai vizsgálatunk során kapott eredményeink rámutattak arra, hogy a KOHR-ok 2 különböző szakaszra oszthatók: a rövid latenciával illetve a hosszú latenciával jelentkező fázisra.

A rövid latenciájú szakasz esetén a motoros tünetek a koponyát ért ütés után kevesebb, mint 1 secundumon belül jelennek meg, s fenomenológiailag a neonatális reflexekre hasonlítanak. A vívótartás pozíció (VTP) az aszimmetrikus tónusos nyaki reflex (ATNR), a „bear hug” pozíció (BHP) a Moro-reflex, a bilaterális láb extenzió pedig a szimmetrikus tónusos nyaki reflex (STNR) képét mutatják. 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 masszív, ritmusos klónus, mely időtartama nagy varianciát mutat és sokszor lateralizációra vonatkozó információt hordoz. A vizsgálatunk során alkalmazott fenomenológiai megközelítésből a hosszú latenciájú fázist corticalis eredetűnek véleményezzük – azonban azt nem epilepsziás, hanem a mechanikai trauma által kiváltott tranziens működészavar következményének feltételezzük.

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 vizsgálatokat.

Eredményeink rámutatnak az eszméletvesztést kísérő konvulzív jelenségek mind patomechanisztikus, mind szemiológiai heterogenitására. A mindennapi klinikai gyakorlatban rendszeresen előforduló epilepsziás konvulzió az epilepsziás aktivitás direkt következményeként lép fel. Fontos differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bír az iktális asystolia, mely során az epilepsziás roham által kiváltott asystolia és a következményes agyi hypoxia hozza létre a tüneteket. Ebben az esetben az epilepsziás aktivitás indirekt tünetképző, a klinikai képet pedig a konvulzív syncope tünetei jellemzik. A koponyatrauma okozta hiperakut rohamok (KOHR) során szintén konvulzív tünettan figyelhető meg, mely azonban - a fent említett jelenségekkel ellentétben - nem epilepsziás vagy hypoxia eredetű, hanem feltehetően a trauma okozta tranziens corticalis diszfunkció következménye. Vélhetően ez a patomechanisztikus különbség eredményezi a KOHR-ok esetében megfigyelhető eltérő rohamszemiológiát.



## V. FELHASZNÁLT IRODALOM

---

1. Allana SS, Ahmed HN, Shah K, et al. Ictal bradycardia and atrioventricular block: a cardiac manifestation of epilepsy. *Oxford Medical Case Reports* 2014; 2014:33-35.
2. Alsheklee A, Guerch M, Ridha F, et al. Postural tachycardia syndrome with asystole on head-up tilt. *Clinical Autonomic Research* 2008; 18:36-39.
3. Asha MJ, Tansey RJ, Gan YC. „Goose bumps” as presenting feature of intraventricular glioblastoma multiforme. *British Journal of Neurosurgery* 2014; 28:276-277.
4. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999; 40:584-589.
5. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008; 131:1818-1830.
6. Baumgartner C, Gröppel G, Leutmezer F, et al. Ictal urinary urge indicates seizure onset in the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2000; 55:432-4.
7. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disorders* 2001; 3:103-116.
8. Benditt DG, van Dijk G, Thijs RD. Ictal asystole. Life-threatening vagal storm or a benign seizure self-termination mechanism? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2015; 8:11-14.
9. Bergen DC. In a heartbeat: autonomic changes during seizures. *Epilepsy Currents* 2005; 5:194-196.
10. Blumhardt LD, Smith PEM, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *The Lancet* 1986; 1:1051-1056.
11. Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD. Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology* 2000; 55:1479-1485.
12. Brna PM, Dooley JM, Esser MJ, et al. Are YouTube seizure videos misleading? Neurologists do not always agree. *Epilepsy&Behavior* 2013; 29:305-307.

13. Carvalho MS, Reis Santos K, Carmo P, et al. Prognostic value of a very prolonged asystole during head-up tilt test. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2015; 38:973-979.
14. Catenoix H, Mauguinère F, Guénot M, et al. Recording the insula during ictal asystole. *International Journal of Cardiology* 2013; 169:e28-e30.
15. Caveness WF, Walker AE, Ascroft PB. Incidence of post-traumatic epilepsy in Korean veterans as compared with those from World War I and World War II. *Journal of Neurosurgery* 1962; 19:122-129.
16. Chen W, Guo CL, Zhang PS et al. Heart rate in partial seizures: analysis of influencing factors among refractory patients. *Neurology* 2014; 14:135.
17. Chen W, Li MD, Wang GF, et al. Risk of past-traumatic epilepsy after severe head injury in patients with at least one seizure. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13:2301-2306.
18. Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Archives of Neurology* 2000; 57:1685-1688.
19. Chu J, Majmudar S, Chen DK. Cardiac asystole associated with seizures of right hemispheric onset. *Epilepsy&Behavior* 2014; 2:127-129.
20. Cohen HA, Ashkenazi A, Barzilai A, et al. Nocturnal acute laryngospasm in children: a possible epileptic phenomenon. *Journal of Child Neurology* 2000; 15:202-204.
21. Conradsen I, Wolf P, Sams T, et al. Patterns of muscle activation during generalized tonic and tonic-clonic epileptic seizures. *Epilepsia* 2011; 52:2125-2132.
22. D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Current Opinion on Neurology* 2004; 17:731-735.
23. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Currents* 2004; 4:43-46.
24. Devinsky O, Frasca J, Pacia SV, et al. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology* 1995; 45:1158-60.
25. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, et al. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Archives of Neurology* 2003; 60:318-322.

26. Du XJ, Fang L, Kiriazos H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: experimental findings, hormonal mechanism, and molecular mechanisms. *Pharmacology and Therapeutics* 2006; 111:434-475.
27. Dütsch M, Hilz MJ. Epilepsy and autonomic regulation. DOI: 10.1016/B978-0-12-386525-0.00114-1
28. Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction on temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001; 124:2372-2382.
29. Ellis MJ, Wennber R. Convulsions in a 17-year-old boy after a head injury sustained while playing hockey. *Canadian Medical Association Journal* 2016; 188:443-445.
30. Fat MJ, Doja A, Barrowman N et al. YouTube videos as a teaching tool and patient resource for infantile spasms. *Journal of Child Neurology* 2011; 26: 804-809.
31. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial epileptic seizures. *Epilepsia* 2006; 47:584-588.
32. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Peri-ictal lateralizing signs in children: blinded multiobserver study of 100 children < or =12 years. *Neurology* 2006; 66: 271-274.
33. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003; 44:11-17.
34. Freeman R, Schachter SC. Autonomic epilepsy. *Sem Neurology* 1995; 15:158-66.
35. Ghearing GR, Munger TM, Jaffe AS, et al. Clinical cues for detecting ictal asystole. *Clinical Autonomic Research* 2007; 17:221-226.
36. Giovannini G, Meletti S. Ictal asystole as the first presentation of epilepsy: a case report and systematic literature review. *Epilepsiaor&Behavior Case Reports* 2014; 2:136-141.
37. Hamer HM, Lüders HO, Rosenow F, et al. Focal clonus elicited by electrical stimulation of the motor cortex in humans. *Epilepsy Research* 2002; 51:155-166.
38. Hampel KG, Thijs RD, Elger CE, et al. Recurrence risk of ictal asystole in epilepsy. *Neurology* 2017; 89:785-791.
39. Hosseini AH, Lifshitz J. Brain Injury Forces of Moderate Magnitude Elicit the Fencing Response. *Medicine&Science in Sports&Exercise* 2009; 41:1687-1697.

40. Islamoglu Y, Cakici M, Alici H, et al. Malign asystole during head-up tilt test: a case report and overview. *European Journal of Cardiovascular Medicine* 2011; 1:22-23.
41. Jackson JH. Clinical and physiological researches on the nervous system. On the anatomical and physiological localization of movements in the brain. London: Low, Churchill; 1875
42. Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010; 19:455-460.
43. Jansen K, Vendepu S, Milosevic M, et al. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53:1143-1149.
44. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, et al. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Research* 2001; 43: 125-133.
45. Janszky J, Schulz R, Janszky I, et al. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75:773-775.
46. Jennett B. Early Traumatic Epilepsy. Incidence and significance after nonmissile injuries. *Archives of Neurology* 1974; 30:394-398.
47. Johnston SC, Darragh TM, Simon RP. Postictal pulmonary edema requires pulmonary vascular pressure increases. *Epilepsia* 1996; 37:428-32.
48. Johnston A, Smith P. Sudden unexpected death in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007; 7:1751-1761.
49. Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP, et al. ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology* 1987; 37:1624-6.
50. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1987; 59:256.
51. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2016; 64:288-310.
52. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drugresistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-1077.

53. Gastaut H. Electro-encephalographic study of syncope. Its differentiation from epilepsy. *Lancet* 1957; 273:1018-1025.
54. Langan Y. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure* 2000; 9:179-183.
55. Lanz M, Oehl B, Brandt A, et al. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011; 167-172.
56. Lathers CM, Schraeder PL, Weiner FL. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987; 67:247-259.
57. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A Videometric Analysis of 56 Episodes of Transient Cerebral Hypoxia. *Annals of Neurology* 1994; 36:233-236.
58. Leung H, Schindler K, Kwan P, et al. Asystole induced by electrical stimulation of the left cingulate gyrus. *Epileptic Disorders* 2007; 9:77-81.
59. Leutmezer F, Serles W, Lehrner J, et al. Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology* 1998; 51:1175-1177.
60. Lin JTY, Ziegler DK, Lai CW, et al. Convulsive Syncope in Blood Donors. *Annals of Neurology* 1982; 11:525-528.
61. Livingston S. Abdominal pain as a manifestation of epilepsy (abdominal epilepsy) in children. *Journal of Pediatrics* 1958; 38:687-95.
62. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53:272-282.
63. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009; 50:4-9.
64. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996; 119:17-40.
65. Manitiuss-Robeck SV, Schüler P, Feistel H, et al. Iktuale Synkopen. *Nervenarzt* 1998; 69:712-716.
66. McCrory PR, Berkovic SF. Video analysis of acute motor and convulsive manifestations in sport-related concussion. *Neurology* 2000; 54: 1488-1491.

67. McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology and outcome. *British Medical Journal* 1997; 314:171-174.
68. Moseley B, Bateman L, Millichap JJ, et al. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy&Behavior* 2013; 26:375-385.
69. Moseley BD, Nickels K, Britton J, et al. How common is ictal hypoxaemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? *Epilepsia* 2010; 51:1219-1224.
70. Muhammed L, Adcock JE, Sen A. YouTube as a potential learning tool to help distinguish tonic-clonic seizures from nonepileptic attacks. *Epilepsy&Behavior* 2014; 37: 221-226.
71. Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS et al. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable epilepsies. *Epilepsy Research* 2009; 85:261-269.
72. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, et al. Episodic bradycardia as neurocardiac prodrome to coltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurology* 2014; 71:1300-1304.
73. Nakano I. The limbic system: an outline and brief history of the concept. *Neuropathology* 1998; 18:211-4.
74. Nass RD, Elger CE, Fink GR, Burghaus L. Kommotionelle Konvulsionen: epileptischer Anfall oder nicht? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2011; 79:655-659.
75. Nassar BA, Manku MS, Reed JD, et al. Actions of prolactin and furosemide on heart rate and rhythm. *BMJ* 1974; 2:27-29.
76. Nguyen-Michel VH, Adam C, Dinkelacker V, et al. Characterization of seizure-induced syncope: EEG, ECG, and clinical features. *Epilepsia* 2014; 55:146-155.
77. Nilsson P, Ronne-Engström E, Flink R, et al. Epileptic seizure activity in the acute phase following cortical impact trauma in rat. *Brain Research* 1994; 637:227-232.
78. Novy J, Carruzzo A, Pascale P, et al. Ictal bradycardia and asystole: an uncommon cause of syncope. *International Journal of Cardiology* 2009, 133:e90-93.
79. Opherk C, Coromilas J, Lawrence JH. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research* 2002; 52:117-127.

80. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42:1727-1732.
81. Ozkara C, Hanoglu L, Eskazan E, et al. Ictal spitting during a left temporal lobe-originated complex partial seizure: a case report. *Epileptic Disorders* 2000; 2:169-72.
82. Pavlova M, Singh K, Abdennadher M, et al. Comparison of cardiorespiratory and EEG abnormalities with seizures in adults and children. *Epilepsy&Behavior* 2013; 29:537-541.
83. Perlaki G, Orsi G, Schwarcz A, et al. Pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex: an ECG-fMRI study in men. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349:202-208.
84. Perron AD, Brady WJ, Huff JS. Concussive convulsions: emergency department assessment and management of a frequently misunderstood entity. *Academic Emergency Medicine* 2001; 8:296-298.
85. Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 2007; 16:504-508.
86. Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1021-1025.
87. Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T. No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. *Epilepsy Research* 2006; 70:127-132.
88. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44:179-85.
89. Rogers RC, Hermann GE. Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation-induced gastric acid secretion and bradycardia suppressed by oxytocin antagonist. *Peptides* 1986; 7:695-700.
90. Rossetti AO, Dworetzky BA, Madsen JR, et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76:885-887.
91. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364:2212-2219.

92. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurology* 2013; 12:966-977.
93. Salazar AM, Grafman J. Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention. *Handbook of Clinical Neurology* 2015; 128:525-538.
94. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, et al. Epilepsy and penetrating head injury I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35:1406-1414.
95. Sander JWAS, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. *British Medical Journal* 1997; 314:158-159.
96. Saulle M, Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: a review. *Rehabilitation Research and Practice* 2012; 2012:1-9.
97. Savic I, Engel J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:910-912.
98. Schernthaner C, Lindinger G, Potzelberger K, et al. Autonomic epilepsy - the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1999; 111:392-401.
99. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, et al. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability. *Hypertension* 2003; 42:1106-1111.
100. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007; 69:434-441.
101. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:725-737.
102. Siegler Z, Csüllög Z, Gyorsok Z, et al. Epileptológiai kivizsgálás során észlelt szívritmuszavarok. *Gyermekgyógyászat* 2016; 67:150-153.
103. Scopinho AA, Lisboa SFS, Guimaraes FS, et al. Dorsal and Ventral Hippocampus Modulate Autonomic Responses but Not Behavioral Consequences Associated to Acute Restraint Stress in Rats. *PLoSOne* 2013; 8:e77750.
104. Seyal M, Bateman LM, Li CS. Impact of periictal interventions on respiratory dysfunction, postictal EEG suppression, and postictal immobility. *Epilepsia* 2013; 54:377-382.



105. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. *Epilepsia* 2012; 53:825-831.
106. Strzelczyk A, Cenus M, Bauer S, et al. Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia* 2011; 52:1160-7.
107. Swartz CM, Abrams R, Lane RD, et al. Heart rate differences between right and left unilateral electroconvulsive therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1994; 57:97-99.
108. Tao JX, Yung I, Lee A et al. Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia* 2013; 54:858-865.
109. Temkin NR. Risk factors for posttraumatic seizures in adults. *Epilepsia* 2003; Supplement 44, 10:18-20.
110. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondary generalized tonic-clonic seizure: A videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-1407.
111. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures. *Brain* 2001; 124:2361-2371.
112. Tóth A, Kovács N, Perlaki G, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? *Journal of Neurotrauma* 2013; 30:2-10.
113. Tóth V, Hejjel L, Fogarasi A, Gyimesi C, Orsi G, Szucs A, Kovacs N, Komoly S, Ebner A, Janszky J. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *European Journal of Neurology* 2010; 17:780-787.
114. van Dellen E, Douw L, Baayen JC, et al. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings. *PLOS ONE* 2009; 4:e8081.
115. van der Lende M, Rainer S, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2015; 0:1-6.
116. van Diessen E, Diederer SJH, Brain KPJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia* 2013; 54:1855-1865.

117. Verberne AJM, Owens MC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Progress in Neurobiology* 1998; 54:149-168.
118. Vojvodic N, Sokic D, Jankovic S, et al. Concussive convulsions in the differential diagnosis of post-traumatic epilepsy. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2002; 130:274-277.
119. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, et al. Apneic seizures in the newborn. *American Journal of Diseases of Children* 1982; 136:980-984.
120. Willmore LJ. Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implicatins for treatment. *Epilepsia* 1990; 31:S67-73.
121. Willmore LJ. Posttraumatic epilepsy: what's contusion got to do with it? *Epilepsy Currents* 2012; 12:87-91.
122. Winesett P, Feliciano CA, Tatum IV WO. Temporal lobe seizures triggering recurrent syncope by ictal asystole. *Epilepsy&Behavior* 2009; 14:258-260.
123. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, et al. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* 1990; 40:1408-1411.

## VI. 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 Cs., 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 Cs., 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 Cs., 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. Agyrázkódáshoz 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., Dosztojevskij 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 absztrak-  
tok összesített impakt faktora: 33.559**

## VII. 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 segítségével és támogatásáért.

A statisztikai elemzés során nyújtott segítségével, 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).



## Ictal asystole: A systematic review

\*Dalma Tényi, \*Csilla Gyimesi, †Péter Kupó, \*Réka Horváth, \*Beáta Bóné, ‡Péter Barsi, \*§Norbert Kovács, †Tamás Simor, ¶Zsuzsa Siegler, \*\*László Környei, ¶András Fogarasi, and \*§József Janszky

*Epilepsia*, \*\*(\*):1–7, 2016  
doi: 10.1111/epi.13644

### SUMMARY

**Objective:** To comprehensively analyze ictal asystole (IA) on a large number of subjects.

**Methods:** We performed a systematic review of case report studies of patients diagnosed with IA (1983–2016). Each included case was characterized with respect to patient history, IA seizure characteristics, diagnostic workup, and therapy. In addition, comparative analyses were also carried out: two alignments were developed based on the delay between epilepsy onset and IA onset (“new-onset” if <1 year, “late-onset” if ≥1 year) and asystole duration (asystole was “very prolonged” if lasted >30 s).

**Results:** One hundred fifty-seven cases were included. All patients had focal epilepsy. In 7% of cases IA developed during a secondary generalized tonic–clonic seizure. Both the seizure-onset zone and the focal seizure activity at asystole beginning were usually temporal ( $p < 0.001$  and  $p = 0.001$ , respectively) and were lateralized to the left hemisphere in 62% ( $p = 0.005$  and  $p = 0.05$ , respectively). Asystole duration was  $18 \pm 14$  s (mean  $\pm$  SD) (range 3–96 s); 73% of patients had late-onset, 27% had new-onset IA. Compared to late-onset IA, new-onset IA was associated with female gender ( $p = 0.023$ ), preexisting heart condition ( $p = 0.014$ ), focal seizure activity at asystole beginning ( $p = 0.012$ ), normal neuroimaging ( $p = 0.013$ ), normal interictal EEG ( $p < 0.001$ ), auditory aura ( $p = 0.012$ ), and drug-responsive epilepsy ( $p < 0.001$ ). “Very prolonged” asystole was associated with secondary generalized tonic–clonic seizures ( $p = 0.003$ ) and tended to occur in extratemporal lobe seizures ( $p = 0.074$ ). No IA-related death was reported.

**Significance:** Characteristics considered to be typical of IA (focal, left temporal seizures appearing on grounds of a long-lasting, intractable epilepsy) seem only partially legitimate. We suggest that in new-onset IA, female gender and a preexisting heart condition could serve as predispositions in an otherwise benign epilepsy. We speculate that in late-onset IA, male-predominant changes in neuronal networks in chronic, intractable epilepsy and an accompanying autonomic dysregulation serve as facilitating factors.

**KEY WORDS:** Cardiac arrest, Autonomic nervous system, Arrhythmogenic seizures, Focal epilepsy.



Dalma Tényi is a doctoral student in the Doctoral School of Clinical Neurosciences, University of Pécs.

Accepted November 15, 2016.

\*Department of Neurology, University of Pécs, Pécs, Hungary; †Heart Institute, University of Pécs, Pécs, Hungary; ‡MR Research Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; §PTE-MTA Clinical Neuroscience MR Research Group, Budapest, Hungary; ¶Epilepsy Center, Bethesda Children’s Hospital, Budapest, Hungary; and \*\*Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology, Budapest, Hungary

Address correspondence to József Janszky, Department of Neurology, University of Pécs, Rét u. 2., Pécs 7632, Hungary. E-mail: jozsef.janszky@aok.pte.hu

Wiley Periodicals, Inc.

© 2016 International League Against Epilepsy

There has been a long-recognized association between epilepsy and autonomic cardiovascular control, ever since Russel reported in 1906 on the disappearance of a patient’s pulse during an epileptic seizure.<sup>1</sup> Ictal asystole (IA) has been reported in 0.22–0.4% of monitored patients,<sup>2–4</sup> although the possibility of underdetection has to be considered since Rugg-Gunn et al.<sup>5</sup> identified IA in 16% of patients with refractory epilepsy using implantable loop recorders. Characteristics assumed to be typical of IA are (1) focal,<sup>6</sup> (2) left-sided,<sup>2</sup> (3) temporal lobe seizures<sup>4,7</sup>



## KEY POINTS

- Ictal asystole is most likely a result of an ictal central autonomic dysregulation
- Depending on whether it appears at the beginning of the epilepsy or later, different predisposing factors contribute to the ictal development
- In new-onset ictal asystole, female gender and a preexisting heart condition may serve as predispositions in an otherwise benign epilepsy
- In late-onset ictal asystole, neuronal network changes in a chronic, therapy resistant epilepsy may contribute to the ictal manifestation

appearing on grounds of a (4) long-standing,<sup>2,8</sup> and (5) therapy-resistant epilepsy.<sup>8</sup> However, there is growing evidence that query not only IA's lateralizing<sup>3,8</sup> and localizing<sup>2,3</sup> value but also the therapy-responsive nature<sup>9,10</sup> and the epilepsy duration<sup>11</sup>: thus many aspects of IA still remain to be inconsistent. Moreover, conflicting opinions have risen regarding the overall nature of IA: some suggest its connection to sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP),<sup>12</sup> whereas others argue for its benign, self-terminating nature.<sup>13</sup> In our previous study we analyzed periictal autonomic dysregulation in therapy-resistant epilepsy and indicated its possible role in SUDEP.<sup>14</sup> In the present study we aimed to investigate IA on the largest number of patients ever reported, which enabled us to perform not only descriptive but also comparative statistical analyses.

## METHODS

### Search strategy

We performed a systematic review from the first date available (1983) to May 2016. PubMed and Scopus were searched for case reports, case series, reviews, and abstracts, using the search term “asystole” with the following prefixes: “ictal,” “seizure,” “convulsion,” and “epilepsy.” The searched articles' reference lists were also screened to find additional cases. We also searched for patients admitted for presurgical evaluation in our video–electroencephalography (EEG) monitoring units in Department of Neurology, University of Pécs and Bethesda Children's Hospital between 2006 and 2016, in whom diagnosis of IA was established. Inclusion was carried out if IA was captured by a simultaneous EEG–electroencephalography (ECG) recording. Asystole was defined as the lack of electric activity of the heart at least for 3 s.

### Database building and analysis

Data from individual cases were collected into one database. Duplicate cases were sought and excluded from our study. For each included case, the following variables were

collected, where available: (1) regarding the patient history, the age at onset of epilepsy, age at onset of IA, IA delay (delay between epilepsy onset and IA onset), gender, epilepsy risk factors, family history, preexisting heart condition, and the epilepsy's therapy responsiveness and presence of sodium channel blocker antiepileptic drug (AED) therapy; (2) concerning IA, the localization and lateralization of the seizure-onset zone and the seizure activity at asystole beginning, presence of clinical signs of a seizure before asystole, presence of a secondary generalized tonic–clonic seizure (GTCS), and asystole duration and asystole latency (duration between onset of seizure and onset of asystole); (3) regarding diagnostic workup, the findings of interictal and ictal EEG, adequate neuroimaging, and pathology (based on histology or neuroimaging); and (4) concerning therapy, the AED, cardiac pacemaker implantation, epilepsy surgery, and outcome. We defined drug-resistant epilepsy based on the 2010 Consensus proposed by the Task Force of the International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Therapeutic Strategies.<sup>15</sup>

Because localization and lateralization were not results of a standard evaluating system applied to all cases, we had different levels of evidence regarding them. Values from 0 to 4 were assigned to each data to indicate the highest level of evidence: “0” if not mentioned, “1” for interictal EEG, “2” for ictal scalp EEG, “3” for adequate neuroimaging,<sup>16</sup> and “4” for epilepsy surgery with Engel class I outcome.

Comparative analyses were also carried out. Two alignments were developed based on two different variables. The first grouping was obtained according to IA delay (delay between epilepsy onset and IA onset): cases were categorized new-onset if <1 year and late-onset if  $\geq 1$  year. The second alignment was performed based on asystole duration. The cutoff value was 30 s according to cardiac electrophysiology literature,<sup>17,18</sup> where vagally induced asystole >30 s was labeled “very prolonged” and “malignant.” We aimed to test whether the presence of a “very prolonged” IA (>30 s) was characteristic for different or more severe seizures.

Statistical analyses were performed using two-tailed binomial, Mann-Whitney, chi-square and Fisher's exact, logistic regression, and Spearman's rank correlation tests. Data were analyzed with IBM SPSS Statistics 22. Results were considered to be statistically significant if p-values were <0.05.

## RESULTS

One hundred fifty-two articles were identified; 156 IA cases met the inclusion criteria published in 71 articles (Data S1). Our working group has already published one of these cases as a case report.<sup>19</sup> Because we also added one patient diagnosed in our epilepsy-monitoring units, 157 cases were identified and included in our study.

### Patient history and asystolic seizures

Patient history and asystolic seizure characteristics are demonstrated in Table 1. Both the seizure-onset zone and the focal seizure activity at asystole beginning were lateralized to the left hemisphere (Table 2). Regarding localization, seizure-onset zone was predominantly temporal (Table 2). Depending on the level of evidence on localization it was in 80–82% of temporal, 6–10% of frontal, 3–5% of insular, and 3–11% of other origin. Among the four cases where insular lobe origin was stated, intracranial recording was conducted in one patient. Focal seizure activity at asystole beginning was also localized predominantly to the temporal lobe (Table 2).

**Table 1. Patient history and asystolic seizure characteristics**

Variable	Result	NOC
<b>Patient history</b>		
Age at onset of epilepsy (years)	28 ± 20* (r: 0–78) (M: 24.5)	116
Age at onset of IA (years)	41 ± 18* (r: 0–80) (M: 41)	118
Delay between onset of epilepsy and onset of IA (years)	14 ± 14* (r: 0–57) (M: 9)	118
IA delay	73% late onset, 27% new onset	157
Gender	51% male, 49% female	144
Epilepsy risk factors	58% had, 42% did not have	33
Febrile seizure	6% had, 94% did not have	18
Family history of epilepsy	17% had, 83% did not have	12
Preexisting heart condition	15% had, 85% did not have	103
Basal ECG	83% normal, 17% abnormal	82
Cardiac electrophysiologic abnormality	62% had, 38% did not have	21
AED therapy-resistant epilepsy	72% yes, 28% no	125
Sodium channel blocker AED	65% had, 35% did not have	103
Cardiodepressor AED therapy (CBZ, PHT)	50% took, 50% did not take	103
<b>Ictal asystolic seizure characteristics</b>		
Seizure onset	157 focal, 0 generalized	157
Seizure symptoms before asystole	98 was present, 13 was not present	111
Aura	60 was present, 44 was not present	104
AS during a secondary GTCS	12 yes, 120 no	132
Asystole latency (s)	39 ± 45* (r: 0–268) (M: 25)	66
Asystole duration (s)	18 ± 14* (r: 3–96) (M: 15)	148

AED, antiepileptic drug; AS, asystole; CBZ, carbamazepine; ECG, electrocardiography; GTCS, generalized tonic-clonic seizure; IA, ictal asystole; M, median; NOC, number of cases; PHT, phenytoin; r, range.  
\*Mean and standard deviation.

### Diagnostic workup

Interictal EEG was abnormal in 75% of cases. In 57%, ictal EEG showed focally developing bilateral seizure activity, whereas it remained focal in 43%. Neuroimaging results were abnormal in 55% of patients. The five most common underlying pathologies were the following: hippocampal sclerosis/atrophy (37%), neoplasm (17%), developmental abnormality (15%), posttraumatic lesion (8%), and cavernoma (5%). Further pathologic findings are listed in Table S1.

### IA delay (new-onset vs. late-onset IA)

The onset could be determined in all cases: 73% of patients had late-onset and 27% had new-onset IA. In the late-onset group, IA appeared 18 ± 13 years (mean ± SD) (range 1–57 years) after the epilepsy onset. Variables showing significant differences between the two groups are demonstrated in Table 3. We found that in the late-onset group the delay between epilepsy onset and IA onset was significantly longer in females than in males ( $p = 0.038$ ). Regarding preexisting heart condition, although the new-onset group showed significantly greater incidence, an exact type of predisposing cardiac disease could not be determined: differences were not significant in conduction problems, structural heart disease, or hypertension.

### IA duration

IA ≤ 30 s (not “very prolonged”) was recorded in 90% of patients, whereas 10% showed “very prolonged” asystolic periods (> 30 s), with a mean duration of 49 ± 18 s (range 31–96 s). We found asystole developing during secondary GTCS to be “very prolonged” ( $p = 0.003$ ). There was a tendency that asystoles developing in the course of

**Table 2. Lateralization and localization data of IA**

	HLOE	Result	Significance (p-value)	NOC
<b>Lateralization</b>				
Seizure-onset zone	0	62% L, 38% R	0.005	142
	1	63% L, 37% R	0.004	134
	2	63% L, 37% R	0.004	132
	3	64% L, 36% R	0.053	53
	4	65% L, 35% R	0.21	23
Focal seizure activity at AS beginning		69% L, 31% R	0.05	32
<b>Localization</b>				
Seizure-onset zone	0	84% T, 16% EXT	<0.001	153
	1	83% T, 17% EXT	<0.001	143
	2	83% T, 17% EXT	<0.001	139
	3	80% T, 20% EXT	<0.001	55
	4	83% T, 17% EXT	0.008	18
Focal seizure activity at AS beginning		81% T, 19% EXT	0.001	32

AS, asystole; EXT, extratemporal; L, left; HLOE, highest level of evidence; NOC, number of cases; R, right; T, temporal.

**Table 3. Comparison between patients with new-onset and late-onset ictal asystole**

	New onset IA	Late onset IA count (percentage)	Significance (p-value)	NOC
	Count (percentage)	Count (percentage)		
Female gender	25 (65.8%)	46 (43.4%)	0.023	144
Preexisting heart condition	9 (28.1%)	6 (8.5%)	0.014	103
Epileptic lesion on neuroimaging	11 (35.5%)	54 (61.4%)	0.013	119
Abnormal interictal EEG	10 (40.0%)	50 (90.9%)	<0.001	80
Unilateral epileptic activity at AS onset	12 (70.6%)	20 (34.5%)	0.012	75
Pathology: NMDA encephalitis	2 (16.7%)	0 (0%)	0.037	60
Auditory aura	5 (15.2%)	1 (1.4%)	0.012	104
AED therapy before IA diagnosis	6 (17.6%)	64 (92.6%)	<0.001	103
Intractable epilepsy	1 (4.2%)	89 (88.1%)	<0.001	125
Epilepsy surgery	2 (5.0%)	22 (21.6%)	0.018	142
	mean $\pm$ SD (range)	mean $\pm$ SD (range)		
Age at epilepsy diagnosis (years)	44 $\pm$ 22 (3–78)	24 $\pm$ 17 (0–70)	<0.001	116
Duration of epilepsy before IA (years)	0	18 $\pm$ 13 (1–57)		

AED, antiepileptic drug; SD, standard deviation; IA, ictal asystole; NOC, number of cases.

extratemporal seizures were mostly “very prolonged,” whereas ones developing during temporal seizures were <30 s ( $p = 0.074$ ). Independently of the aforementioned alignment, we found IA developing in patients with drug-resistant epilepsy to be shorter ( $18 \pm 16$  s) than in patients responsive to AED therapy ( $20 \pm 11$  s;  $p = 0.032$ ). Asystole duration did not differ between either late-/new-onset groups or between patients who received/did not receive sodium channel blocker medication, and asystole duration did not correlate with the number of sodium channel blockers the patients received.

### Therapy and outcome

Data regarding AED therapy adjusted after IA diagnosis were available in 84 cases, among which 100% of patients received AED medication. The most commonly adjusted drugs were levetiracetam (35%), carbamazepine (32%), lamotrigine (23%), and valproate (18%). We identified 24 patients who received only AED therapy without cardiac pacemaker implantation or epilepsy surgery; 54% of these patients obtained complete seizure freedom with a mean follow up of  $64 \pm 48$  months (range 6–128 months). In 25%, AED therapy could prevent asystole-related falls; however, non-asystolic seizures still appeared. In 21% of cases, AED therapy proved to be ineffective and asystolic seizures continued. Patient data regarding cardiac pacemaker implantation were available in 138 cases, among which 68% received the device (Table 4). In the late-onset group, in patients who were not candidates for epilepsy surgery, there were no attempts to stop ictal asystole solely with AED treatment; pacemaker implantation was performed right after the diagnosis. In the new-onset group, however, seven patients received pacemaker only after the failed attempt to control seizures with AEDs. Epilepsy surgery was carried out in 17% of those patients for whom data on surgery were available. Temporal lobe surgery was performed in 83% and extratemporal lesion resection in 17% of cases.

**Table 4. Comparison of outcomes between patients who received and did not receive pacemaker**

Therapy	Outcome	NOP <sup>a</sup>
Received PM and AED	Recurring asystolic falls	0
	Recurring nonasystolic seizures	14
	No recurrent seizures	19
	Unknown	2
Did not receive PM, only AED	Recurring asystolic falls	5
	Recurring nonasystolic seizures	6
	No recurrent seizures	12
Did not receive PM, only epilepsy surgery	Unknown	2
	Recurring asystolic falls	0
	Recurring nonasystolic seizures	2
	No recurrent seizures	6
	Unknown	0

AED, antiepileptic drug; NOP, number of patients; PM, pacemaker.  
<sup>a</sup>Only those patients are listed whose data on pacemaker implantation, AED adjustment, and epilepsy surgery were also available.

Temporal lobe procedures resulted in predominantly favorable Engel class I outcome (89%), whereas the extratemporal procedures failed to provide seizure freedom or result in Engel class I outcome. No IA-related death was reported in any of the 157 cases.

## DISCUSSION

We performed a systematic review of cases of IA and analyzed this phenomenon on the highest number of subjects ever reported. Gathering data of >150 patients enabled us to reevaluate classic IA characteristics, as well as to give a more comprehensive description by revealing its heterogeneous nature. We did not include patients with ictal bradycardia<sup>20</sup> because, in opposition to ictal asystole, where even the short (3–4 s) asystolic periods mostly cause convulsive syncope-like symptoms,<sup>4,21</sup> ictal bradycardia is less likely to result in such symptoms, and asymptomatic presentation is rather characteristic.<sup>8</sup>

### Reevaluation of characteristics considered to be typical of IA

Characteristics, previously assumed to be typical of IA are (1) focal,<sup>6</sup> (2) left-sided,<sup>2</sup> (3) temporal lobe seizures<sup>4,7</sup> appearing in the context of a (4) long-standing,<sup>2,8</sup> (5) drug-resistant epilepsy.<sup>8</sup> In a systematic review of 103 IA cases, van der Lende et al.<sup>6</sup> confirmed the role of focal, temporal lobe seizures in a long-standing, drug-resistant epilepsy; however, they found inconsistency regarding lateralization.

According to our analysis, the following results were obtained. (1) Our study confirmed the previously recorded data regarding the underlying epilepsy's focal nature: all patients had focal epilepsy. Predominantly focal seizures resulted in asystole; however, in a minority of cases asystole appeared after a secondary generalization to GTCS. (2) Oppenheimer et al.<sup>22</sup> created the foundation for the lateralization hypothesis by registering bradycardia during left-sided stimulation and tachycardia during right-sided stimulation of the insular cortex. Although there are studies reinforcing this inference,<sup>23,24</sup> lately it has been queried.<sup>3,6,8</sup> In our study, lateralization of the seizure-onset zone fortified the findings of Oppenheimer et al.,<sup>22</sup> although the seizure activity at asystole beginning showed partially different results: when lateralized, left hemispheric predominance could be observed; however, an abundance of cases showed bilateral seizure activity. (3) Regarding localization, significant temporal predominance has been detected previously.<sup>4,7,10</sup> Our results confirmed this, however, in a minority of cases, extratemporal (mostly frontal) localization could be detected, regarding both seizure-onset zone and seizure activity at asystole beginning. It seems plausible that not merely temporal but widespread cortical areas could owe the potential of evoking asystole. (4) Although patients with mainly chronic epilepsy formed the center of attention in previous studies on IA,<sup>2,8</sup> our results showed that it can also develop as a first manifestation of a newly onset seizure disorder. (5) Regarding therapy resistance we proved that although ~70% of IA patients failed >2 AED, one third of the cases are responsive to AED therapy; moreover, complete seizure freedom could be obtained.

As our results showed, characteristics assumed to be classic of IA are only partially legitimate, and profound reevaluation has to be considered. We propose "IA delay" and "IA duration" as two new characteristics, utilizing their ability to form a more detailed model of IA in which newly discovered features can be integrated successfully.

### IA delay

Based on our results, we propose IA to be a multifactorial condition, and depending on whether it appears at the beginning of the epilepsy or presents later, different predisposing factors contribute to the ictal manifestation. Basically it is most likely a result of a cortically mediated transient excessive vagal tone,<sup>6,13</sup> although the exact pathomechanism is still unclear.<sup>25</sup> So far one experimental animal study was

performed that could serve as an explanation: Lathers et al.,<sup>26</sup> proposing the lockstep phenomenon, found cardiac vagal neural discharges to intermittently synchronize 1:1 with chemically induced epileptic activity.

### Characteristics of new-onset IA

We found female predominance in new-onset IA (Table 3). In a recent meta-analysis, healthy women showed greater vagal activity compared to men.<sup>27</sup> This difference is attributed mainly to estrogen whose ability to increase parasympathetic tone has been proven in both rodent and human studies.<sup>27,28</sup> Oxytocin and prolactin have also been implicated in increasing vagal tone.<sup>27,29,30</sup> We suggest that female gender acts as a predisposing factor through the female hormone-induced elevated parasympathetic tone, which leads to increased susceptibility to vagal stimuli. Preexisting heart conditions, characteristic of new-onset patients, formed a heterogeneous group including mainly hypertension, coronary artery disease (CAD), and electrophysiologic anomalies. All three could facilitate IA, since hypertension and CAD are well known to be associated with autonomic instability,<sup>31,32</sup> and electrophysiologic abnormalities could also predispose to heart rate anomalies. The seizure activity at asystole beginning showed a focal pattern, and its left hemispheric predominance confirmed previous data on lateralization.<sup>22</sup> New-onset IA developed in a newly appearing seizure disorder, which proved to be benign. The seizures were responsive to AED therapy; interictal EEG and neuroimaging results were usually normal, and bilateral propagation of seizure activity was unusual. As for the usual occurrence of auditory aura we propose two hypotheses. According to the first one, the aura is not epileptic in origin but rather a presyncopal symptom resulting from cerebral hypoperfusion, since auditory auras during IA seizures are sometimes similar to auras presenting before syncope:<sup>33</sup> Novy et al.<sup>34</sup> and Rossetti et al.<sup>35</sup> reported on IA patients with auditory auras presenting as "muffled sounds." According to our second hypothesis, considering the benign epilepsy, and the normal neuroimaging and interictal EEG, sporadic cases of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (a condition with LGI1 mutation) could also explain the usual auditory aura. This is supported by the recent findings of Naasan et al.,<sup>36</sup> who recorded asystolic periods in LGI1-antibody encephalitis.

### Characteristics of late-onset IA

Late-onset IA appeared  $18 \pm 13$  (range 1–57) years after epilepsy diagnosis, implying that it resulted from an increasing epileptogenicity or evolvement of pathologic neural networks over time, both processes already proven in refractory epilepsy.<sup>37–39</sup> The bilateral seizure activity at asystole beginning characteristic in this group, also supports this theory. We found male predominance; moreover, we found that IA delay was shorter in men than in women. In our previous study we reported on more extended and

frequent seizure spread in males compared to females,<sup>40</sup> which was fortified by other investigations describing enhanced seizure-associated brain damage and different seizure propagation in males.<sup>41,42</sup> We suggest this gender difference to be the cause of male predominance, as well as the shorter IA delay in men. Heart rate variability<sup>43</sup> and MIBG (metaiodobenzylguanidine)-SPECT studies<sup>44</sup> have both shown increased interictal sympathetic activity in patients with chronic epilepsy (especially in chronic therapy-resistant epilepsy<sup>45</sup>), and this constantly elevated sympathetic function, in turn, could result in transient parasympathetic overflows, demonstrated by Alshekhlee et al.<sup>46</sup>

### IA duration

Our results showed that “very prolonged” asystole is characteristic after the secondary involvement of focal seizures into a GTCS. It seems plausible that more widespread and prolonged seizure discharge could generate more severe asystolic periods. We found that extratemporal seizures tended to eventuate >30 s long IA, implying that epileptic activity of various cortical structures could evoke asystole. We hypothesize the role of the medial prefrontal and cingulate cortex in extratemporal seizure-induced asystole, since the sympathoinhibitory and vasodepressor effects of these structures are well-observed in both experimental and clinical studies.<sup>47–49</sup> Regarding IA occurring during temporal lobe seizures, we imply an amygdalar<sup>47</sup> or insular propagation.<sup>50,51</sup> Therapy-resistant patients showed shorter IA. These patients were previously shown to have more severe dysautonomia with higher sympathetic and lower parasympathetic tone than therapy-responsive individuals.<sup>45</sup> We speculate that this excessive sympathetic and lower parasympathetic tone may be responsible for the shorter asystole durations in intractable epilepsy.

### IA’s connection to SUDEP

Conflicting opinions have arisen regarding the overall nature of IA: some suggest its connection to SUDEP,<sup>12</sup> while others argue for its benign nature.<sup>13</sup> Our data fortify the latter assumption: no IA related deaths were reported among the 157 patients. Moreover, even in cases where asystole lasted >30 (maximal 96) s, no report of permanent brain damage could be obtained. The link suggested between IA and SUDEP is rather weak for several reasons. In the MORTality in Epilepsy Monitoring Unit Study (MORTEMUS), all 11 monitored SUDEP cases were associated with secondary generalized seizures, developing postictally due to a generalized EEG suppression leading to cardiorespiratory failure.<sup>52</sup> In a systematic review, van der Lende et al.<sup>6</sup> gathered 13 patients with postictal asystole, which was preceded by postictal generalized EEG suppression, and found that 7 of them died of probable SUDEP. IA, on the other hand, is characteristic for focal seizures and is, by all means, an ictal phenomenon, with asystole developing within seconds after seizure onset. Furthermore,

Moseley et al.<sup>53</sup> suggested its self-terminating, thus seizure duration-reducing effect, due to asystole-induced cerebral hypoxia. Although IA should not be deemed a benign condition, considering the increased risk of severe injuries, our results show that both AED and surgical therapies are mostly effective in reducing ictal asystolic seizures. This result challenges the widespread use of cardiac pacemakers in the treatment of IA<sup>54</sup> and argues for its more limited application (in AED refractory patients who are not candidates for epilepsy surgery or who underwent unsuccessful surgery—concordant with the therapeutic algorithm proposed by Strzelczyk et al.<sup>4</sup>), although further evidence from prospective clinical studies are required for therapeutic guideline development.

## CONCLUSION

Characteristics considered to be typical of IA are only partially legitimate. Most likely IA is a result of an ictal central autonomic dysregulation, and depending on whether it appears as new-onset or late-onset, different predisposing factors contribute to the ictal manifestation. In new-onset IA, we hypothesize that female gender and a preexisting heart condition serve as predisposing factors, and that their co-occurrence with focal epileptic activity could result in IA in an otherwise benign epilepsy. Regarding late-onset IA, we hypothesize that asystolic seizures are consequences of changes in neuronal networks in a chronic, therapy-resistant epilepsy, more pronounced in males, with accompanying autonomic dysregulation serving as a further facilitating factor. IA is not restricted to temporal structures: frontal and insular cortical areas could also have IA-evoking capability.

## ACKNOWLEDGMENTS

József Janszky was supported by the Hungarian Brain Research Program, Grant No. KTIA\_13\_NAP-A-II/9,11. Norbert Kovács was supported by the Bolyai Fellowship of the Hungarian Academy of Science.

## DISCLOSURE

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal’s position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

1. Russel AE. Cessation of the pulse during the onset of epileptic fits. *Lancet* 1906;2:152–154.
2. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003;44:179–185.
3. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007;69:434–441.
4. Strzelczyk A, Cenusa M, Bauer S, et al. Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia* 2011;52:1160–1167.

5. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirell M, et al. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364:2212–2219.
6. van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;1–6.
7. Ghearing GR, Munger TM, Jaffe AS, et al. Clinical cues for detecting ictal asystole. *Clin Auton Res* 2007;17:221–226.
8. Nguyen-Michel VH, Adam C, Dinkelacker V, et al. Characterization of seizure-induced syncopes: EEG, ECG, and clinical features. *Epilepsia* 2014;55:146–155.
9. Bestawros M, Darbar D, Arain A, et al. Ictal asystole and ictal syncope. Insights into clinical management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:159–164.
10. Koukam C, Daems C, Guédon-Moreau L, et al. Recurrent unexplained syncope may have a cerebral origin: report of 10 cases of arrhythmogenic epilepsy. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:397–407.
11. Giovannini G, Meletti S. Ictal asystole as the first presentation of epilepsy: a case report and systematic literature review. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:136–141.
12. Winesett P, Feliciano CA, Tatum WO IV. Temporal lobe seizures triggering recurrent syncope by ictal asystole. *Epilepsy Behav* 2009;14:258–260.
13. Benditt DG, van Dijk G, Thijs RD. Ictal asystole. Life-threatening vagal storm or a benign seizure self-termination mechanism? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:11–14.
14. Toth V, Hejjel L, Fogarasi A, et al. Periictal heart rate variability analysis suggests long-term postictal autonomic disturbance in epilepsy. *Eur J Neurol* 2010;17:780–787.
15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–1077.
16. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain* 1996;119:17–40.
17. Carvalho MS, Reis Santos K, Carmo P, et al. Prognostic value of a very prolonged asystole during head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:973–979.
18. Islamoglu Y, Kakici M, Alici H, et al. Malign asystole during head-up tilt test: a case report and overview. *Eur J Cardiovasc Med* 2011;1:22–23.
19. Siegler Z, Csüllög Z, Gyorsok Z, et al. Cardiac arrhythmias recorded during video-EEG monitoring. *Gyermekgyógyászat* 2016;67:150–153. [Article in Hungarian]
20. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures. *Brain* 2001;124:2361–2371.
21. Manitiuss-Robeck S, Schüller P, Feistel H, et al. Ictal syncopes. Cardiac sympathetic innervation disorder as the etiology? *Nervenarzt* 1998;69:712–716. [Article in German]
22. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727–1732.
23. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, et al. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* 1990;40:1408–1411.
24. Swartz CM, Abrams R, Lane RD, et al. Heart rate differences between right and left unilateral electroconvulsive therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:97–99.
25. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725–737.
26. Lathers CM, Schraeder PL, Weiner FL. Synchronization of cardiac autonomic neural discharge with epileptogenic activity: the lockstep phenomenon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:247–259.
27. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:288–310.
28. Du XJ, Fang L, Kiriazos H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: experimental findings, hormonal mechanism, and molecular mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:434–475.
29. Rogers RC, Hermann GE. Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation-induced gastric acid secretion and bradycardia suppressed by oxytocin antagonist. *Peptides* 1986;7:695–700.
30. Nassar BA, Manku MS, Reed JD, et al. Actions of prolactin and furosemide on heart rate and rhythm. *BMJ* 1974;2:27–29.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256.
32. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, et al. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability. *Hypertension* 2003;42:1106–1111.
33. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical cues. *Brain* 2009;132:2630–2642.
34. Novy J, Carruzzo A, Pascale P, et al. Ictal bradycardia and asystole: an uncommon cause of syncope. *Int J Cardiol* 2009;133:e90–e93.
35. Rossetti AO, Dworetzky BA, Madsen JR, et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalization: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:885–887.
36. Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, et al. Episodic bradycardia as neuro-cardiac prodrome to coltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis. *JAMA Neurol* 2014;71:1300–1304.
37. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008;131:1818–1830.
38. van Dellen E, Douw L, Baayen JC, et al. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings. *PLoS ONE* 2009;4:e8081.
39. van Diessen E, Diederens SJH, Brain KPI. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia* 2013;54:1855–1865.
40. Janszky J, Schulz R, Janszky I, et al. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:773–775.
41. Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD. Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology* 2000;55:1479–1485.
42. Savic I, Engel J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:910–912.
43. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272–282.
44. Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction on temporal lobe epilepsy demonstrated by [<sup>123</sup>I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001;124:2372–2382.
45. Mukherjee S, Tripathi M, Chandra PS, et al. Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies. *Epilepsy Res* 2009;85:261–269.
46. Alshekhlee A, Guerch M, Ridha F, et al. Postural tachycardia syndrome with asystole on head-up tilt. *Clin Auton Res* 2008;18:36–39.
47. Verberne AJM, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 1998;54:149–168.
48. Devinsky O. Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Curr* 2004;4:43–46.
49. Perlaki G, Orsi G, Schwarcz A, et al. Pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex: an ECG-fMRI study in men. *J Neurol Sci* 2015;349:202–208.
50. Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57:1685–1688.
51. Catenoix H, Mauguinère F, Guénot M, et al. Recording the insula during ictal asystole. *Int J Cardiol* 2013;169:e28–e30.
52. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–977.
53. Moseley BD, Ghearing GR, Benarroch EE. Early seizure termination of ictal asystole. *Epilepsy Res* 2011;97:220–224.
54. Kepez A, Erdogan O. Arrhythmogenic epilepsy and pacing need: a matter of controversy. *World J Clin Cases* 2015;3:872–875.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Data S1.** List of the 71 articles describing patients with ictal asystole, which were used in database building in the course of the systematic review.

**Table S1.** Pathologic findings of patients diagnosed with ictal asystole.



## Concussive convulsions: A YouTube video analysis

\*Dalma Tényi, \*Csilla Gyimesi, \*Réka Horváth, \*†Norbert Kovács, ‡Hajnalka Ábrahám, \*Gergely Darnai, §András Fogarasi, ¶András Büki, and \*†József Janszky

*Epilepsia*, \*\*(\*)1–7, 2016  
doi: 10.1111/epi.13432

### SUMMARY

**Objective:** To analyze seizure-like motor phenomena immediately occurring after concussion (concussive convulsions).

**Methods:** Twenty-five videos of concussive convulsions were obtained from YouTube as a result of numerous sports-related search terms. The videos were analyzed by four independent observers, documenting observations of the casualty, the head injury, motor symptoms of the concussive convulsions, the postictal period, and the outcome.

**Results:** Immediate responses included the fencing response, bear hug position, and bilateral leg extension. Fencing response was the most common. The side of the hit ( $p = 0.039$ ) and the head turning ( $p = 0.0002$ ) was ipsilateral to the extended arm. There was a tendency that if the blow had only a vertical component, the bear hug position appeared more frequently ( $p = 0.12$ ). The motor symptom that appeared with latency of  $6 \pm 3$  s was clonus, sometimes superimposed with tonic motor phenomena. Clonus was focal, focally evolving bilateral or bilateral, with a duration of  $27 \pm 19$  s (5–72 s). Where lateralization of clonus could be determined, the side of clonus and the side of hit were contralateral ( $p = 0.039$ ).

**Significance:** Concussive convulsions consist of two phases. The short-latency first phase encompasses motor phenomena resembling neonatal reflexes and may be of brainstem origin. The long-latency second phase consists of clonus. We hypothesize that the motor symptoms of the long-latency phase are attributed to cortical structures; however, they are probably not epileptic in origin but rather a result of a transient cortical neuronal disturbance induced by mechanical forces.

**KEY WORDS:** Concussive convulsion, Nonepileptic seizure, Brain trauma, Seizure semiology.



Dalma Tényi is a student in the Doctoral School of Clinical Neurosciences, University of Pécs.

Following traumatic brain injury, we categorize (1) immediate (within seconds of impact), (2) early (<7 days), and (3) late (>7 days) convulsions. Contrary to early and late seizures, occurring in 4–53%,<sup>1</sup> the immediate concussive convulsions (CCs) are less frequent and are observed in

1.4% of concussions. Two previous video-based studies of athletes who had undergone CCs, focusing on sports-related CCs fortified its benign nature by revealing the normal results of the neuroimaging, electroencephalographic, and neuropsychological tests with a mean 3.5-year follow-up.<sup>2,3</sup> In our previous study, however, we found significant alterations in brain microstructure despite normal “routine” magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with mild traumatic brain injury,<sup>4</sup> querying its benign nature. The underlying pathophysiology of CCs remains unclear. McCrory et al.<sup>2,3</sup> suggest that at the moment of impact corticomedullary dissociation takes place resulting in disinhibition of brainstem activity being responsible for ictal motor phenomena. Others suggest that CCs are epileptic phenomena.<sup>5,6</sup> To our knowledge we performed the first YouTube

Accepted May 13, 2016.

\*Department of Neurology, University of Pécs, Pécs, Hungary; †PTE-MTA Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs, Hungary; ‡Department of Medical Biology, University of Pécs, Pécs, Hungary; §Epilepsy Center, Bethesda Children’s Hospital, Budapest, Hungary; and ¶Department of Neurosurgery, University of Pécs, Pécs, Hungary

Address correspondence to József Janszky, Department of Neurology, University of Pécs, Rét u. 2., Pécs 7632, Hungary. E-mail: jozsef.janszky@aok.pte.hu

Wiley Periodicals, Inc.

© 2016 International League Against Epilepsy

### KEY POINTS

- Concussive convulsion consists of two phases: a short-latency and a long-latency phase
- The short-latency phase encompasses motor phenomena resembling neonatal reflexes and can be attributed to brainstem activity
- The long-latency phase consists of clonus that is long and variable in duration, appears with latency and may carry lateralizing signs
- Nonepileptic clonus may appear as a result of a transient cortical neuronal disturbance induced by mechanical forces

video analysis on CCs to study their ictal phenomenology on the largest number of subjects with video-documented seizure-like motor phenomena ever reported.

## METHODS

### Search strategy

We performed a search on the popular, video-sharing website, YouTube (Google Inc, Mountain View, CA, U.S.A.; <http://www.youtube.com>) from videos uploaded between February 2005 and January 2016. Due to the public nature of the website, the use of videos did not require approval.<sup>7</sup> The following prefixes were used with “seizure,” “convulsion,” and “jerking” search terms: “accident,” “basketball,” “bicycle,” “BMX,” “boxing,” “fall,” “fight,” “football,” “hockey,” “horse fall,” “horse riding,” “knock out,” “motorcycle,” “rugby,” and “skateboard.” Inclusion criteria were the following: (1) impact to the head is clearly visible; (2) convulsive motor manifestations appear after impact; (3) since some videos end before the termination of the convulsion, inclusion was carried out only if the length of the video was sufficient for determination of clonus characteristics: localization, symmetry, and clonus frequency; (4) visibility index is >60% (visibility index: length of clearly observable convulsive phenomena/whole convulsion × 100); (5) no appearance of cardiorespiratory problems after impact in need of resuscitation. From the total of 86 searched videos resulting from the search terms, 25 met these inclusion criteria.

### Video analysis

Twenty-five videos (Data S1) were analyzed by four independent observers (D.T., C.G., J.J., and A.F.): three of them have >20-year experience in epileptic seizure semiology on both clinical and scientific level. A data form for each case was used, documenting the following characteristics: (1) gender; (2) estimated age; (3) the event leading to head injury; (4) the number and localization of blows to the

head; (5) presence of any visible signs of head wound; (6) general characteristics of the CCs: duration of motor symptoms, loss of consciousness, and state of the eyes; (7) tonic motor phenomena: fencing response<sup>8</sup> (FR) (a motor symptom was considered to be FR if asymmetrical posturing of the upper extremities—flexion of one arm, extension of the other—presented within 1 s after head trauma), “bear hug position<sup>3”</sup> (BHP) (symmetrical abduction and elevation of semiflexed arms and shoulders), and other tonic motor manifestations; (8) clonic motor symptoms; (9) lateralizing signs (we searched for lateralizing signs that occur in epileptic seizures<sup>9–12</sup>); (10) postictal period; (11) technical details and quality of the video.

In addition to video analysis, YouTube comments and press releases were searched where available for additional information regarding the outcome of the head injury. Because 12 of 25 videos were cut and ended before the termination of the convulsive phenomena, analysis was carried out of some of the time intervals, calculated with the minimum observable durations. The three affected variables were the duration of clonus, loss of consciousness, and the length of CC. Symptoms appearing <1 s after the hit were considered to be short-latency phenomena; otherwise they were deemed long-latency responses. Statistical analyses were performed using two-tailed binomial, Fisher’s exact and Mann-Whitney tests.

## RESULTS

### General observations of the casualty

Twenty-five CCs of 25 separate casualties were analyzed. Gender ratio was 24:1, male-to-female. Twelve percent of the casualties were estimated to be in the 10–15, 44% in the 15–20, and 44% in the 20–30 year age interval. Forty-four percent of CCs occurred during practicing amateur sports, 32% during professional sports, and 24% resulted from criminal acts. Although we aimed to search only sports-related concussions, six videos contained assault, since some of our search terms (e.g., “fight,” “knock out”) had a wider range of meaning. The distribution of sports resulting in CCs is demonstrated in Table 1. One subject wore a helmet.

**Table 1. Distribution of sports resulting in concussive convulsion**

Not sport (assault)	24%
Skateboard	20%
Mixed martial arts (MMA)	16%
Box	12%
Football	8%
BMX	8%
Rugby	4%
Hockey	4%
Basketball	4%



### Observations of the injury

Although at least two blows to the head could be observed in almost all events, the definite hit leading to the CC could be surely identified by the onset of symptoms. Lateralized hits were the eight left-sided (32%) and the seven right-sided (28%) ones, whereas nonlateralized were the following: six occipital (24%), three frontal (12%), and one blow to the vertex. The heads of persons with head injuries hit their opponent's body part in 48%, concrete in 36% of the cases, and a small number of injuries were observed on wood floor, ice, ground, and MMA (mixed martial arts) mat. Visible head wound could not be evaluated in 20% because of unfortunate camera position; were not present in 48%; and the remaining 32% of casualties showed signs of head wound. With the exception of one case, these wounds were superficial. One football player sustained zygomatic bone fracture.

### Concussive convulsions in general

The total duration of CCs ranged from 7–72 s (30s [mean]  $\pm$  18s [standard deviation]); both minimum and maximum values were determined based on whole videos. Apart from one casualty who seemed to only show signs of slight disorientation during his CC, loss of consciousness appeared to occur in all cases of CC (Table 3). In 11 of 25

videos loss of consciousness could be surely detected due to adequate testing of responsiveness: bystanders quickly went up to the injured person and started asking questions to see whether he was alright; these questions were also accompanied by physical contact (e.g., shaking the person's shoulder). In all 11 cases no response could be obtained. In one video, unilateral leg clonus (which did not evolve into bilaterality) was also accompanied by loss of consciousness. The durations were almost always identical to the length of the CCs ( $31 \pm 18$  s), except for two cases for which the unconsciousness lasted longer (10 and 45 min) but no intracranial injury was reported on the computed tomography (CT) examination. Eyes were open during 12 and closed during three events. Eye closure could not be evaluated in 10 cases due to camera positioning. Where evaluation was possible, eight nonvocalizing and three vocalizing (moaning, snoring) events could be observed.

### Tonic motor phenomena

#### Fencing response (FR)

FR occurred in 16 cases (64%) with the mean latency of  $0.3 \pm 0.5$  s (range 0–1 s) after impact and with the mean duration of  $12 \pm 13$  s (range 4–53 s) (Table 2). Head turning correlated with the side of the extended arm being

**Table 2. Short-latency responses**

Case no.	Sex	Age	SOH	Fencing response						Bear hug		Other tonic phenomena			
				EA	FA	Head	Leg	LAT	DUR	LAT	DUR	App	LAT	DUR	
1	M	20–30	Fr	R	L	R	IL	0 s	9 s						
2	M	15–20	L	L	R	L		1 s	4 s						
3	M	20–30	O							0 s	2 s				
4	M	15–20	L	L	R	L		0 s	53 s						
5	M	15–20	L										+	11 s	27 s
6	M	10–15	O							12 s	8 s		+	6 s	6 s
7	M	15–20	O	L	R	L		0 s	6 s				+	7 s	13 s!
8	M	20–30	L	R	L	R		1 s	12 s				+	1 s	27 s!
9	M	15–20	R										+	8 s	29 s
10	M	20–30	O										+	14 s	59 s
11	M	15–20	L	L	R	Fr	CL	1 s	12 s						
12	F	15–20	R	R	L		IL	0 s	5 s				+	5 s	19 s
13	M	15–20	V	L	R	L		0 s	6 s						
14	M	10–15	L	L	R	L	IL	0 s	4 s						
15	M	15–20	R	R	L	R	IL	0 s	13 s				+	13 s	20 s
16	M	20–30	R	R	L	R	CL	1 s	7 s						
17	M	20–30	Fr												
18	M	15–20	R	L	R	L	CL	0 s	29 s						
19	M	20–30	O										+	0 s	5 s
20	M	20–30	O	R	L	R	IL	1 s	4 s	5 s	3 s				
21	M	20–30	Fr							0 s	10 s				
22	M	20–30	R										+	15 s	8 s!
23	M	20–30	R	R	L	R		0 s	8 s				+	0 s	6 s
24	M	15–20	L	L	R	L	IL	0 s	4 s	4 s	4 s		+	8 s	43 s
25	M	10–15	L	L	R	L		0 s	8 s						

App, appearance; CL, contralateral; DUR, duration; EA, extended arm; eAge, estimated age; F, female; Fr, frontal; FA, flexed arm; IL, ipsilateral; L, left; LAT, latency; leg: the connection between the side of the flexed leg and the side of the flexed arm; M, male; O: occipital; R, right; SOH, side of hit; V, vertex; +, present; !, minimum observed duration because the video ended before the termination of the concussive convulsion.

ipsilateral ( $p = 0.0002$ ). Among the cases where clear left or right hit could be observed, the side of hit was ipsilateral to the side of the extended arm ( $p = 0.039$ ). The flexion and extension of the legs resembled the lower extremity responses of the asymmetrical tonic neck reflex (ATNR). It was ipsilateral in six and contralateral in three cases.

#### Bear hug position (BHP)

BHP was noted in five cases, among which two occurred with the latency of 0 s, basically in place of the FR, whereas three had a longer,  $7 \pm 4$  s latency, mostly following the FR (Table 2). It persisted for several seconds after the casualty had hit the ground. If the blow had only vertical component, BHP tended to appear more frequently as an immediate response ( $p = 0.12$ ).

#### Other tonic phenomena

Tonic motor symptoms, other than FR or BHP, were identified in 12 cases (Table 2). They occurred with short latency ( $0.3 \pm 0.6$  s, range: 0–1 s) in three cases. In this group, tonic extension of both legs occurred and lasted  $13 \pm 12$  s (range 6–43 s). In one case where the blow caused flexion of the neck, the tonic leg extension was accompanied by flexion of both arms. Tonic phenomena

with a longer latency of  $10 \pm 4$  s were observed in nine CCs and appeared always after the onset of the clonus (resulting in simultaneous tonic posturing and clonus), lasting  $25 \pm 17$  s. In this group, extension of both arms could be observed in six, extension and flexion of both arms in two, and asymmetrical arm or leg posturing in three cases. Generalized tonic posturing resembling typical epileptic generalized tonic-clonic seizures<sup>13</sup> was not observed. Unilateral tonic posturing did not occur.

#### Clonic motor symptoms and lateralization

Mean latency of clonus was  $6 \pm 3$  s (range 2–14 s), and mean duration was  $27 \pm 19$  s (range 5–72 s). Analysis of only the complete videos showed that duration of clonus was significantly longer when head hit concrete than when head hit the opponent's body parts ( $p = 0.036$ ). According to the onset and the spreading pattern of the clonus, 16 bilateral, 6 focally evolving bilateral, and 3 focal convulsions could be identified (Table 3).

Three types of lateralizing signs could be observed: unilateral clonus (in focal and focally evolving cases), clonus asymmetry (in bilateral convulsions), and eye deviation. Lateralizing signs appeared in 17 CCs. The side of the lateralized clonus was usually contralateral to the blow

**Table 3. Long-latency responses and outcome**

Case no.	Clonus					CC dur	UC dur	VIS, %	T/P	First aid	Outcome
	LAT	DUR	foc/gen	lat	FR (Hz)						
1	3 s	18 s!	gen	R	3.3	23 s!	23 s!	95	P	A	Good
2	3 s	14 s	gen		2.6	16 s	17 s	65	WV	A	Good
3	6 s	38 s	gen		1.8	43 s	44 s	100	W	NA	UNK
4	7 s	46 s	gen	R	1.5	53 s	53 s	100	W	UNK	Good
5	7 s	32 s!	gen		2.8	32 s!	32 s!	76	P	NA	UNK
6	6 s	14 s!	gen		4	14 s!	14 s!	100	P	NA	Good
7	2 s	19 s!	gen	L	2	20 s!	20 s!	89	P	NA	UNK
8	8 s	20 s!	foc>gen	R	2.7	27 s!	27 s!	100	P	NA	UNK
9	3 s	53 s!	gen		2.5	55 s	50 s	85	W	NA	UNK
10	3 s	72 s	foc>gen	R	4.2	72 s	10 min	84	W	NA	Good <sup>d</sup>
11	4 s	8 s	gen	R	1.5	15 s	16 s	100	W	NA	Good
12	3 s	16 s!	gen		2.3	19 s!	19 s!	67	P	UNK	UNK
13	8 s	59 s!	foc>gen	R	3	47 s!	47 s!	75	P	NA	Good
14	9 s	13 s	gen	R	2.5	22 s	22 s	77	W	NA	UNK
15	8 s	41 s	foc>gen	L	2.3	49 s	49 s	95	W	NA	UNK
16	3 s	5 s	gen		3	7 s	8 s	100	W	NA	UNK
17	?	25 s	gen	R	>5	25 s	do 25 s	100	W	A	Good
18	14 s	15 s!	gen	L	3	29 s!	29 s!	65	P	UNK	Good
19	5 s	41 s	gen	L	4.4	46 s	46 s	100	W	NA	Good
20	8 s	7 s!	foc	L	2	14 s!	15 s!	100	P	UNK	UNK
21	?	35 s	foc	L	1.75	45 s!	45 s!	100	P	A	Good
22	12 s	11 s!	foc>gen	L	>5	11 s!	45 min	100	P	A	Good <sup>b</sup>
23	2 s	6 s	foc	R	>5	8 s	12 s	100	W	NA	UNK
24	4 s	47 s	gen		3.8	51 s	74 s!	100	W	NA	Good
25	4 s	11 s!	foc>gen	R	2.7	14 s!	14 s!	98	P	NA	UNK

A, adequate; bl, bilateral; CC, convulsive convulsion; do, disoriented; foc, focal; FR, frequency; L, left; lat, laterality; NA, not adequate; P, partial; R, right; T/P, whole/partial video; UC, unconsciousness; UNK, unknown; VIS, visibility index; W, whole; !, minimum observed duration because the video ended before the termination of the convulsive convulsion; ?, could not be evaluated.

<sup>d</sup>See <http://www.bloodyelbow.com/2015/2/20/8077161/update-fighter-who-suffered-seizure-at-russian-mma-event-to-return-to-training-1-month>.

<sup>b</sup>See [http://futbol.as.com/futbol/2005/03/21/mas\\_futbol/1111390007\\_850215.html](http://futbol.as.com/futbol/2005/03/21/mas_futbol/1111390007_850215.html).

( $p = 0.039$ ) (Tables 1 and 2). Eye deviation was noted in one case, it was consistent with the other lateralizing sign, and was contralateral to the side of the blow. No connection could be detected between the clonus and the FR: side of the lateralized clonus did not correlate with the side of extended arm in FR. In 5 of 25 cases the side of hit, the FR, and the clonus were all consistent, meaning that the extended arm in FR was ipsilateral while the lateralized clonus was contralateral to the hit.

Clonus frequency ranged 1–5 Hz, whereas tremulousness<sup>13</sup> (>5 Hz) appeared in three cases. Clonus frequency did not correlate with clonus duration.

### Postictal period and outcome

Thirty-six percent of the casualties seemed slightly disorientated postictally, but by the time the ambulance arrived, adequate, reactive condition could be noted (Table 3). Eight percent showed immediate recovery after the termination of the convulsion. In 8%, the loss of consciousness persisted after the termination of the convulsion (45 and 10 min). In 44%, the postictal period could not be observed due to the early cut of the video.

According to YouTube comments and press releases, 52% of the outcomes were favorable, and no persisting symptoms remained. YouTube comments were written by the uploaders of the videos (usually a friend who witnessed the CC), mentioning the amount of time the casualty stayed in hospital, stayed away from sport activities, and giving an overall insight into the severity of the injury outcome. In 48%, the outcome was unknown. No event was analyzed with a known unfavorable outcome.

Adequate first aid was given to 5 and not adequate first aid to 16 casualties; in four videos the quality of first aid could not be determined (Table 3).

## DISCUSSION

To our knowledge we performed the first YouTube video study on CCs to utilize the advantages of the public video-sharing website, namely the large number of obtainable videos with a wider range of sports-related concussions. Although previous studies discussed the reliability of seizure-displaying YouTube videos when used as a learning tool,<sup>14,15</sup> to our knowledge we are the first to perform a scientific research on semiology based on YouTube videos displaying seizure-like phenomena. This fast-growing database with a large number and wide spectrum of seizure-displaying videos could underlie further epilepsy research.

We found that CCs were not specific to any kind of sport. Sadly we noted that in our study only one casualty wore a helmet, indirectly suggesting that proper protection of the skull is essential to reduce the risk of traumatic brain injury. Moreover, we found bystanders' reaction to the seizure disappointing: adequate actions could hardly be observed, rather panicking, hovering, missing the recovery position,

and performing heart massage on a convulsing casualty could be noted (Table 3). We would like to draw attention to the importance of basic first aid in cases of seizures, which is evidently incomplete in the public knowledge according to our study.

Malingering is not unusual in certain sports (e.g., football); however, in our study these sports are responsible only for a minority of CCs (five cases) because the majority of the cases happened during martial arts and assault. In addition the overall phenomenology of CCs argues against the case of a possible pretended seizure due to the similar phenomenology, the usual open state of the eyes, and the absence of a wavering clonus frequency.

There are two previously published, video-based semiologic studies on concussion-related seizure-like phenomena.<sup>2,3</sup> These studies investigated our<sup>2</sup> and six<sup>3</sup> events with seizure-like clonic movements, restricted to rugby and football sports, respectively. By analyzing a much larger number of CCs, we could perform a more systematic investigation including statistical analyses. Due to the nature of our study, our knowledge of the subjects' medical data was limited. There were facts though that suggested the presence of CCs instead of acute symptomatic seizures in the videos: the quick onset of symptoms<sup>6,16</sup> and the good outcome in all cases where it was discussed<sup>2,3,6</sup> argued against severe traumatic brain injury. Moreover, giving further fortification, in 2 of 25 cases the neuroimaging findings of the two athletes were revealed to be normal according to the press (Table 3).

We found a strong male predominance in CCs; however, we are the first to report on a female CC, and therefore it cannot be deemed exclusively male-specific. This gender ratio is probably due to the male predominance in sports requiring great physical effort, although theoretically a gender difference can also occur, similar to that in epilepsy.<sup>17</sup>

Our data showed that a CC can be divided into two main phases: a short-latency and a long-latency phase. Some motor phenomena occurred with a short-latency (0–1 s) after the head trauma, whereas the long-latency phase involved symptoms occurring >1 s after the hit.

### Short-latency responses

Short latency responses were FR, BHP, and bilateral leg extension. FR was the most common immediate motor response. It was previously suggested to be of brainstem origin based on its resemblance to ATNR and an animal experiment.<sup>8</sup> Our data support this theory: ipsilateral head turning to the extended arm and leg posturing (resembling leg responses of ATNR) could be observed. Regarding the underlying pathophysiology of FR, two hypotheses have to be taken into consideration. McCrory et al.<sup>2,3</sup> speculated that at the moment of impact, the mechanical force evokes a transient functional decerebration (similar to corticomedullary dissociation happening in convulsive syncope) and this disinhibition is responsible for not only the

immediate but all motor phenomena in CCs. Hosseini et al.<sup>8</sup> suggested that at the moment of impact the cerebellar peduncles are stretched, activating the ATNR pathway originating from the Deiter's nucleus. Although the lateralizing value of FR has not been reported, we found that the side of hit was ipsilateral to the extended arm, which fortifies the latter theory.<sup>8</sup> Supplementing the preceding hypotheses,<sup>2,8</sup> we suggest that at the moment of impact, the ipsilateral cerebellar peduncle is stretched, activating the ipsilateral Deiter's nucleus and due to simultaneous corticomedullary dissociation,<sup>2</sup> ATNR can develop, resulting in ipsilateral head turning, ipsilateral extension, and contralateral flexion of the arms (sometimes accompanied by leg posturing). Contrary to FR, when the hit did not have any sideward, just vertical component, BHP<sup>3</sup> tended to occur resembling the Moro reflex. The third type of immediate response, bilateral leg extension could also be attributed to the recurrence of a neonatal reflex: the symmetrical tonic neck reflex. Based on our data we hypothesize that immediate posturing is a result of the recurrence of neonatal reflexes, which takes place owing to a transitory disinhibition of the brainstem due to head trauma.

### Long-latency responses

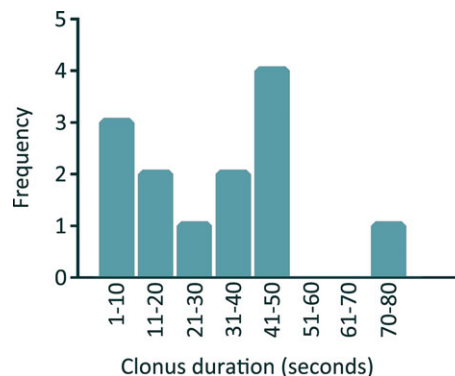
The long-latency response phase was characterized by massive, rhythmic clonus, sometimes superimposed with tonic motor phenomena. Clonus was (1) focal, (2) focally evolving bilateral, or (3) bilateral. Although the hypothesis about convulsive syncope-like transient decerebration<sup>2,3</sup> seems legitimate when applied to the short-latency phase, it could not serve as an explanation for the long-latency motor responses according to our data: (1) all 25 casualties showed massive, rhythmic clonus, which is unlikely to originate from brainstem activity and be a product of convulsive syncope-like decerebration, since the inhibitory process (which turns the tonic phase into a clonic one in grand mal) lacks in convulsive syncope,<sup>18</sup> thus typically no clonus, but myoclonic jerking, is associated with convulsive syncope<sup>18,19</sup>; (2) clonus latency was longer ( $6 \pm 3$  s, range 2–14 s), which makes a reflex decerebration response unlikely<sup>2,18</sup>; (3) clonus duration was too long ( $27 \pm 19$ , range 5–72 s) to be deemed convulsive syncope-like, since only notably shorter clonus durations were mentioned during convulsive syncope<sup>2,18–20</sup>; (4) unilateral or asymmetrical clonus was present in many cases, moreover, the side of the lateralized clonus and the side of the blow was contralateral, which makes a brainstem origin unlikely. Based on our findings, we speculate that motor symptoms in the long-latency phase are of cortical origin and are not in connection with the immediate responses (clonus and FR did not show any correlation according to laterality). Although the hypothesis about CC being a “benign” symptomatic epileptic seizure has already been raised,<sup>5</sup> our data do not confirm this. Evolution of seizure semiology during CCs either was not present or was strongly atypical to grand mal<sup>13,21</sup>: (1) separate

tonic phase could be observed neither in bilateral nor in focally evolving bilateral CCs; (2) in some cases tonic posturing occurred after and superimposed the clonic movement; and (3) Jacksonian march (or other focal seizure evolution) could not be detected. The big variability of clonus duration in CCs also goes against the theory of grand mal similarity (Fig. 1). Moreover, there was no evidence of tongue biting, enuresis, or typical postictal confusion.

Although in the absence of electrophysiology an epileptic mechanism cannot be excluded completely, based on our phenomenologic approach we suggest the hypothesis that motor symptoms of the long-latency phase are attributed to cortical structures; however, they may not be of epileptic origin but rather a result of a transient cortical disturbance induced by mechanical forces. A transient mechanically induced neuronal signal-impairment may underlie the clonic movements, similar to the observations by Hamer et al.<sup>22</sup> who elicited nonepileptic, focal clonus by electrical cortical stimulation. Given the big time variability despite the similar semiologic findings, we speculate that the combination of individual sensitivity and the degree of mechanical forces define the duration of the long-latency phase.

### LIMITATIONS

Owing to the nature of our study, interpretation of our results has to be carried out in the light of careful consideration of certain limitations. Twelve of 25 videos were cut and ended before termination of convulsive phenomena. This drawback hinders us from describing the further evolution of CCs and the exact duration on a bigger sample, which could reveal more information. In addition, because no adequate testing of responsiveness were carried out in 14 of 25 videos, stating the level of consciousness has to be interpreted with caution in these cases. Moreover, although only favorable outcomes were reported among 13 CCs, data were



**Figure 1.**

Clonus duration. The histogram demonstrates the distribution of clonus durations of those 13 cases where the clonic phase was not cut before the end in the video, thus the whole duration of clonus could be surely observed.

*Epilepsia* © ILAE

not known in the cases of 12 casualties, which hindered us from giving a more profound picture of the outcome of CCs outcome.

## CONCLUSION

CCs consist of two phases. The short-latency phase encompasses motor phenomena resembling neonatal reflexes and can be attributed to brainstem activity. The main motor symptom of the long-latency second phase is the clonus. Clonic movements are massive, rhythmic, usually long and variable in duration, appear with some latency, and may carry lateralizing signs. We suggest that the motor symptoms of the long-latency phase are attributed to cortical structures; however, they may not be of epileptic origin but rather a result of a transient cortical neuronal disturbance induced by the mechanical forces.

## ACKNOWLEDGMENTS

József Janszky and Hajnalka Ábrahám were supported by the Hungarian Brain Research Program, Grant No. KTIA\_13\_NAP-A-II/9,11. Norbert Kovács was supported by the Bolyai Fellowship of the Hungarian Academy of Science.

## DISCLOSURES

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## REFERENCES

1. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 10):11–17.
2. McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology and outcome. *BMJ* 1997;314:171–174.
3. McCrory PR, Berkovic SF. Video analysis of acute motor and convulsive manifestations in sport-related concussion. *Neurology* 2000;54:1488–1491.
4. Toth A, Kovacs N, Perlaki G, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? *J Neurotrauma* 2013;30:2–10.
5. Sander JWAS, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. *BMJ* 1997;314:158–159. Editorial.

6. Nass RD, Elger CE, Fink GR, et al. Komotionelle Konvulsionen: Epileptischer Anfall oder nicht? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79:655–659.
7. Brna PM, Dooley JM, Esser MJ, et al. Are YouTube seizure videos misleading? Neurologists do not always agree. *Epilepsy Behav* 2013;29:305–307.
8. Hosseini AH, Lifshitz J. Brain injury forces of moderate magnitude elicit the fencing response. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1687–1697.
9. Horváth R, Kalmár Z, Fehér N, et al. Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs. *Ideggyogy Sz* 2008;61:231–237. [Article in Hungarian].
10. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, et al. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res* 2001;43:125–133.
11. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Peri-ictal lateralizing signs in children: blinded multiobserver study of 100 children < or =12 years. *Neurology* 2006;66:271–274.
12. Wyllie E, Lüders H, Morris HH, et al. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 1986;36:606–611.
13. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondary generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994;44:1403–1407.
14. Muhammed L, Adcock JE, Sen A. YouTube as a potential learning tool to help distinguish tonic-clonic seizures from nonepileptic attacks. *Epilepsy Behav* 2014;37:221–226.
15. Fat MJ, Doja A, Barrowman N, et al. YouTube videos as a teaching tool and patient resource for infantile spasms. *J Child Neurol* 2011;26:804–809.
16. Jennett B. Early traumatic epilepsy. Incidence and significance after nonmissile injuries. *Arch Neurol* 1974;30:394–398.
17. Janszky J, Schulz R, Janszky I, et al. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:773–775.
18. Gastaut H. Electro-encephalographic study of syncope. Its differentiation from epilepsy. *Lancet* 1957;273:1018–1025.
19. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233–236.
20. Lin JTY, Ziegler DK, Lai CW, et al. Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol* 1982;11:525–528.
21. Conradsen I, Wolf P, Sams T, et al. Patterns of muscle activation during generalized tonic and tonic-clonic epileptic seizures. *Epilepsia* 2011;52:2125–2132.
22. Hamer HM, Lüders HO, Rosenow F, et al. Focal clonus elicited by electrical stimulation of the motor cortex in humans. *Epilepsy Res* 2002;51:155–166.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Data S1.** YouTube video links.