

CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2018. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Klinikai neurofiziológiai módszerek a cerebrovascularis betegségek diagnózisában és kezelésében (Hungarian)

Nagy Ildikó, Fabó Dániel

A hippocampus strukturális és funkcionális szerepe Parkinson-kórban (English)

Györfi Orsolya, Nagy Helga, Bokor Magdolna, Kéri Szabolcs

Az egyszeri allergéndőzis hatása az explicit-implicit emlékezetre parlagfű-allergiás sportoltó és nem sportolt betegeken (Hungarian)

Tokodi Margaréta, Csábi Eszter, Kiricsi Ágnes, Schultz Rebeka, Molnár H. András, Rovó László, Bella Zsolt

Funkcionális neurotoxicitás és szöveti fémszintek patkányban titán-dioxid-nanorészecskék szubakut légtúti adagolását követően (English)

Horváth Tamara, Vezér Tünde, Kozma Gábor, Papp András

A fotoszenzitív epilepszia elektroklinikai és prognosztikus sajátosságai (English)

Hülya Olgun Yazar, Günay Güllü, Tamer Yazar, Fulya Eren, Demet Yandım Kuşçu, Dursun Kirbaş

Az átlagos thrombocyta-térffogat változásának szerepe az akut ischaemias stroke patogenezisében: ok vagy következmény? (English)

Zeynep Özözen Ayas, Ufuk Can

A Parkinson-kór és a cardiovascularis rizikófaktorok kapcsolata – eset-kontroll vizsgálat a dél-alföldi régióban (English)

Markó-Kucséra Mária, Vécsei László, Paulik Edit

A kreativitás arcultatai a bipoláris hangulatzavar tükrében (Hungarian)

Réka Szakács

Clinical neurophysiological methods in diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases (Hungarian)

Ildikó Nagy, Dániel Fabó

Insights into the structure and function of the hippocampal formation: Relevance to Parkinson's disease (English)

Orsolya Györfi, Helga Nagy, Magdolna Bokor, Szabolcs Kéri

Effects of nasal provocation with a single-dose allergen on the explicit and implicit memory of physically active and inactive patients with ragweed allergy (Hungarian)

Margareta Tokodi, Eszter Csábi, Ágnes Kiricsi, Rebeka Schultz, András Molnár H., László Rovó, Zsolt Bellai

Functional neurotoxicity and tissue metal levels in rats exposed subacutely to titanium dioxide nanoparticles via the airways (English)

Tamara Horváth, Tünde Vezér, Gábor Kozma, András Papp

Electroclinical and prognostic characteristics of epilepsy patients with photosensitivity (English)

Hülya Olgun Yazar, Günay Güllü, Tamer Yazar, Fulya Eren, Demet Yandım Kuşçu, Dursun Kirbaş

Alteration of mean platelet volume in the pathogenesis of acute ischemic stroke: cause or consequence? (English)

Zeynep Özözen Ayas, Ufuk Can

Association of cardiovascular risk factors and Parkinson's disease – case-control study in South East Hungary (English)

Mária Markó-Kucséra, László Vécsei, Edit Paulik

The facets of creativity in the light of bipolar mood alterations (Hungarian)

Réka Szakács

CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2018. JANUÁR 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL
of the
Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
Horányi Béla Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society
and Hungarian Neuroscience Society

•
A Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermekneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság

HIVATALOS LAPJA



L

M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Triniger László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbely Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekbom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztonyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Idegyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,322 (2016)

ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

A Literatura Medica Kiadó az Idegyógyászati
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.
© Idegyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: LITERATURA MEDICA
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:

Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Klinikai neurofiziológiai módszerek a cerebrovascularis betegségek diagnózisában és kezelésében (Hungarian)** 7
Nagy Ildikó, Fabó Dániel

- A hippocampus strukturális és funkcionális szerepe Parkinson-kórban (English)** 15
Györfi Orsolya, Nagy Helga, Bokor Magdolna, Kéri Szabolcs

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Az egyszeri allergéndózis hatása az explicit-implicit emlékezetre parlagfű-allergiás sportoló és nem sportoló betegeken (Hungarian)** 25
Tokodi Margaréta, Csabi Eszter, Kiricsi Ágnes, Schultz Rebeka, Molnár H. Andor, Rovó László, Bella Zsolt

- Funkcionális neurotoxicitás és szöveti fémszintek patkányban titán-dioxid-nanorészecskék szubakut légiúti adagolását követően (English)** 35
Horváth Tamara, Vezér Tünde, Kozma Gábor, Papp András

- A fotoszenzitív epilepszia elektroklinikai és prognosztikus sajátosságai (English)** 43
Hülya Olgun Yazar, Günay Güll, Tamer Yazar, Fulya Eren, Demet Yandım Kuşçu, Dursun Kirbaş

- Az átlagos thrombocyta-térfogat változásának szerepe az akut ischaemiás stroke patogenezisében: ok vagy következmény? (English)** 49
Zeynep Özözen Ayas, Ufuk Can

- A Parkinson-kór és a cardiovascularis rizikófaktorok kapcsolata – eset-kontroll vizsgálat a dél-alföldi régióban (English)** 57
Markó-Kucséra Mária, Vécsei László, Paulik Edit

ESETISMERTETÉS

- A kreativitás arculatai a bipoláris hangulatzavar tükrében (Hungarian)** 63
Szakács Réka

REVIEW ARTICLES

- Clinical neurophysiological methods in diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases (Hungarian)** 15
Ildikó Nagy, Dániel Fabó

- Insights into the structure and function of the hippocampal formation: Relevance to Parkinson's disease (English)** 15
Orsolya Györfi, Helga Nagy, Magdolna Bokor, Szabolcs Kéri

ORIGINAL ARTICLES

- Effects of nasal provocation with a single-dose allergen on the explicit and implicit memory of physically active and inactive patients with ragweed allergy (Hungarian)** 25
Margaréta Tokodi, Eszter Csábi, Ágnes Kiricsi, Rebeka Schultz, Andor Molnár H., László Rovó, Zsolt Bella

- Functional neurotoxicity and tissue metal levels in rats exposed subacutely to titanium dioxide nanoparticles via the airways (English)** 35
Tamara Horváth, Tünde Vezér, Gábor Kozma, András Papp

- Electroclinical and prognostic characteristics of epilepsy patients with photosensitivity (English)** 43
Hülya Olgun Yazar, Günay Güll, Tamer Yazar, Fulya Eren, Demet Yandım Kuşçu, Dursun Kirbaş

- Alteration of mean platelet volume in the pathogenesis of acute ischemic stroke: cause or consequence? (English)** 49
Zeynep Özözen Ayas, Ufuk Can

- Association of cardiovascular risk factors and Parkinson's disease – case-control study in South East Hungary (English)** 57
Mária Markó-Kucséra, László Vécsei, Edit Paulik

CASE REPORT

- The facets of creativity in the light of bipolar mood alterations (Hungarian)** 63
Réka Szakács



A folyóirat tartalma a
www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Roche Magyarország Kft. (3. oldal), Goodwill Pharma Kft. (6. oldal), Wörwag Pharma Kft. (2. borítóoldal),
Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:

Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition,
ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar



KLINIKAI NEUROFIZIOLÓGIAI MÓDSZEREK A CEREBROVASCULARIS BETEGSÉGEK DIAGNÓZISÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

NAGY Ildikó¹, FABÓ Dániel²

¹Szentendre Város Egészségügyi Intézményei, Neurofiziológiai Laboratórium, Szentendre

²Juhász Pál Epilepszia Centrum, Neurológiai Osztály, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0007>

www.elitmed.hu

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGICAL METHODS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASES

Nagy I, MD; Fabó D, MD, PhD

Idegggyogy Sz 2018;71(1-2):7-14.

A neurofiziológiai módszerek új teret hódítanak a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában és terápiájában. Míg az EEG vezető szerepe a post-stroke epilepszia diagnózisában változatlan, a thrombolysis eredményességének korai megítélésére, illetve a beteg állapotának prognosztizálásában a qEEG-paraméterek több vizsgálatban is bizonyították hatékonyságukat.

A súlyos állapotú betegek intenzív osztályon történő állandó EEG-monitorozása az intenzív osztályok szakmai protokolljának részévé vált.

Az intraoperatív neuromonitorozásban a carotisendarterectomy során végzett SSEP- (somatosensory evoked potential), illetve EEG-vizsgálat korán jelzi a rossz prognózisú kimenetelt.

A neurorehabilitáció egy újonnan felfedezett területe a neurofiziológiának, klinikai vizsgálatok bizonyították az rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) hatékonyságát a stroke-betegek rehabilitációjában. A brain computer interface (BCI) módszer kezdetét jelzi a modern rehabilitációnak, ahol robottechnikával a kiesett funkció helyettesíthető.

Kulcsszavak: *qEEG, intraoperativ neuromonitoring, neurorehabilitáció, cerebrovascularis betegségek, thrombolysis*

Neurophysiological methods are gaining ground in the diagnosis and therapy of cerebrovascular disease. While the role of the EEG (electroencephalography) in the diagnosis of post-stroke epilepsy is constant, quantitative EEG parameters, as new indicators of early efficiency after thrombolysis or in prognosis of patient's condition have proved their effectiveness in several clinical studies.

In intensive care units, continuous EEG monitoring of critically ill patients became part of neurointensive care protocols.

SSEP (somatosensory evoked potential) and EEG performed during carotid endarterectomy, are early indicative intraoperative neuromonitoring methods of poor outcome. Neurorehabilitation is a newly discovered area of neurophysiology. Clinical studies have demonstrated the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the rehabilitation of stroke patients.

Brain computer interface mark the onset of modern rehabilitation, where the function deficit is replaced by robotic technology.

Keywords: *qEEG, intraoperativ neuromonitoring, neurorehabilitation, cerebrovascular disease, thrombolysis*

Levező szerző (correspondent): Dr. NAGY Ildikó, Szentendre Város Egészségügyi Intézményei;
2000 Szentendre, Kanonok u. 1. (Leavezési cím: 2001 Szentendre, Pf. 58.) Telefon: (06-26) 501-444,
e-mail: nagyildikodr@citromail.hu

Érkezett: 2017. szeptember 5.

Elfogadva: 2017. október 10.

Hazánkban, a cerebrovascularis betegségek és helsősorban a stroke-ban alkalmazott neurofiziológiai vizsgálati módszerek, alulreprezentáltak. A thrombolysis mint a stroke ellátási módja rutinfeladatnak számít. A kvantitatív EEG-monitorozás, amellyel a thrombolysis nyomon követhető és a

betegek rövid, valamint hosszú távú kimenetele megitélhető nem képezi az alkalmazott protokollok részét. A cikkben olyan eljárásokról esik szó, amelyek mind a stroke-őrzőben, mind az intenzív osztályon és a műtőben is segítséget nyújthatnak az ott dolgozó kollégáknak a betegek ellátásában.

A qEEG-vizsgálat és előnyei

Az EEG képes nem invazív és invazív módon is az agy funkcionális állapotának dinamikus változásait ábrázolni. Egyedülálló abban, hogy nem invazív módon (is) jellemzhető vele az agy globális és regionális funkcionális állapota. Az EEG reprodukálható, ágy mellett végezhető vizsgálat, a folyamatoik hosszmetszeti követésére is alkalmas.

A kvantitatív EEG (qEEG) az EEG-módszer továbbfejlesztésének tekintetű, melynek során az EEG-mérés kiegészül olyan szoftveres opciókkal, amelyek az eredeti EEG-görbék ből származtatott adatokat szolgáltatnak. A qEEG-értékelése során ezen adatok klinikai értelmezése zajlik. Az EEG-ből származó információ modern számítógépes adatfeldolgozással grafikonok, trendek, színes ábrák formájában vizualizálható. Mivel a qEEG-adatok a standard EEG-ből származnak, ezért számos műtermék zavarhatja az értékelést. Az értelmezéshez hozzáértő személyzet szükséges, akár személyesen, akár távleletezés formájában.

Ischaemiás stroke alatti EEG-változások

Az EEG-változások szoros összefüggésben vannak az agyi vérátáramlással (cerebral blood flow, CBF) és metabolizmussal¹. Az EEG a corticalis pyramidissejtek által generált excitatoros és inhibitoros áramok összege. A III., V. és VI. rétegen található pyramissejtek kifejezetten érzékenyek a csökkent oxigenizációra, mint például az ischaemia, emiatt felelősek az EEG-n látható körös változások zöméért².

Ha a CBF 25–35 ml/100 g/perc mértékre csökken, előbb a gyors frekvenciák esnek ki, majd amint

a CBF 18–25 ml/100g/perc-re csökken, a lassú frekvenciák szaporodnak fel. Ez alatt beszélünk ischaemiás küszöbértékről (**1. táblázat**). Ezen az értéken az infarktusok akár órákkal később jelentkezhetnek³, az EEG-n δ-aktivitás látható.

Amennyiben a CBF az infarktusközött 10–12 ml/100g/perc alá csökken, az EEG-n elektromos csend (suppression) jelentkezik és a sejtkárosodások irreverzibilisek lesznek².

Korai, nagy kiterjedésű, súlyos CBF-csökkenés (8,6 ml/100 mg/perc) esetén a gyors frekvenciák regionálisan csökkennek δ kialakulása nélkül (regional attenuation without delta, RAWOD)⁴.

Periodikus epileptiform kisülések (periodic lateralized epileptiform discharge, PLED) súlyosabb károsodást jeleznek⁴. Általában akut agyi funkciózavart vagy féloldali agyi károsodást (általában destruktív) jelez, leggyakrabban cerebralis infarktusban fordul elő⁵. A PLED egy interictalis jel, vagy egy instabil ictalis-interictalis kontinuum⁶. Comatosus betegek differenciáldiagnosztikájában is szerepet játszik. A coma-NCSE-ben (non-convulsive status epilepticus) 5–10%-ában jelentkezik PLED. Az állapot egyik diagnosztikus kritériuma a 2,5 Hz alatti evolúciót vagy fluktuációt mutató periodikus minta (PLED vagy Bi-PLED) jelenléte is⁷.

PLED az esetek 80%-ában társul fokális rohamokkal és fokális neuroológiai tünetekkel, 30%-ában epilepsia partialis continuával⁸.

qEEG-módszerek ischaemiás stroke-ban

Az akut-szubakut ischaemiás stroke ellátásában és a kimenetelének prognosztizálásában a qEEG-módszereknek egyértelmű szerepét számos vizsgálat támasztja alá. Csak néhányat részletezünk a leggyakrabban alkalmazott qEEG-paraméter közül.

Összesített adatok alapján a magas amplitúdójú, lassú (1–3 Hz) δ-aktivitás korai megjelenése jellemző leginkább a hemisphaerialis ischaemiás stroke-ra, a δ-aktivitás korrelál legjobban az agyi vérátáramlás változással, az arteria cerebri media vagy carotis interna (ACM, ACI) stroke-ban a δ-aktivitás az azonos oldali fronto-temporo centralis elektródák-

CBF (ml/100 g/min)	EEG-változások	Sejszintű változások
35–50	normál	csökkent protein szintezis
25–35	gyors frekvenciák vesztése (8–14 Hz)	anaerob metabolismus, neurotransmitter-felszabadulás (glutamat)
18–25	alacsony frekvenciák szaporodása (4–7 Hz)	tejsavacidózis, ATP-szint-csökkenés
ischaemiás küszöbérték		
12–18	alacsonyfrekvenciák szaporodása (1–4 Hz)	Na-K pumpa zavara, intracelluláris oedema
infarktus-küszöbérték		
>10–12	szupresszió	Ca-felhalmozódás, anoxiás depolarizáció, sejthalál

1. táblázat. Az EEG kapcsolata az agyi vérátáramlással és a patofiziológiai változásokkal

ban a legkifejezettebb. Lásd *Finnigan* és *Van Putten* metaanalízisét a témában⁹.

A δ-aktivitás megjelenése előtt β-aktivitás-csökkenés vagy α-lassulás is megjelenhet.

A különböző frekvenciaspektrumok Fourier-transzformációjával nyert mutatók közül a δ-power fordított arányban, az α-power egyenes arányban korrelál legjobban az agyi vérátáramlás változásai-val¹⁰.

A qEEG-mutatók két csoportját tartották leginkább informatívnak: az egyik, a különböző spektrumok frekvencia analízise, a lassulás mértékét, míg a másik az agyi szimmetria index (brain symmetry index, BSI), az interhemisphaerialis aszimmetriát méri. Az első csoportba tartoznak a δ abszolút power, valamint a δ-α, illetve a δ-θ-α-β power arány (δ-α, illetve delta-alpha-omega-beta ratio, DAR, illetve DTABR) módszerek. Mindkét módszer prediktív értékét magasabbnak találták a klinikai skálánál, illetve növelték a képalkotó vizsgálatok prediktív képességét is⁹.

A DAR és DTABR numerikus értékeket szolgáltatnak, 0–1 között normális, 2 fölött kórosnak értékelendő. Egy 2015-ös vizsgálatban a 3,7-es DAR 100%-os specifikással és szennitivitással differenciált a radiológiaiag igazolt stroke és a kontroll között¹¹.

A BSI a két félteke közötti középspektrum power-különbséget méri az 1–25 Hz-ig tartó teljes spektrumban. Általában féltekénként négy bipoláris csatornáról (F3-C3, C3-P3, P3-O1, T5-O1, F4-C4, C4-P4, P4-O2, T6-O2) vezetik el. Szintén numerikus értéket ad, ahol a 0 a normális: teljes szimmetriát jelent, az 1-es a maximális aszimmetriát. A pdBSI (pair derived BSI) a homológ kétoldali csatornapárok közötti (a)szimmetriát méri.

Bizonyos vizsgálatok szerint ischaemiában a qEEG-paraméterváltozások megelőzhetik a klinikai tüneteket és az MR-változásokat. A diffúziósúlyozott (diffusion weighted imaging, DWI) MR-vizsgálat a CBF 35–40 ml/100 g/percen bekövetkező változásokat percen belül jelzi¹⁷, míg azonos CBF-en, az EEG-változások másodpercek alatt megjelenhetnek és időben követhetők¹⁸.

A DWI-MRI nem kóros minden ischaemiás stroke-ban, a módszer szennitivitása 80–90% között mozog¹⁹. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy néhány ischaemiás stroke-betegnél a sejthalál nem azonnal következik be, a klinikai deficit oka a véglegesen károsodott szinaptikus funkció²⁰.

Bár az ischaemia patofisiológiájáról az ismertek sokat bővültek, de az, hogy az EEG-jelek pontosan a folyamat mely szakaszát jelölik, még nem teljesen világos. Egyes feltételezések szerint legvalószínűbbnek tűnik, hogy a lassú δ-, θ-aktivitást a penumbra generálja^{12, 20}.

Klinikai vizsgálatokban, számos, egyéb qEEG-paramétert is alkalmaztak, de részletes tárgyalásuk meghaladná az összefoglaló célját.

A qEEG-módszereknek a stroke klinikai ellátásában két fontos területe van:

1. A thrombolysis alatti és közvetlenül utána mért folyamatos (continuous) cEEG-monitorozás (12–48 óra), amellyel valós idejű adatok alapján eldönthető az ellátás következő lépcsője, mint a mechanikus thrombectomy¹². Thrombolysis alatt cEEG-monitorozással korai változást észleltek a δ-power-ben az rTPA beadása után körülbelül 25–30 percce¹², míg a BSI-változás körülbelül 5–6 órán belül jelentkezett¹³. A δ-power-csökkenés a klinikai tünetek javulása előtt 2 órával következett be¹².

2. Szubakut, rövid felvétel a klinikai kimenetel prognosztizálására, illetve a neurorehabilitációs stratégiák eldöntésére.

A stroke kezdetétől számított 48 h-n belüli DAR egyezett leginkább a 30 napos NIHSS adattal¹⁴, míg a 24–72 óra között végzett EEG-ből nyert qEEG-paraméterek jó korrelációt mutattak a 7, illetve 30 napos NIHSS, illetve a 6 hónapos módosított Rankin-skálával, és az MRI-n az infarktus nagyságával¹⁵.

A klinikai kritériumok alapján az egyéves kimenetel 60%-ban becsülhető meg, ami az EEG-adatokkal együtt 85%-ra emelhető¹⁶.

A stroke utáni első 12 hónapban a qEEG jobban korrelált a klinikai kimenettel, mint a klinikai skálák.

Technikai oldalról nézve a módszer nem igényel sok elvezetési helyet, standard 16 csatorna elegendő volt a prognózis megítéléséhez³.

Neurointenzív megfigyelés alatti folyamatos EEG-monitorozás

2013-ban az ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) neurointenzív szekciója egy konszenzust fogalmazott meg az neurointenzív osztályon (nITO) kezelt betegek EEG-monitorozását illetően²¹.

Az ajánlások alapján folyamatos EEG- (continuous EEG; cEEG) monitorozás indikációját a következő állapotokban javasolják:

1. Refrakter konvulzív vagy nem konvulzív status epilepticusban a gyógyszerelés monitorozására.

2. Nem megmagyarázható, perzisztens comatus állapotokban rohamszűrésre: traumás agysérülés, subarachnoidealis vérzés (SAV), intracerebralis vérzés, szívmegállás, encephalitis, szeptikus és metabolikus encephalopathia.

3. Comatosus SAV-s betegeknél, ahol a klinikai vizsgálattal az állapotrosszabbodás nem ítéltető meg a késői vasospasmus okozta ischaemia kimutatására.

4. Szívmegállás utáni comatosus betegek prognózisának felállításában.

Az ITO-n kezelt betegeknél az epilepsziás tevékenység mellett az ischaemia kimutatása is fontos és nehéz feladat.

Neurofiziológiai vizsgálatok subarachnoidealis vérzésben

A SAV (subarachnoidealis vérzés) -betegek 20–40%-ában alakul ki késői agyi ischaemia (delayed cerebral ischaemia, DCI), amely klinikai tünetekben és/vagy radiológiai eltérésekben nyilvánul meg. Transcranialis Doppler-ultrahang (TCD) -vizsgálattal, 120 cm/mp feletti áramlási sebesség 60–70%-os szennitivitással jelzi a proximalis ACM (arteria cerebri media)-ben fellépő változást, de más érterületeket kevésbé vizsgáltak, illetve a distalis érszakasz nem vizsgálja²².

A klinikum alapján a rosszabbodás 40%-ban ítéltető meg, míg a qEEG-vel együtt ez 67%-ra emelhető, specificitása pedig 73%²³. A vasospasmus előtt az EEG-n lehet lassulás, a hátsó domináns ritmus megszakadása, rohamok, periodikus kisülések, reaktivitás hiánya, az alvási tranziszt hiánya. Rossz prognózisra utal a reaktivitás elvesztése, az alvás-ébrenlét ciklus hiánya. Regionális változások minden a δ hiánya vagy a 24 órán belül megmaradó gyorsabb frekvenciák jó prognózisra utalnak. A fennmaradó féloldali folyamatos δ vagy az α csökkenése rossz prognózist jelez²⁴.

SAV-betegeknél a szubklinikus epilepszia is detektálásra kerül, mely szintén rosszabb kimenetel társul⁴⁷.

A klinikai vizsgálatokban többféle qEEG-paramétert alkalmaztak, emiatt összehasonlításuk nehézségekbe ütközik.

Egy vizsgálatban a relatív α százalék variabilitását kétpercenként mérték, és hisztogram formájában jelenítették meg²⁵. Az eredmények alapján a variabilitás hiánya utalt vasospasmus kialakulására, amely eltérés átlagosan 2,9 nappal a TCD és az angiográfia eltérések előtt jelentkezett.

Egy 2011-es vizsgálatban 12 SAV-betegnél az α-sáv teljes power-t mérték minden 30 mp-ben az α frekvencia értékét kiszámították és 30 percen át átlagolták, így egy összetett α indexet nyertek. A 12 betegből összesen 8-nál alakult ki késői ischaemia. Hárrom betegnél az összetett α index, az ischaemia kialakulása előtt több mint 24 órával korábban elté-

rést mutatott²⁴. A DAR-ban mért változások szintén a tünetek megjelenése előtt jeleztek a vasospasmus okozta késői ischaemiát SAV-betegeknél²⁶.

A regionális EEG-power értékei specifikusabba a laesio nagyságára és természetére, valamint jobban összefüggnek a későbbi prognózissal, de önmagukban nem elegendőek az ischaemia detektálására. A féltekei különbségek az akut ischaemiás változásokat jelzik, de a vasospasmusban jelentkező multifokális, szubakut eltérésekben kevésbé érzékenyek. Bizonyos érték (mint a θ-frekvencia-tartomány növekedése) a penumbrával mutat összefüggést. Az ischaemia korai észlelésséhez a regionális, féltekei és teljes power- és frekvenciamérések kombinálása hasznos lehet²⁴.

Újabb, invazív módszerekkel is történtek vizsgálatok, például az intracorticalis EEG-n, 24 órán keresztül fennálló α/δ arány 25%-os változása a legjobb paraméternek bizonyult a vasospasmus kimutatásában 1–3 nappal az angiográfia eltérések előtt²⁷.

Subdurális elektródával az infarktus körül depolarizációt és a kérgi tovaterjedő gátlást (cortical spreading depression) regisztrálták, amelyeknek szerepét feltételezik a vasospasmus kialakulásában²⁸.

Intraoperatív neuromonitorozás carotisendarterectomia során

Carotisendarterectomia (CEA) esetén az esetek 2–3%-ában jelentkezik ischaemiás szövődmény, amely hátterében thromboembolisatio, vagy hipoperfúzió állhat²⁹.

A CEA utáni stroke szignifikáns morbiditással és közel háromszor nagyobb jövőbeni mortalitással jár³⁰. Az intraoperatív neuromonitorozás eldönteti a sönt behelyezésének szükségeségét az ACI (arteria carotis interna) kirekesztésekor. A CEA alatt leggyakrabban használt elektrofiziológiai módszer a SSEP- (somatosensory evoked potential) monitorozás. Ennek alapja, hogy amennyiben a CBF 14 ml/100 g/perc alá esik, perzisztens 50%-os SSEP-amplitúdócsökkenés lép fel³².

1950–2013 közötti 464 vizsgálat metaanalízise megállapította, hogy a carotisendarterectomia alatti SSEP-eltérések specificitása 91%, szennitivitása 58% volt³¹. Az SSEP 14-szer gyakrabban volt pozitív, amikor perioperatív ischaemiás esemény lépett fel. Ha az SSEP-eltérés irreverzibilis volt, 97%-ban alakult ki ischaemiás komplikáció. Fals negatív SSEP-értékek az esetek 0,96%-ában jelentkeztek³¹.

Az agyi véráramlás és metabolizmus változásait a qEEG-paraméterek 28–104 másodperc alatt

jelzik¹⁸. Azonban egy-egy kvantitatív EEG-paraméter bizonyos klinikai szituációban megbízhatóbb. Például az intraoperatív spektrális edge frekvenciák az isoflurananesztéziában végzett carotisendarterectomiában jelzik az ischaemiát, míg a relatív δ százalékváltozásai propofolanesztéziában pontosabbak¹⁸. Neuromonitorozás során lehetőség szerint kerülni érdemes a gázzanesztetikumokat, tekintettel nehezen kiszámítható, mérést befolyásoló hatásuk miatt⁴⁸.

A qEEG-paraméterek közül az interhemisphaerialis differenciát (BSI) mérő módszerek a féltekei változásokat mérik és hasznosak a carotisendarterectomy alatti monitorozásban³³.

CEA-műtét során, az SSEP mellett a „nyers” EEG-monitorozás is gyakran alkalmazott modalitás.

Itt említendő még az aneurysmák, cavernomák műtéti megoldásánál az elokvens területek kimutására és megkímélésére alkalmazott intraoperatív neuromonitorozás is.

A noninvasív neuromoduláció szerepe a post-stroke neurorehabilitációban

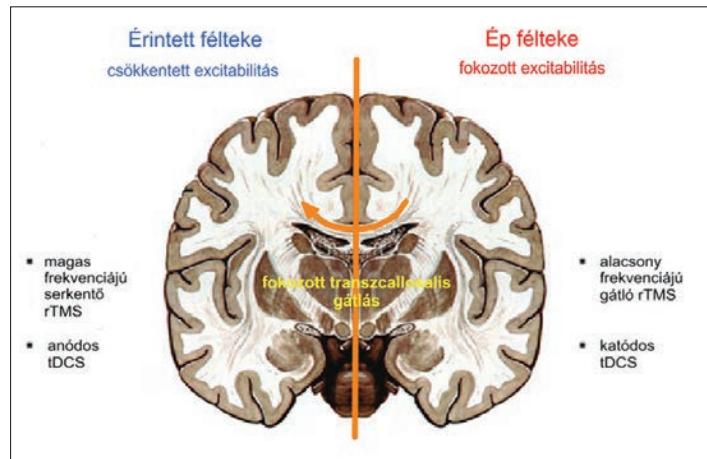
A neurorehabilitációs módszerek alapját a fizikai gyakorlatok képezik, amelyek intenzitásfüggők, időigényesek és a minden napos aktivitásokra fókuszanak. A beteg motivációja fokozható bizonyos videojátékokkal³⁴.

A neuromodulációs módszerek a modern neurorehabilitációs programok részét képezik. Ide tartozik a repetitív transcranialis mágneses stimuláció (rTMS) és a transcranialis egyenáram-stimuláció (transcranial direct current stimulation, tDCS), amelyek hasznos kiegészítő kezelési módok a stroke-rehabilitációban a motoros funkciók és aphasia kezelésében. Ez esetben a motoros és a beszéd funkció javítása az interhemisphaerialis kompetíció elméletén alapszik, mely szerint stroke-ban a két félteke közötti egyensúly megbomlik, az ép félteke felől fokozódik az interhemisphaerialis gátlás az érintett félteke irányában. Terápiás hatás az érintett félteke excitabilitásfokozásával vagy az ép félteke excitabilitáscsökkenésével érhető el³⁵.

Az rTMS-t a 90-es évek elején kezdték el alkalmazni a stroke-rehabilitációban³⁶.

A stroke-ot követően a motoros és szenzoros somatotopiákban változás következik be, amely a contralateralis primer motoros cortex aktivációjában, kétoldali ventralis premotoros cortex és szupplementer motoros area aktivitás fokozódásában nyilvánul meg³⁷.

Az alacsony frekvenciájú rTMS (1 Hz alatt)



1. ábra. Az rTMS- és tDCS-ingerlés hatása az ép és érintett félteke működésére

gátlja az ép hemisphaerium excitabilitását míg a magas frekvenciájú rTMS (5 Hz fölött) növeli az érintett félteke excitabilitását (**1. ábra**).

2014-ben jelentek meg európai, bizonyítékokon alapuló iránymutatások az rTMS terápiás alkalmazását illetően, amelyekben az idült motoros stroke kezelésében a contralaesionalis motoros cortex (M1) alacsony frekvenciájú rTMS kezelése B szintű ajánlást kapott³⁸.

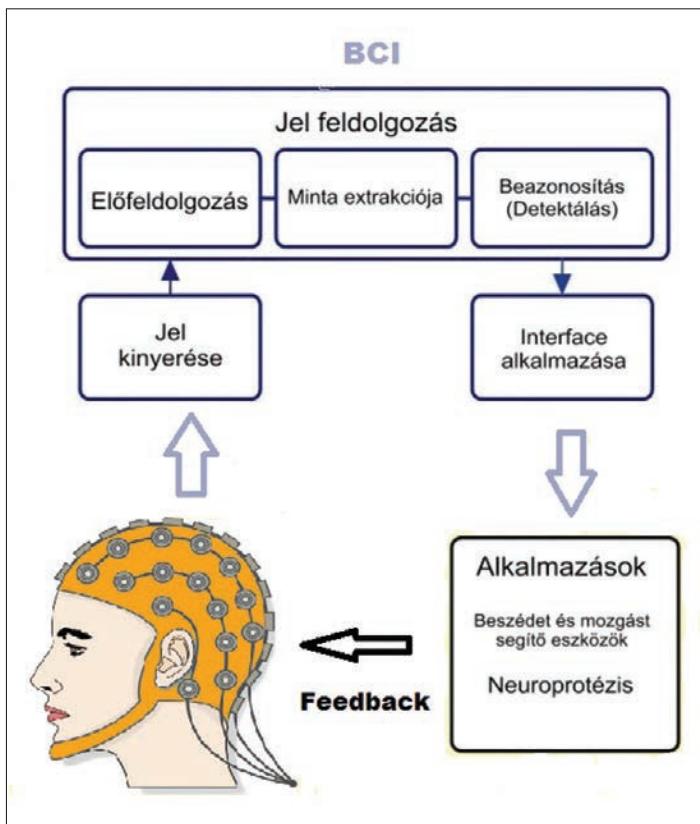
Egy, 2017-ben végzett szisztematikus áttekintés szerint a stroke-betegeknél a laesióval ellentétes motoros cortex gátlása hatásos lehet a motoros károsodás, aphasia, spasticitas, hemispatialis neglect és a dysphagia kezelésében, de terápiás klinikai jelentősége nem egyértelműen tisztázott³⁹.

A contralaesionalis gátló rTMS átmenetileg ronthatja a kétközös (bimanuális) mozgásokat, amelyek kivédhetők az érintett félteke anodalis tDCS ingerlésével⁴⁰.

A transcranialis egyenáram-stimuláció (tDCS) alacsony intenzitású egyenáramú ingerlést jelent, és polaritásfüggő változásokat okoz a cortexben. Az anód stimuláció fokozza, a katódstimuláció csökkeneti a corticalis excitabilitást és hosszabb távú alkalmazása hatással lehet a neuroplaszticitásra⁴¹ (**1. ábra**).

Neuron szinten a nyugalmi sejtmembrán polaritás váltását okozza, modulálja a spontán neuronalis oszcillációkat. *Ardolino* és munkatársai szerint a katód alatt a θ- és δ-aktivitás fokozódott⁴². A nem neuralis szövetekre is hatással van, például az anód alatt vasodilatatiót okoz⁴³.

Az elektródák elhelyezése fontos, a 10–20-s rendszerben történik, a motoros cortex ingerlésére a C3, C4, a látókéreg ingerlésre az O1, O2 elektródokat használják. Az ingerlés 1–2 mA áramerősséggel 20–40 percig tart.



2. ábra. Az agy-számítógép interface alapelve

Az aphasia kezelésében egy új modell szerint a szubdomináns félteke gátlása mellett a laesio körüli területek stimulációját alkalmazzák⁴⁴.

A neurorehabilitációban legújabban alkalmazott módszer, amely számos kutatás tárgyát képezi a motoros imagináció-agy-számítógép interface-szel kombinált módoszata (brain-computer interface – motor imagery, BCI-MI), amely rendszer egy robotkarral, egyéb eszközzel, vagy funkcionális elektromos stimulációval (FES) áll összeköttetésben (2. ábra).

Az EEG-alapú BCI esetében a jel származhat noninvasív vagy invazív, koponyába ültetett agyfelszíni vagy intracorticalis, elektródokról⁴⁵. A BCI létrehozásában négy elv alkalmazható leginkább: lassú corticalis potenciálok, különböző frekvenciákon mért eseményfüggő deszinkronizáció (ERD) vagy szinkronizáció (ERS), eseményfüggő P300 potenciál és a steady-state vizuális kiváltott válasz (SSVEP).

Az MI a motoros aktivitás megtervezése, képzeletbeli lejátszását jelenti. A folyamat során a képzelet alatt bekövetkező nagyrészt ipsilaterális motoros cortex mellett a contralateralis premotoros cortex aktiválódását is kihasználják. Ismételt feladatvégzés alkalmával neuroplaszticitás indukálódik, segítve a rehabilitációt⁴⁶.

Igen gyakori megoldás α - és μ -ERD és -ERS mérése képzelt vagy valós mozgások alatt. Az ERD rövid ideig tartó, jól lokalizálható, egy bizonyos eseménnyel szoros összefüggést mutató amplitúdó-redukció vagy teljesítménygátlás az α - és β -sávokban, míg az ERS fázikus és regionális teljesítmény-növekedést jelent.

A mért elektromos jeleket felerősítik, digitalizálják és számítógépes parancsokká alakítják. Ezek a parancsok különböző eszközöket irányíthatnak: például robotkar, beszélőgép, kerekesszék stb. A bénult végtarból, a robotkar segítségével vagy FES-sel szenzomotoros feedback generálódik, amely aktiválja a motoros cortexet is. A feedback elősegíti a felhasználót, hogy az agyi szignálok módosításával a robotkar vagy saját végtag (FES esetén) teljesítményét korrigálja.

Összefoglalás

Az EEG-vizsgálatoknak lényeges szerepük van az ischaemia észlelésében, követésében, a stroke-betegek kimenetének prognosztizálásában, a súlyos betegek neuromonitorozásában, az intraoperatív neuromonitorozásban és a neurorehabilitációjában. Az eddigi klinikai vizsgálatokban a qEEG-paraméterek számos skáláját alkalmazták. A megbízhatóbb összehasonlítás érdekében olyan egységes paraméter használata lenne üdvözítő, amely megbízható, könnyen regisztrálható, műtermékek kevésbé zavarják, reprodukálható, és hosszabb ideig követhető. A távlati célokat illetően indokolt lenne a fenti módszerek gyakorlati alkalmazásának bevezetése az ország vezető stroke-centrumaiban. Az intraoperatív neuromonitorozásban az SSEP-vizsgálat egyre szélesebb körben alkalmazott eljárás, de még nem képezi a CEA protokollok részét.

Az rTMS szerepe a hazai neurorehabilitációban fokozatosan bővül, viszont a BCI egyelőre még a kutató központok prívilégiuma.

IRODALOM

1. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973;4:674-83.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.4.4.674>
2. Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21:341-52.
3. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-65.
<https://doi.org/10.1002/ana.410360404>
4. Schneider AL, Jordan KG. Regional attenuation without δ (RAWOD). a distinctive EEG pattern that can aid in the diagnosis and management of severe acute ischemic stroke. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2005;45:102-17.
5. García-Morales I, García MT, Galán-Dávila L, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges. etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:172-7.
<https://doi.org/10.1097/00004691-200203000-00009>
6. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
<https://doi.org/10.1097/01.WNP.0000158699.78529.AF>
7. Leitinger M, Beniczky S, et al. Salzburg Consensus Criteria for NonConvulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015 Jun 16. pii. S1525-5050 (15)00258-9.
8. Andraus I, Andraus CF, Alves-Leon SV. Periodic EEG patterns. importance of their recognition and clinical significance. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2012;70(2).
9. Finnigan SP, Van Putten EEG. Quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management in ischaemic stroke. *Clinical Neurophysiology* 2013; 124:10-9.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.003>
10. Tolonen U, Sulg IA. Comparison of quantitative EEG parameters from four different analysis techniques in evaluation of relationships between EEG and CBF in brain infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981;51.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90007-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90007-9)
11. Finnigan F, Wong A. Stephen Read Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke. Δ/α ratio as an optimal QEEG index. *Clinical Neurophysiology* 2015.
12. Finnigan SP, Rose SE, Chalk JB. Rapid EEG changes indicate reperfusion after tissue plasminogen activator injection in acute ischaemic stroke. *Clin Neurophysiol* 2006;117: 2338-9.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.718>
13. Finnigan SP, Rose SE, Walsh M, Griffin M, Janke AL, McMahon KL, et al. Correlation of quantitative EEG in acute stroke with 30 days NIHSS score. Comparison with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2004;35:899-903.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000122622.73916.d2>
14. Finnigan SP, Walsh M, Rose SE, Chalk JB. Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2525-32.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.021>
15. Sheorajpanday RV, Nagels G, Weeren AJ, van Putten MJ, De Deyn PP. Quantitative EEG in ischemic stroke. Correlation with functional status after 6 months. *Clin Neurophysiol* 2011;122:874-83.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.07.028>
16. Cillessen JP, van Huffelen AC, Kappelle LJ, Algra A, van Gijn J. Electroencephalography improves the prediction of functional outcome in the acute stage of cerebral ischemia. *Stroke* 1994;25:1968-72.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.25.10.1968>
17. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Back T, Hossmann KA. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging* 1995;13(1):73-80.
[https://doi.org/10.1016/0730-725X\(94\)00080-M](https://doi.org/10.1016/0730-725X(94)00080-M)
18. Laman DM, Wieneke GH, van Duijn H, Veldhuizen RJ, van Huffelen AC. QEEG changes during carotid clamping in carotid endarterectomy. Spectral edge frequency parameters and relative band power parameters. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:244-52.
<https://doi.org/10.1097/01.WNP.0000167931.83516.CF>
19. Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, Detre JA, Edelman RR, Jaigobin C, et al. Evidence-based guideline. the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. *Neurology* 2010;75:177-85.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7c9dd>
20. Hofmeijer J, van Putten MJ. Ischemic cerebral damage. an appraisal of synaptic failure. *Stroke* 2012;43:607-15.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632943>
21. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients. Consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013;39:1337-5.
22. Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;65:316-23.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000349209.69973.88>
23. Rathakrishnan R, Gotman J, Dubau F, Angle M. Using continuous electroencephalography in the management of delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;14:152-61.
<https://doi.org/10.1007/s12028-010-9495-2>
24. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Critical Care* 2012;16:216.
<https://doi.org/10.1186/cc11230>
25. Vespa PM, Nuwer MR, Juhasz C, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:607-15.
[https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00071-0)
26. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2699-71.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.06.017>
27. Stuart RM, Waziri A, Weintraub D, et al. Intracortical EEG for the detection of vasospasm in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13:355-8.
<https://doi.org/10.1007/s12028-010-9414-6>
28. Dreier JP, Major S, Manning A, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009;132:1866-81.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp102>
29. Schwartz ML, Panetta TF, Kaplan BJ, et al. Somatosensory evoked potential monitoring during carotid surgery. *Cardiovasc Surg* 1996;4(1):77-80.
[https://doi.org/10.1016/0967-2109\(96\)83789-6](https://doi.org/10.1016/0967-2109(96)83789-6)
30. Rowed DW, Houlden DA, Burkholder LM, Taylor AB. Comparison of monitoring techniques for intraoperative cerebral ischemia. *Can J Neurol Sci* 2004;31(3):347-56.
<https://doi.org/10.1017/S0317167100003437>

31. Nwachukwu EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych, ME, Crammond DJ, et al. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015;72(1):73-80.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3071>
32. Hans SS, Jareunpoon O. Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients. *J Vasc Surg* 2007;45(3):511-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.11.035>
33. van Putten MJ, Peters JM, Mulder SM, de Haas JA, Bruijninckx CM, Tavy DL. A brain symmetry index (BSI) for online EEG monitoring in carotid endarterectomy. *Clin Neurophysiol* 2004;115(5):1189-94.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.002>
34. Sin H, Lee G. Additional virtual reality training using Xbox Kinect in stroke survivors with hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:871-80.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182a38e40>
35. Takeuchi N. Overview of non-invasive brain stimulation for motor recovery after stroke. *Int J Phys Med Rehabil* 2013;1:114.
<https://doi.org/10.4172/jpmr.1000114>
36. Pinter MM, Brainin M. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation. *Front Neurol Neurosci* 2013;32:112-21.
<https://doi.org/10.1159/000346433>
37. Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage* 2012;59(3):2771-82.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.023>
38. Lefaucheur JP, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125(11):2150-206.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
39. Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, Brigo F, Trinka E, Saltuari L, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2017 May 2.
<https://doi.org/10.1111/ane.12773>
40. Takeuchi NI, Tada T, Matsuo Y, Ikoma K. Low-frequency repetitive TMS plus anodal transcranial DCS prevents transient decline in bimanual movement induced by contralateral inhibitory rTMS after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26(8):988-98.
<https://doi.org/10.1177/1545968311433295>
41. Liew SL, Santarecchi E, Buch ER, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation. local and distant effects for motor recovery. *Frontiers in Human Neuroscience* 2014;(8):378.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00378>
42. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* 2005;568(Pt 2):653-63.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
43. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, Mordillo-Mateos L, Aguilar J, Onaral B, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage* 2010;49(3):2304-10.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.044>
44. Shah PP, Szaflarski JP, Allendorfer J, Hamilton RH. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation. *Front Hum Neurosci* 2013.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00088>
45. Mak JN, Member IEEE, Wolpaw JR. Clinical applications of brain-computer interfaces. Current state and future prospects IEEE. *Rev Biomed Eng* 2009;2:187-99.
46. Belardinelli P, Laer L, Ortiz A, Braun C, Gharabaghi A. Plasticity of premotor cortico-muscular coherence in severely impaired stroke patients with hand paralysis. *Neuroimage Clin* 2017;14:726-33.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.03.005>
47. Kondziella D. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. a systematic review, *Neurocrit Care* 2015;22(3):450-61. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0068-7>
48. Boisseau NB. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *J Anaesth* 2002;88 (6):785-9.



INSIGHTS INTO THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE HIPPOCAMPAL FORMATION: RELEVANCE TO PARKINSON'S DISEASE

Orsolya GYÖRFI¹, Helga NAGY^{2, 3}, Magdolna BOKOR¹, Szabolcs KÉRI^{1, 4, 5}

¹Nyírő Gyula Hospital – National Institute of Psychiatry and Addiction, Budapest

²National Institute of Medical Rehabilitation, Budapest

³Semmelweis University, Department of Neurology, Budapest

⁴Budapest University of Technology and Economics, Department of Cognitive Science, Budapest

⁵University of Szeged, Institute of Physiology, Szeged



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0015> www.elitmed.hu

A HIPPOCAMPUS STRUKTURÁLIS ÉS FUNKCIÓNALIS SZEREPE PARKINSON-KÓRBAN

Györfi O, MD; Nagy H, MD, PhD; Bokor M, MD, CSc;
Kéri Sz, MD, PhD, DSc

Idegggyogy Sz 2018;71(1-2):15-24.

The link between the hippocampus and declarative memory dysfunctions following the removal of the medial temporal lobe opened unexplored fields in neuroscience. In the first part of our review, we summarized current theoretical frameworks discussing the role of hippocampus in learning and memory. Several theories are highlighted suggesting that the hippocampus is responsible for assembling stimulus elements into a unitary representation that later can be utilized to simulate future events. The hippocampal formation has been implicated in a growing number of disorders, from neurodegenerative diseases to atypical cognitive aging and depression. Recent neuroimaging studies provided new opportunities to study in detail the hippocampal formation's role in higher levels of the nervous system. We will present data regarding the regional specialization of the hippocampus in experimental models developed for healthy and neurological conditions with a special focus on Parkinson's disease. Combined evidence from neuroimaging studies suggested that hippocampal volume is reduced in non-demented, newly diagnosed patients with Parkinson's disease, which is associated with impaired memory performance. These findings proposed that, beyond the well-known striatal dopamine loss, impaired hippocampal synaptic plasticity may contribute to cognitive and affective impairments in early Parkinson's disease.

Keywords: hippocampal formation, memory, learning, neuroimaging, Parkinson's disease

A hippocampus memórianyomok rögzülésében játszott szerepére epilepsziasebészeti céllal végzett kétoldali medialis temporalis lobectomy hívta fel a figyelmet. A neuropsichológia klasszikus esetének számító felfedezés új utat nyitott a kognitív idegtudományokban. Közleményünk célja a hippocampus anatómiai és funkcionális kapcsolatrendszerének bemutatása olyan alapvető kognitív folyamatokban, mint a tanulás és emléknyomok rögzítése, majd annak bemutatása, hogy ezek miként járulhatnak hozzá a Parkinson-kór nem motoros tüneteihez. A modern képalkotó eljárások új lehetőségeket nyújtanak a hippocampus szerepének megismerésére, különös tekintettel az alrégiók szerkezetének és szerepének tisztázására. Az alrégiók specifikus eltérései feltételezhetők nem csak neurodegeneratív körképekben, hanem az öregedésben és a depresszióban is. Több tanulmány egybehangzó megfigyelése a hippocampus volumencsökkenésére hívja fel a figyelmet újra diagnosztizált Parkinson-kóros betegeknél, amely összefügg a memóriadeficittel. A megfigyelés háttérében a dopaminerg rendszer szinaptikus plaszticitást befolyásoló szerepe feltételezhető. A hippocampus térfogatcsökkenése prediktív értékű lehet a Parkinson-kórban jelentkező kognitív hanyatlás kapcsán.

Kulcsszavak: hippocampus, memória, tanulás, képalkotó eljárások, Parkinson-kór

Correspondent: Orsolya GYÖRFI MD, Nyírő Gyula Hospital – National Institute of Psychiatry and Addiction, Department of Neurology; 1135 Budapest, Lehel u. 59. Phone: (06-1) 451-2678, e-mail: gyorfio@nyiro-opai.hu
<http://orcid.org/0000-0003-2758-3579>

Érkezett: 2017. március 4. Elfogadva: 2017. szeptember 15.

One of the main views in cognitive neuroscience attributes an essential role for hippocampus in declarative memory. This concept emerged after the observation of unexpected short-term memory deficits in patients who underwent bilateral temporal lobe resection¹.

Another pivotal approach regarding the hippocampal function refers to the spatial cognition. Research in non-primate mammals has an enormous contribution to our current knowledge in spatial navigation. The pioneering electrophysiological studies in freely moving rats discovering the place cells, suggested that the rodent hippocampal neurons show a particular firing pattern dependent on the animal's physical location².

Considering the differences between rodent and primate hippocampus pertaining to orientation (along a ventral-dorsal axis in rodents vs. an anterior-posterior axis in humans), cross-sectional area (uniform area along the longitudinal axis in rodents vs. increased anterior volumen in humans) it seemed deeply difficult to clearly define the functional similarities between the species's hippocampus³.

It has been hypothesized that mammals have a different cellular mechanism responsible for the spatial representation than the rodents. Robertson et al. suggested that the primate's environmental mental map is related to 'spatial view cells'. In vivo electrophysiological recordings in macaques hippocampal formation showed that the firing of these cells is conditioned by the gaze direction, related to the head orientation, it is independent of the animal's physical location⁴. Nowadays accumulating evidence supports the existence of the place cells in primates. Hori et al. observed place responsive cells in hippocampal formation and parahippocampal gyrus of monkeys performing real and virtual spatial tasks⁵. Intracranial recordings in humans during a goal-oriented navigational task also demonstrated the presence of hippocampal place cells, however the authors highlighted that a place – goal conjunction might seem a modulatory association of the hippocampal firing pattern⁶.

The above-mentioned evidences raised the question of a possible connection between spatial navigation and memory functions within the medial temporal lobe⁷. A recent theoretical framework proposed common threads between these two approaches, suggesting that the hippocampus serves as a memory hub relating the elements of the declarative memory into a spatial relational network⁸.

Electrophysiological recordings introduced a possible mechanism how the hippocampal neurons might process the temporal order of the elements of

ABBREVIATIONS

AUT:	alternate uses task
BDNF:	brain-derived neurotrophic factor
fMRI:	functional magnetic resonance
SPW-Rs:	sharp wave ripples
LFP:	local field potential
L-DOPA:	levodopa
VTA:	ventral tegmental area

declarative memory. It has been proposed that the place cells are able to operate like 'time cells' as well. The neural population encoding the place cells can shift their function: they not only fire at specific environment but also sense the temporal signal between the salient cues^{9, 10}.

The hippocampal formation has a strong implication to understand the connection between emotion and memory. The historic link between hippocampus and emotion dates back to anatomical data confirming the eminent position of the hippocampus in Papez circuit. Behavioral data reported different functional properties along the longitudinal axis: the ventral 'hot' hippocampus is linked to emotional processing while the dorsal, 'cold' cognitive hippocampus stands for declarative memories (including spatial processing) regardless of emotional content^{3, 11}.

In humans, decreased hippocampal volumes are associated with psychiatric disorders with strong affective components such as posttraumatic stress disorder and depression¹². Several theories had been introduced to explain the relationship among hippocampal atrophy and depression. The 'neurotoxicity hypothesis' suggested that a depressive state associates high glucocorticoid levels, and a prolonged exposure to high levels of cortisol increase the susceptibility to oxidative stress leading to hippocampal cell death¹³. The continuous stress might induce also a decrease in neurotrophic factors (BDNF) and the reduced neurogenesis results in hippocampal atrophy¹⁴.

Hippocampal structure and function

The hippocampal formation is composed of the Cornu Ammonis (CA1-CA3) regions, the dentate gyrus (DG), and the subiculum. The hippocampus proper is a relatively small structure and the sub-fields are in the order of a few millimeters with sub-regions CA1, CA2, and CA3 together having an average volume of around 1 cm^{7, 15}.

Memory formation, the main hippocampal operation includes at least three basic steps: encoding, consolidation, and subsequent retrieval of the learned material. These computations are ensured by the trisynaptic circuit within the hippocampus¹⁶. The trisynaptic wiring starts at entorhinal cortex (EC) sending the major polymodal sensory input to the DG via the perforant pathway. The axons of DG granule cells (mossy fibers) project to CA3 pyramidal cells which then project through Schaffer collaterals to CA1 pyramidal cells. The CA1 subregion receives preprocessed information from the subnetworks of the DG and CA3, but also receives direct projections from the EC. The axon collaterals of CA3 pyramidal neurons form a recurrent autoassociative network. The CA1 pyramidal neurons are the major output relay neurons, projecting via the subiculum complex back to the EC and to various subcortical and cortical areas¹⁷.

Considering the complexity of the hippocampal network it has been suggested that these subregions perform complementary operations in different cognitive tasks. The CA1 subregion has a main role in detecting the contrasts between the unprocessed sensory data arriving from EC and familiar information transferred from the CA3 (**Figure 1**). The CA1 is also involved in autobiographical memory retrieval and in learning the map-like representations. The DG on the basis of ‘similarity’ differentiates the similar and dissimilar patterns. The operation is termed pattern separation, it is a prerequisite tool in novelty detection. The autoassociative CA3 region through pattern completion is able to reconstruct the whole memory trace by using a just a fragment from a previous experience¹⁸.

Accumulating evidence sustains a functional distinction along the hippocampal longitudinal axis. Neuroimaging studies in healthy participants implementing an associative memory formation task points that the CA2, CA3, and DG supports the encoding, whereas the subiculum assists in the retrieval of the new associations^{19–21}.

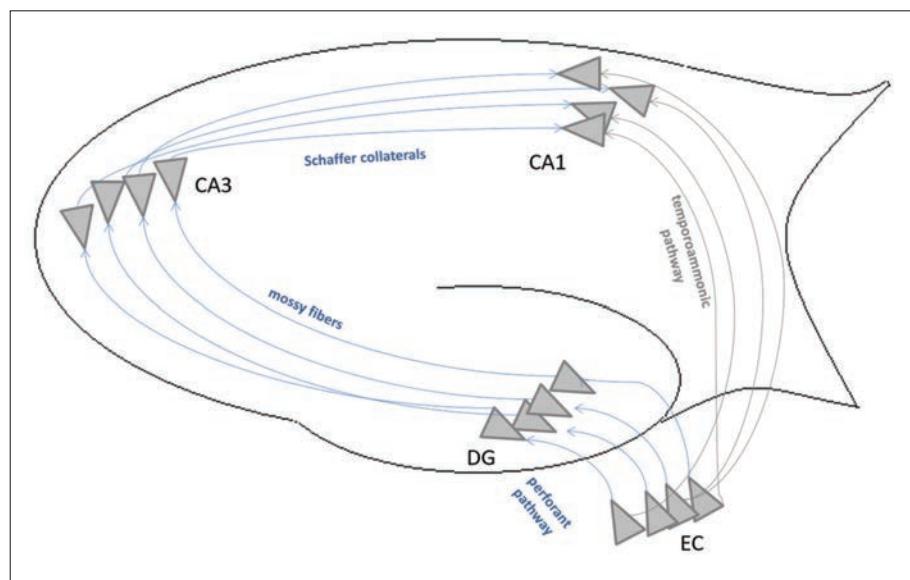


Figure 1. Connectivity within the hippocampus

CA1:pyramidal neurons in Cornu Ammonis 1; CA3: pyramidal neurons in Cornu Ammonis 3; DG: dentate gyrus; EC: entorhinal cortex

The trisynaptic pathway from the EC via the DG, CA3 and CA1 subregions represents the main direction of the information flow. The CA1 subregion represents the anatomical junction between the novel and already known sensory data.

Cellular mechanisms of the hippocampal memory formation

For an efficient memory formation the subjects have to accommodate to current environmental that assumes dynamic change in the behavior. These acts functionally can be monitored as distinct brain rhythms, extracellularly recorded as local field potentials²². Goal-oriented behavior assumes an initial preparation, when the subjects explore the environment to find the most appropriate acts leading to a subsequent reward. This phase requires focused attention, ensured by a cholinergic inhibitory signal that prevents hippocampal excitatory spread. The preparatory phase electrophysiologically is dominated by hippocampal theta oscillations (6-10 Hz). After attaining the target the behavior changes toward consummation (immobility and slow wave sleep). The shift towards ‘offline processing mode’ removes the cholinergic tone, releasing an excitatory circuit within the hippocampus. The LFP is characterized by sharp wave bursts in CA1, CA3, DG, subiculum, and entorhinal cortex. These sharp waves and the associated fast ripple oscillations are the electrophysiological correspondent of information rehearsal, ensuring the transfer of the newly acquired data back to neocortex, essential for long-term consolidation^{23, 24}.

The above-mentioned evidence highlights the importance of a proper frequency control within the

hippocampal network for memory formation. The adequate firing pattern is ensured by inhibitory GABAergic interneurons (basket cells). Two sorts of basket cells have been particularly considered to influence long-term memory consolidation. During theta state the cholecystokinin-containing (CCK) basket cells act as ‘calibrators’ by adjusting to similar firing patterns the subcortical afferent signals responsible for motivational acts. The parvalbumin containing basket cells (PV) contribute to SPW-Rs generation by keeping under temporal inhibition the pyramidal neurons followed by a rebound excitation contributing to synchronized bursts. The current data indicate that the PV basket cells – are responsible for the simultaneous firing of the pyramidal neurons during SPW-Rs generation, ensuring the periodicity by providing the critical time signal for hippocampal pyramidal neurons sustained firing during the ripple oscillation^{24, 25}.

Hippocampus dependent cognitive skills

A recent metacognitive approach suggested that the hippocampus serves as a hub, linking memory, imagination, and future predictive skills. The first remarks regarding the medial temporal lobe and future predictive skills can be traced back to the well-known study of H.M. who, in addition to extreme episodic memory impairments, was also unable to see himself in future scenes²⁶. The common roots of remembering past events and envisioning the future points toward a hippocampal mechanism, termed mental construction, a process that integrates different information in space and time into a rationale model. This hippocampal operation has two key principles: the first is the necessity of a core concept – the ‘central rule’ to bind together the details. The second principle refers to the type of the data to merge: the hippocampus-related computations are preferentially involved if there is an item-context relation among the data as in the case of autobiographical memory²⁷.

The mental construction is triggered by demands of pattern separation or pattern completion that engages different computations in hippocampus. The exact mechanism can be illustrated by the scene construction theory: when one is recalling a past experience, the hippocampus acts as a main director, setting up an imaginary scene, encompassing all of the details of an autobiographical event. These imaginary scenes have a predictive value to guide future behavior²⁸.

Future imagination is considered a process

grounded in frontoparietal network activity. The ability to imagine the future requires a flexible recombination of the stored information during mental construction. Flexible thinking assumes coupling of the frontoparietal network and salience networks to cross conventions, traditional patterns to generate novel scenarios. This skill is indexed as divergent thinking – a component of creative mental activity. Researchers seeking a common root of episodic memory and creativity hypothesized that differences in cognitive flexibility should relate to process of episodic-simulation. Episodic simulation was assessed with an experimental recombination paradigm: the investigators created several social spheres containing details of the subjects own lives (e.g. work, home, and sport team). In parallel cognitive flexibility was measured by the Alternate Uses Task (AUT) assessing divergent thinking. The key assumption proposed that details from the same sphere are more congruent and easier to recombine than details from different spheres (incongruent associations). During the test, the participants saw different memory details and they had to incorporate them into earlier defined social spheres. The results showed that the AUT flexibility scores correlated negatively with the congruent-incongruent difference scores, meaning that more flexible individuals are less affected by increasing combinatory demands associated with incongruent condition. In other words, the association suggests a relationship between episodic memory and episodic future thinking. The hippocampus seems to be of crucial importance to vivid imagination²⁹.

Enhanced creative potential and open-mindness has been reported in healthy individuals presenting low latent inhibition in association with high intelligence quotient and strong social supports³⁰. Latent inhibition is a personality trait, observed during classical conditioning. The latent inhibition paradigm connotes that a previously experienced stimulus needs longer time to acquire meaning than a new stimulus. Reduced latent inhibition is a fascinating field in neuroscience. In mentally intact conditions the subject are able to ‘dissociate’ the attributes of a previously learned association when they confront one of the (association’s) component in a novel environment. From the other hand, patients with schizophrenia showing low latent inhibition, reflect an altered association between a conditioned stimulus and an unconditioned stimulus when the conditioned stimulus was previously experienced in a different context. In other worlds the patients have difficulty to disrupt from past experiences³¹.

The above-mentioned examples show the importance of cognitive flexibility in optimizing the con-

tingencies to maximize reward. During conditioning the dopaminergic signals keeps the salience for reward, maintaining a focused attention on the relevant stimuli necessary for the favorable outcome¹⁸.

Our research group aimed to evaluate the modulating effect of the dopaminergic therapy on latent inhibition and schizotypal traits in PD patients. Several experimental paradigms in healthy humans demonstrated that dopamine agonists can disrupt latent inhibition^{31, 32}. The background mechanism suggests that in the initial stage of PD the dopamine agonist therapy might produce an overdose in the intact ventral striatum resulting in controversial side effects similarly to schizotypy (**Figure 2**). In the first study the latent inhibition was assessed with a visual search task

consisting of two phases. In the pre-exposure phase the subjects learned to identify a target stimulus among distractors. During the next step the targets varied (in first condition the target was the same stimuli as the distracter in the pre-exposure phase and in the second condition the target was a new stimulus). The measurable variant was the reaction time of the target identification. Schizotypal traits were assessed with Oxford-Liverpool Inventory of Feeling and Experiences (O-LIFE) questionnaire, measuring four dimensions of schizotypy: unusual experiences, introvertive anhedonia, cognitive disorganization and impulsive nonconformity. Compared to healthy controls the PD patients on dopaminergic therapy were more likely to score higher at all four subscales of schizotypal traits, but the cognitive disorganization seemed the most relevant trait. As indicated by previous studies on healthy patients the PD subjects compared to controls presented significantly lower reaction time to recognize the targets on the task assessing latent inhibition. The correlation analysis revealed that

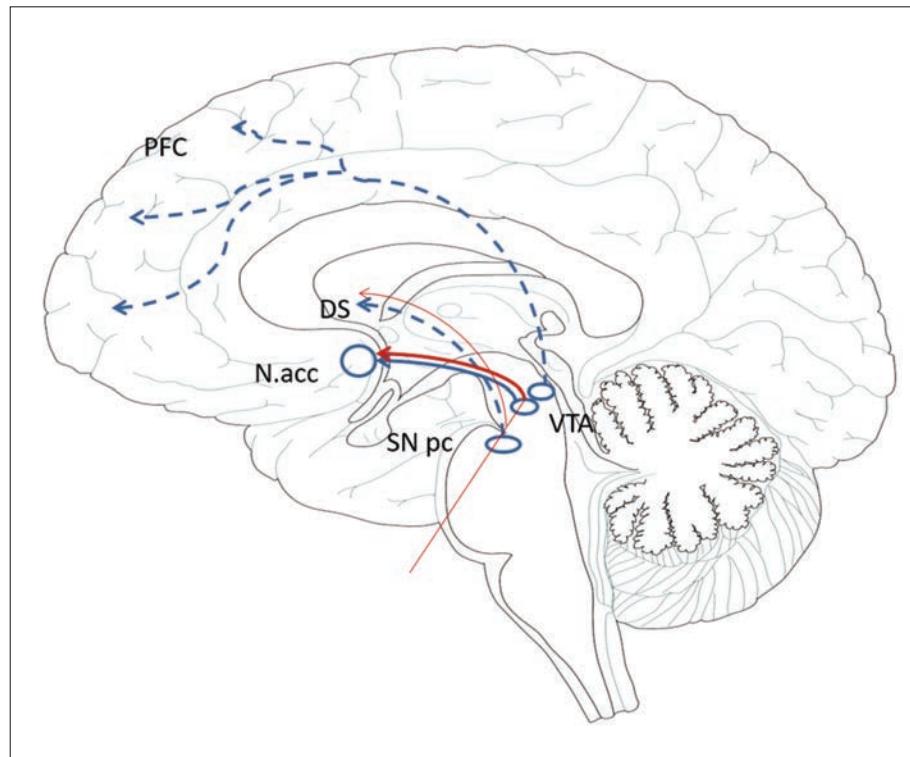


Figure 2. Dopaminergic pathways in newly diagnosed PD

PFC: prefrontal cortex; N.acc: nucleus accumbens; DS: dorsal striatum; SN pc: substantia nigra pars compacta, VTA: ventral tegmental area
The blue dashed lines show the deficient mesocortical (from ventral tegmental area to the prefrontal cortex) and nigrostriatal pathway (from substantia nigra pars compacta to dorsal striatum composed of nucleus caudatus and putamen) inducing the classical motor symptoms and impaired executive functions.
The red line shows the effect of dopaminergic treatment that reestablish the deficient dopamine levels in nigrostriatal pathway, but overdose the relatively intact mesolimbic projections responsible for psychiatric complications (schizotypal traits, impulsivity).

the daily levodopa equivalent dose (LED) positively predicted the scores measuring unusual experiences and cognitive disorganization. The reaction times measuring latent inhibition was negatively predicted by LED suggesting a dose-dependent disrupting effect of dopaminergic drugs³³.

In similar theoretical grounds we conducted a follow-up study in patients with PD to examine how the individual schizotypal traits might influence the modulating effect of dopaminergic therapy on divergent thinking. Divergent thinking is a measurable, neuropsychological correspondent of creative potential referring to open-mindedness: the ability to find multiple possible solutions for a single problem. The variables: divergent thinking, impulsivity and creativity were assessed at drug-naïve, baseline condition and after 12 week of dopamine agonist monotherapy. In accordance with the theoretical assumptions we found that patients receiving either pramipexole or ropinirol were more likely to develop impulsivity and present schizotypal traits. In the PD group the dopaminer-

gic treatment improved the scores of the divergent thinking – a measurable correlate of reduced latent inhibition. The statistical analysis revealed positive correlations among schizotypal traits, impulsivity and different dimensions of divergent thinking. A positive association was found between originality and positive schizotypy, flexibility and disorganized schizotypy. The changes in flexibility of verbal divergent thinking positively correlated with creative tendencies³⁴.

The role of hippocampus as a unique structure in PD pathophysiology

Cognitive dysfunctions can appear even in an early course of PD, characterized by impairments in executive, visuospatial, and attentional functions. The data from literature emphasize the link between the development of non-motor PD symptoms, such as cognitive impairment, depression, and various other psychological and or behavioral disorders, and hippocampal damage. It has been suggested that the interaction between dopaminergic transmission and hippocampal synaptic plasticity might explain the cognitive dysfunctions³⁵.

The anatomical background of cognitive impairment in PD emphasized the alterations in mesocorticolimbic projections that connect the ventral tegmental area, the origin of dopaminergic neurons to the limbic system including the hippocampus (**Figure 2**). The medial temporal lobe is a well-known area where the long-term potentiation – the underlying mechanism of novelty detection and long-term memory formation takes place. Neurotoxic and transgenic animal models of PD demonstrated that loss of endogenous dopamine reduce the NMDA receptor activity leading to altered hippocampal long-term potentiation. Moreover administration of L-DOPA reestablished the synaptic plasticity, proposing that the dopamine-dependent long-term potentiation might offer a biological substrate of the behavioral changes in PD³⁶.

Neuropathological studies in PD highlighted the role of cytoskeletal changes in terms of Lewy body (LB) and Lewy neurites (LN) deposition. Braak et al. distinguished six neuropathological stages describing the topographical appearance of depositions that correlate with clinical symptoms. The medial temporal lobe alterations, responsible for behavioral changes can be observed from stage four disease progression. The CA2 hippocampal subregion might be a specific predilection sites for LN deposition³⁷.

The significance between the onset side of the

initial motor symptom and subsequent cognitive impairment is a widely debated topic in PD research. A recent study, in accordance with morphopathological findings demonstrated that PD patients with a prolonged disease duration (more than five years) and left symptom dominance showed worse performance on tasks assessing spatial memory than the subjects with right-side onset³⁸.

Several neuroimaging studies investigated the hippocampal volume changes in PD. In an MRI study using voxel-based morphometry, the authors compared hippocampal grey matter densities in three groups of PD patients (non-demented PD, demented PD, and cognitively intact PD with visual hallucinations) with healthy control subjects. The analysis revealed hippocampal atrophy in the patient groups relative to the control subjects. The most noticeable difference in hippocampal grey matter loss was seen between demented PD patients and controls. The atrophy affected the entire hippocampus with prominent involvement in both anterior and posterior regions and a relative sparing of the central region. The non-demented PD group with visual hallucinations showed grey matter reductions confined only to the hippocampal head³⁹.

The importance of visual hallucinations in PD as a predictor factor for cognitive decline has been highlighted also in a neuropsychological study assessing the cognitive functions of non demented PD patients with and without visual hallucinations. The results revealed that the subjects with visual hallucinations presented poorer performance in language, verbal learning, and semantic fluency compared to PD patients without visual hallucinations⁴⁰. Thus, the association of visual hallucinations and hippocampal atrophy in cognitively intact PD patients suggests that modified illusory perceptions might serve as a predictive marker of subsequent cognitive decline in PD^{39, 40}.

To address the question of cognitive impairment in elderly PD patients a neuroimaging study compared the hippocampal volumes of PD patients above 70 years (with and without dementia) to age matched non-PD subjects. Similarly to previous reports, the authors noticed smaller hippocampal volume in the patient group compared to controls, with more prominent atrophy in the demented PD group. The volumetric analysis showed that the older PD subjects had significantly smaller mean head and whole hippocampal volume than the younger PD and older non-PD group. They concluded that, in PD patients over 72 years the advanced hippocampal atrophy could be explained

by an age-dependent increase in the prevalence of Lewy-body related morphopathological changes⁴¹.

The role of hippocampal subfields in PD

Recent developments in MRI technology allowed a more precise anatomical visualization of the hippocampal formation. Computational developments, like the FreeSurfer software (Laboratory for Computational Neuroimaging, Boston, United States) and related techniques, that works with many commonly available T1-weighted MRI sequences, enable automated segmentation of the hippocampal subfields using models build from manual segmentation. The theoretical background of the method consists of using Bayesian interface, which is a mathematical model of image reconstruction at the hippocampal area to delineate automated segmentation. The technique has been validated by comparing its segmentation to corresponding manual delineations in high resolution MRI scans by showing that automated volume measurements of the larger subfields correlate with manual volume estimates⁴².

A recent study aimed to describe the pattern of hippocampal volume changes in PD patients and its correlation with memory performance. They enrolled non-demented PD patients with and without visual hallucinations and a control group. Using automated volumetry, they differentiated seven hippocampal subfields, including the CA sectors, subiculum, presubiculum, and the DG. Comparing the hippocampal subfields, the patient group presented CA2-3 and CA4-DG volume loss versus controls, while PD patients with visual hallucinations presented an additional subicular atrophy⁴². Examining the whole patient group, the learning scores correlated with CA2-3 and CA4-DG volumes, while the authors did not find any association regarding recall performance and recognition memory. The association of regional atrophy pertaining to DG-CA3 volume (the hippocampal input regions) with learning deficits confirmed the functional specialization of hippocampal subfields in memory processing⁴³.

A multicenter study aimed to assess the relationship between hippocampal atrophy and performance on memory encoding, retention, recognition, and free recall in newly diagnosed, drug-naïve PD subjects with and without cognitive impairments. The authors estimated hippocampal atrophy by measuring the subfield's radial distances on T1-weighted MRI images. Deficits in short- and long-term free recall correlated with CA1, CA3, and subicular radial distance, while the recognition

scores correlated with subicular thickness. No association was found between hippocampal volumes and neuropsychological scores measuring encoding. However, the study design did not include a control group, the association of delayed recall scores with CA 1 radial distance is in accordance with theoretical assumptions regarding the role of CA1 in consolidation and late retrieval⁴⁴.

Beyond the above discussed cognitive impairments, the non-motor features in PD include psychiatric symptoms, sleep disorders, autonomic dysfunction, pain, and fatigue. These symptoms are common in early PD, even before the onset of classic motor symptoms⁴⁵. Depression is one of the most common of these symptoms, occurring in around 35% of patients⁴⁶.

Theoretical frameworks highlighted the possible role of hippocampus not only in cognitive dysfunctions, but also in mood disorders and their treatment possibly via the modulation of hippocampal neuroplasticity by dopaminergic medication³⁵. In a longitudinal study, using automated volumetric measurements, we measured hippocampal subregion volumes in drug naïve PD patients and healthy controls before and after a 12-week period of L-DOPA treatment. Our baseline findings indicated CA2/CA3 atrophy in the PD group, which was normalized after the treatment. At both baseline and follow-up states, more severe depressive symptoms were associated with smaller CA2-3 volumes. The correlation between depressive symptoms with hippocampal subfield volumes raises the possibility of a common pathological pattern between mood disorders and neurodegenerative diseases⁴⁷.

Conclusion

Our summary revised the current viewpoints surrounding the hippocampal formation in healthy subjects and in PD patients. Evidence suggested that beyond memory formation the hippocampus has different properties along the longitudinal axis and it is clinically involved in the processing of spatial information, emotion regulation, stress, and anxiety^{8, 18}. The hippocampus supports learning and memory via pattern separation and pattern completion mechanisms. The dynamic interaction of these hippocampal operations define the mental construction supporting the online integration of multimodal details into a central, coherent construct¹⁸.

Because the hippocampus is a small and variable structure, it is challenging to detect changes in structure and activity in different subfields. Due to the development of different segmentation methods

and imaging protocols, there is a significant progress, but disagreements also exist between the research groups. Overall, the results suggested dissociation within hippocampal subregions during spatial learning and memory^{19, 20}.

Despite the appearance of clinical data supporting the role of hippocampus in Parkinson's disease, only a few volumetric studies investigated the contribution of hippocampal subregions. The recent voxel-based neuroimaging studies agree on hippocampal volume loss in PD patients compared to healthy controls. The results indicated that in PD the neurodegenerative process starts at the hippocampal head which mainly corresponds to the CA1 subregion than spreads to the tail and body³⁸. The CA2 volume loss is an in vivo evidence for the peculiar damage of the second sector of CA in PD neurodegeneration. The CA3-DG and subiculum involvement might be attributed to the propagation of the pathological process extending from the affected CA2-3 area⁴³. Although the segmentation methods are different, the CA2/CA3 seems to be prominently involved even in the earliest stage of the disease. These alterations may be relevant markers for non-motor symptoms (e.g., depression)

and may predict the later development of cognitive dysfunctions⁴⁷.

Emerging data advocated the role of hippocampus in dopamine-dependent cognitive and behavioral dysfunctions³³. Although PD is predominantly defined as a movement disorder, a wide range of non-motor symptoms also occur⁴⁶. Data from clinical, neuropathological and neuroimaging research attributed a critical role for hippocampus in PD cognitive impairment^{19, 48, 49}. In PD, the alterations in mesocorticolimbic dopaminergic pathway might result in cognitive changes, demonstrating the essential role of the dopaminergic neurotransmission in creative thinking³⁵. It has been showed that PD patients on dopamine replacement therapy showed enhanced cognitive flexibility, boosting the internal predictive system to optimize the behavior to current environmental contingencies^{33, 34}.

A concluding remark of the current review might be that the PD represents more than an ideal prototype for movement disorder research. Given the characteristic dopamine deficiency in PD, the disease represents an optimal model to clinically characterize the function of several brain networks working on different dopaminergic levels.

REFERENCES

- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:11-21.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971;34:171-5.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:655-69.
<https://doi.org/10.1038/nrn3785>
- Robertson RG, Rolls ET, Georges-Francois P. Spatial view cells in the primate hippocampus: effects of removal of view details. *J Neurophysiol* 1998;79:1145-56.
- Hori E, Tabuchi E, Matsumura N, Tamura R, Eifuku S, Endo S, et al. Representation of place by monkey hippocampal neurons in real and virtual translocation. *Hippocampus* 2003;13:190-6.
<https://doi.org/10.1002/hipo.10062>
- Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, et al. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 2003;425:184-8.
<https://doi.org/10.1038/nature01964>
- Moser MB, Moser EI. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 1998;8:608-19.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)
- Schiller D, Eichenbaum H, Buffalo EA, Davachi L, Foster DJ, Leutgeb S. Memory and space: Towards an understanding of the cognitive map. *J Neurosci* 2015;35:13904-11.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2618-15.2015>
- MacDonald CJ, Lepage KQ, Eden UT, Eichenbaum H. Hippocampal "time cells" bridge the gap in memory for discontiguous events. *Neuron* 2011;71:737-49.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>
- Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:732-44.
<https://doi.org/10.1038/nrn3827>
- Fanselow MS, Dong HW. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 2010;65:7-19.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC et al. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1087-91.
<https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0707>
- Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 2004;132:141-7.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.08.002>
- Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, Matthews KA. Prospective reports of chronic life stress pre-

- dict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage* 2007;35:795-803.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.045>
15. Malykhin NV, Lebel RM, Coupland NJ, Wilman AH, Carter R. In vivo quantification of hippocampal subfields using 4.7 T fast spin echoimaging. *Neuroimage* 2010;49:1224-30.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.042>
 16. Eichenbaum H, Yonelinas AR, Ranganath C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:123-52.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>
 17. Neves G, Cooke SF, Bliss VP. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:65-75.
<https://doi.org/10.1038/nrn2303>
 18. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 2015;309:1-16.
 19. Suthana N, Ekstrom A, Moshirvaziri S, Knowlton B, Bookheimer S. Dissociations within human hippocampal subregions during encoding and retrieval of spatial information. *Hippocampus* 2011;21:694-701.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20833>
 20. Suthana NA, Donix M, Wozny DR, Bazih A, Jones M, Heidemann RM et al. High-resolution 7T fMRI of human hippocampal subfields during associative learning. *J Cogn Neurosci* 2015;27:1194-206.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_00772
 21. Lepage M, Habib R, Tulving E. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 1998;8:313-22.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:4<313::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:4<313::AID-HIPO1>3.0.CO;2-I)
 22. Butler JL, Paulsen O. Hippocampal network oscillations - recent insights from in vitro experiments. *Curr Opin Neurobiol* 2015;31:40-4.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.025>
 23. Ruivo LM, Mellor JR. Cholinergic modulation of hippocampal network function. *Front Synaptic Neurosci* 2013;5:2.
<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00002>
 24. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 2015;25:1073-188.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22488>
 25. Freund TF, Katona I. Perisomatic inhibition. *Neuron* 2007;56:33-42.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.09.012>
 26. Mullally SL, Maguire EA. Memory, Imagination, and predicting the future: A common brain mechanism? *Neuroscientist* 2014;20:220-34.
<https://doi.org/10.1177/1073858413495091>
 27. Olsen RK, Moses SN, Riggs L, Ryan JD. The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational binding and comparison. *Front Hum Neurosci* 2012;6:146.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00146>
 28. Sheldon S, Levine B. The role of the hippocampus in memory and mental construction. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1369:76-92.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13006>
 29. Roberts RP, Wiebels K, Sumner RL, van Mulukom V, Grady CL, Schacter DL et al. An fMRI investigation of the relationship between future imagination and cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 2016;16:30426-2.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.019>
 30. Kéri S. Solitary minds and social capital: Latent inhibition, general intellectual functions and social network size predict creative achievements. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts* 2011;5:215-21.
<https://doi.org/10.1037/a0022000>
 31. Swerdlow NR, Stephany N, Wasserman LC, Talledo J, Sharp R, Auerbach PP. Dopamine agonists disrupt visual latent inhibition in normal males using a within-subject paradigm. *Psychopharmacology* 2003;169:314-20.
<https://doi.org/10.1007/s00213-002-1325-6>
 32. Thornton JC, Dawe S, Lee C, Capstick C, Corr PJ, Cotter P et al. Effects of nicotine and amphetamine on latent inhibition in human subjects. *Psychopharmacology* 1996;127:164-73.
<https://doi.org/10.1007/BF02805990>
 33. Polner B, Moustafa AA, Nagy H, Takáts A, Györfi O, Kéri S. Dopamine improves exploration after expectancy violations and induces psychotic-like experiences in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016;616:132-7.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.037>
 34. Polner B, Nagy H, Takáts A, Kéri S. Kiss of the muse for the chosen ones: De novo schizotypal traits and lifetime creative achievement are related to changes in divergent thinking during dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts* 2015;9:328-39.
<https://doi.org/10.1037/a0039303>
 35. Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, Picconi B. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013;12:811-21.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70118-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70118-2)
 36. Costa C, Sgobio C, Siliquini S, Tozzi A, Tantucci M, Ghiglieri V et al. Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:1884-99.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws101>
 37. Braak H, de Vos RA, Jansen EN, Bratzke H, Braak E. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Prog Brain Res* 1998;117:267-85.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64021-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64021-2)
 38. Karádi K, Lucza T, Aschermann Z, Komoly S, Deli G, Bosnyák E, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: the role of laterality. *Laterality* 2015;20(1):112-27.
<https://doi.org/10.1080/1357650X.2014.936444>
 39. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:254-9.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.093849>
 40. Ramírez-Ruiz B, Junqué C, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006;21:1483-7.
<https://doi.org/10.1002/mds.20965>
 41. Bouchard TP, Malykhin N, Martin WR, Hanstock CC, Emery DJ et al. Age and dementia associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2008;29:1027-39.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.002>
 42. Van Leemput K, Bakour A, Benner T, Wiggins G, Wald LL, Augustinack J et al. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus* 2009;19:549-57.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20615>
 43. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E. Regional vulnerability of hippocampal

- subfields and memory deficits in Parkinson's disease. *Hippocampus* 2013;23:720-8.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22131>
44. Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:23-8.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303054>
45. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
46. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svensson P. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011;8:35-47.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.189>
47. Györfi O, Nagy H, Bokor M, Moustafa AA, Rosenzweig I, Kelemen O et al. Reduced CA2-CA3 Hippocampal subfield volume is related to depression and normalized by l-DOPA in newly diagnosed Parkinson's disease. *Front Neurol* 2017;8:84.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00084>
48. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord* 2003;18:784-90.
<https://doi.org/10.1002/mds.10444>
49. Ibarretxe-Bilbao N, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, Martí JM, Valldeoriola F et al. Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. *J Neurol* 2008;255:1324-31.
<https://doi.org/10.1007/s00415-008-0885-8>.



AZ EGYSZERI ALLERGÉNDÓZIS HATÁSA AZ EXPLICIT-IMPLICIT EMLÉKEZETRE PARLAGFÚ-ALLERGIÁS SPORTOLÓ ÉS NEM SPORTOLÓ BETEGEKEN

TOKODI Margaréta^{1,3}, CSÁBI Eszter², KIRICSI Ágnes^{1,3}, SCHULTZ Rebeca¹, MOLNÁR H. Andor⁴, ROVÓ László¹, BELLA Zsolt¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet Kognitív- és Neuropszichológia Tanszék, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Doktori Iskola, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Testnevelési és Sporttudományi Intézet, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0025>

www.elitmed.hu

EFFECTS OF NASAL PROVOCATION WITH A SINGLE-DOSE ALLERGEN ON THE EXPLICIT AND IMPLICIT MEMORY OF PHYSICALLY ACTIVE AND INACTIVE PATIENTS WITH RAGWEED ALLERGY

Tokodi M, MD; Csábi E, PhD, Kiricsi Á, MD; Schultz R, MD; Molnár HA, PhD; Rovó L, MD; PhD; Bella Zs, MD, PhD

Idegyogy Sz 2018;71(1-2):25-33.

Célkitűzés – A rhinitis allergica népbetegség, amely a légúti tüneteken túl a fizikai és szellemi teljesítőképességre is hatással lehet. Vizsgálatunk célja a szénanátha hatásának vizsgálata az emlékezeti működésre.

Módszerek – A nyílt, prospektív klinikai vizsgálatban két, egymástól pszichoszomatikusan markánsan elkülöníthető parlagfű-allergiás betegcsoportot, rendszeres sportolókat és kontrollcsoportként nem sportoló betegeket hasonlítottunk össze. Mindkét csoportban specifikus nazális provokációt végeztünk orrfelenként 30 IR/ml dózisú parlagfűallergénnel. Különböző emlékezeti működéseket mértünk allergénexpozíció előtt és után. Az explicit emlékezetre történetfelidézést, az implicit emlékezet vizsgálatára pedig reakcióidő-feladatot alkalmaztunk.

Eredmények – A két csoportot összehasonlíta az allergénprovokációt követően az explicit feladatban – a rövid és hosszú távú emlékezeti működésben – jobb eredményt mutattak a sportolók a kontrollcsoporthoz képest, az implicit feladat mutatóiban nem jelent meg különbség a csoportok között. Az explicit feladatokban a sportolócsoporthoz önmagához képest szignifikáns javulást mutatott a provokációt követően.

Következtetés – Összefoglalva, a nazális allergénprovokáció során felmerülő rövid távú zavaró tényezők, mint például szemviszketés, könnyezés, garatviszketés, tüszögés, orrfolyás nem eredményeztek romlást az emlékezeti funkciókban. Az egyszeri, nagy dózisú allergén a parlagfű-allergiás betegeknél fokozott koncentrálist eredményezett, mely a sportolók körében még kifejezettem volt.

Kulcsszavak: nazális provokáció, rhinitis allergica, explicit és implicit emlékezet, sportolók

Background and purpose – Allergy is an endemic disease and has a considerable impact on the quality of life. This study aimed to measure the effect of active allergic rhinitis on memory functions of physically active and inactive patients with ragweed allergy.

Methods – Memory functions were assessed before and after allergen exposure. Participants in both groups were provoked nasally with 30 IR/mL ragweed allergen in each nostril. Explicit memory was measured with story-recalling and implicit memory was investigated with reaction time task.

Results – In neuropsychological assessments athletes performed significantly better, compared with the control group after allergen provocation in short-term and long-term memory functions. There was no difference between the groups in the implicit tasks. Athletes have achieved better results after provocation, comparing to the baseline test and the tests that measured short-term and long-term memory functions.

Conclusion – Short-term disturbing factors, e.g. swollen nasal mucosa, sneezing, and watery eyes after provocation did not cause deterioration in cognitive functions. A single-shot allergen in high doses have caused an increase of mental concentration, which was more pronounced in athletes.

Keywords: nasal provocation, allergic rhinitis, explicit and implicit memory, athletes

Levelező szerző (correspondent): Dr. TOKODI Margaréta,
Szegedi Tudományegyetem, Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika;
6725 Szeged, Tisza Lajos krt. 111. Telefon: (06-62) 545-310; fax: (06-62) 545-848,
e-mail: tokodi.margareta@gmail.com.

Érkezett: 2017. július 19. Elfogadva: 2017. október 10.

Arhinitis allergica az egyik leggyakoribb krónikus betegség, amelynek prevalenciája a fejlett országokban eléri a 20%-ot^{1,2}. A tünetek kiváltásában szezonális vagy perennialis jellegű allergének játszanak szerepet, melyek perzisztáló vagy intermittáló panaszokat okoznak. Klasszikus tünetei a tüsszögés, viszkötés, orrfolyás és az orrdugulás^{2,3}, amelyek jelentősen befolyásolják az életminőséget azáltal, hogy megzavarják az alvást, a koncentrációt a tanulásban és a munkavégzésben, illetve a szabadidős tevékenységek végzését⁴⁻⁶. A gyakori előfordulás ellenére, kevés tanulmány foglalkozik azzal, hogy a tünetek milyen hatással vannak az emlékezeti funkcióra^{2,7,8}. Ezekben a közleményekben nem találtak különbséget a verbális és vizuális emlékezet működésében az allergiás és nem allergiás kontrollszemélyek között, de ezek a tanulmányok nem vizsgálták az explicit és implicit emlékezetet. A jelen tanulmány célja annak feltérképezése, hogy a rhinitis allergica milyen hatással van különböző emlékezeti rendszerek működésére. A rendszeres sport vajon befolyásolja-e a kognitív képességek működését, illetve az allergiás tünetek életminőséget befolyásoló szerepét? A nyílt, prospektív klinikai vizsgálatban allergiás sportolókat hasonlítottunk össze olyan személyekkel, akik allergiások, de nem sportolnak.

Az explicit és implicit emlékezeti működést többfélé betegcsoportban vizsgálták már⁹⁻¹⁵. Amnéziás betegek esetében például „multiple-choice questions” kérdőívvel mutatták ki¹⁴ az explicit memória súlyos károsodását, azonban a kutatásban az implicit memória teljesítményét mérő „the weather prediction” feladatot ugyanolyan jól teljesítették, mint az egészséges kontrollcsoport.

Gobel és munkatársai¹² enyhe kognitív károsodású amnéziás, és Parkinson-kóros betegek teljesítményét hasonlították össze egészséges személyekkel. Eredményeik alapján az implicit tanulást mérő szekvenciatanulás-feladatban, a medialis temporalis lebony alulműködése nem befolyásolta az implicit tanulást. Poszttraumás stressz zavarban szenvédő nőknél¹⁰ a verbális explicit memória alulműködését mutatták ki, ami megegyezik annak a tanulmánynak az eredményivel, ahol háborús veteránoknál kialakult poszttraumás stressz zavarban szenvédő férfiakat vizsgáltak¹⁵. Csábi és munkatársai¹¹ alvásfüggő légészavarban szenvédő gyerekeknel vizsgálták az explicit és implicit rendszerek érintettségét. Az érintett gyerekek a kontrollcsoporthoz képest alacsonyabb explicit memória teljesítményt nyújtottak, viszont az implicit tanulás ép maradt. Tehát disszociációt találtak a két típusú emlékezeti rendszer érintettsége között az alvászavaros gyerekeknel a nem alvászavaros gyerekekhez

képest. Insomniás betegek vizsgálatánál⁹ is rosszabb eredményt találtak az egészséges csoporthoz képest az explicit memória teljesítményét mérő szó-pártanulátesztben. Huntington-kóros betegeket¹³ kétféle implicit feladattal vizsgáltak. A betegcsoport a – „probabilistic classification learning task” – feladatoknál rosszabbul teljesített, mint a kontrollcsoport, de a mesterséges nyelvtan tanulásban nem volt különbség a két csoport eredménye között.

Szintén készültek tanulmányok azzal kapcsolatban, hogy a stressz milyen hatással van az explicit emlékezetre. Hidalgo és munkatársai¹⁶ eredményeik alapján azt feltételezik, hogy a stressz nem befolyásolja az explicit emlékezeti működést, ezzel ellegendében más tanulmányban¹⁷ viszont romló explicit emlékezeti teljesítményről számoltak be.

Az eddig publikált közlemények ellentmondásos eredményei indokolták kutatásunkat, amelynek célja annak vizsgálata, hogy a rhinitis allergica milyen mértékben befolyásolja az explicit és az implicit emlékezetet parlagfű-allergiás aktív sportolónál.

Módszerek

RÉSZTVEVŐK

A vizsgálat 35 résztvevővel indult, de a kellemetlen tünetek miatt közülük többen nem vettek részt a nazális provokáció utáni mérésen. Végül összesen 14, parlagfű-allergiával rendelkező, öt nő és kilenc férfi beteg teljesítette az összes vizsgálatot. A vizsgálatban hétfő sportoló (átlagéletkor: $42,14 \pm 5,984$ év; iskolai végzettség átlaga: $18,57 \pm 4,93$) és kontrollcsoportként hétnem sportoló személy (átlagéletkor: $42,29 \pm 5,765$ év; iskolai végzettség átlaga: $18,14 \pm 1,68$) vett részt, akik valamennyien a parlagfűre allergiásak. A két csoportot életkorban [$t(12) = -0,045$, $p=0,964$] és iskolai végzettségenben [$t(12) = 0,218$, $p=0,831$] egyeztettük. A vizsgálatban részt vevő sportolók úszók, vízilabdázók közül kerültek ki, akik heti öt vagy több alkalommal edznek. A kontrollcsoport tagjai testmozgástól mentes életet élnek. A vizsgált személyeket hozzáférés alapú mintavételellet válogattuk be a kutatásba, önkéntesen jelentkeztek. minden résztvevőt a vizsgálat megkezdése előtt részletesen tájékoztattunk a kutatás menetéről, a provokáció okozta kellemetlenségekről, illetve beleegyezési nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálat során bármikor kérhettek pihenőt, illetve indoklás nélkül félbeszakíthatottak azt. A kutatás során betartottuk az ide vonatkozó etikai szabályokat (etikai engedély iktatószáma: 43/2014., engedélyszám: 3368).

VIZSGÁLATI ELJÁRÁS

A vizsgálatok a Szegedi Tudományegyetem Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinikáján történtek. A vizsgálatba bevont személyek vérből kímutatható specifikus IgE-vel vagy Prick-bőrtesztrel igazolt, szezonban közepes/súlyos tünetekkel rendelkező parlagfű-allergiások voltak. minden vizsgálati személynél két alkalommal volt tesztelés, a két mérés között egy hét telt el. Az első mérés volt az alapmérés parlagfűpollen-mentes időszakban. A nazális provokáció során orrfelenként 0,2 ml 30 IR/ml dózisú parlagfűallergénnel (Stallerigenes, Franciaország) stimuláltuk a vizsgálati személyek orrnyálkahártyáját. Az allergénnel történő specifikus nazális provokáció alkalmára adott allergén kóroki szerepének kímutatására allergiás rhinitisben. De alkalmas a hirtelen jelentkező intenzív nazális reakció tüneteinek és azok következményeinek vizsgálatára is^{2, 18, 19}.

A provokálás orvosi felügyelet mellett történt. A provokációt követően 10-15 percen belül kezdtük meg a tesztek felvételét. Mindkét mérési alkalommal változtattuk a tesztek sorrendjét a tanulási és sorrendi hatás elkerülése érdekében. A vizsgálat megközelítőleg másfél órát vett igénybe.

ESZKÖZÖK

Az explicit emlékezet mérése

Az explicit emlékezet mérésére a Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt²⁰ résztesztjei közül az azonnali és késleltetett történetfelidézést használtuk. A feladat során a vizsgálat vezetője egy történetet olvas fel, amit a vizsgálati személynek azonnal, majd meghatározott idejű késleltetést követően vissza kell idéznie. A történet összesen 21 gondolategységből áll, az egyes egységek szó szerinti felidézése egy pontot ér, a tartalmilag azonos felidézésért fél pont jár. A két adatfelvétel alkalmával eltérő történeteket alkalmaztunk a tanulási hatás elkerülése érdekében.

Az implicit emlékezet mérése

Az implicit emlékezet mérésére az Alternáló Szeriális Reakcióidő (Alternating Serial Reaction Time Task, ASRT) feladatot alkalmaztuk, amely alkalmás az általános készség és a szekvenciaspecifikus tanulás egyidejű mérésére^{21, 22}. A feladat során a számítógép képernyőjén lévő négy üres kör egyikében megjelenő vizuális ingerre kellett reagálni a vizsgálati személynek, az erre a célra kialakított speciális billentyűzenet, a lehető leggyorsabban és

leg pontosabban. A megfelelő billentyű lenyomását követően 120 ms-mal később jelent meg a következő inger. Mindkét mérési alkalommal 20 blokkot teljesítettek a vizsgálati személyek. Egy blokk 85 leütést tartalmazott, az első öt inger gyakorlásnak szolgált, majd ezt követte egy kilencszerű szekvencia tíz alkalommal, amelynek minden második eleme random elem (például: 2r1r4r3, ahol a számok jelölik a szekvencia elemeit, az „r” pedig a random elemet). minden blokk megközelítőleg másfél percig tartott, így a feladat összesen 20-30 percet vett igénybe. A blokkok között a vizsgálati személyek pihenőt tarthattak, illetve visszajelzést kaptak a számítógép képernyőjén az adott blokkban elérte eredményeikről a pontosságra és a reakcióidőre vonatkozólag^{22, 23}. Annak ellenőrzésére, hogy a vizsgálati személyek nem ismerték fel a rejttett szekvenciát, a feladat elvégzését követően rákérdeztünk, hogy észrevettek-e valamilyen törvényeszerűséget a feladat során. Válaszaikkal egy 1-5-ig terjedő skálán osztályoztuk a szekvencia tudatosulását (1 – nem vettem észre semmi különbséget, 5 – felismertem a szekvenciát). A résztvevők közül senki nem ismerte fel a rejttett szekvenciát.

Az ASRT-feladat értékelésének szempontjai

Az ASRT-feladat során a meghatározott szekvencia elemei váltakoznak random elemekkel (például: 2r1r4r3r), azonban néhány ingerhármas (más néven: triplet) gyakrabban fordul elő, mint más ingerhármasok. Például a 2_1, 1_4, 4_3, vagy a 3_2 gyakrabban előforduló ingerhármasok, mert a harmadik elem lehet a szekvencia része, de lehet random elem is. Ezzel ellentétben, a 1_2 vagy a 4_1 ritkábban előforduló triplet, mert a harmadik elem csak random elem lehet. Korábbi szakirodalom alapján^{21, 22, 24} a gyakrabban előforduló ingerhármasokat magas gyakoriságú, a ritkábban előforduló ingerhármasokat alacsony gyakoriságú tripleteknek nevezzük. A 64 lehetséges triplet közül 16 magas gyakoriságú, amely 62,5%-ban fordul elő a feladat alatt, ezért sokkal jobban bejósolható, mint a 48 alacsony gyakoriságú triplet, amely 37,5%-ban jelenik meg. Korábbi tanulmányok eredményei alapján a vizsgálati személyek jobban begyorsulnak a magas, mint az alacsony gyakoriságú tripletre, ezt nevezzük szekvenciaspecifikus tanulásnak. A feladaton történő gyorsulást, amely független a triplet típusától általános készség tanulásnak nevezzük^{21, 22, 25}. Így ez a feladat alkalmás arra, hogy egyszerre és szeparáltan vizsgálja az implicit tanulásnak ezt a két aspektusát.

Az ASRT-feladat statisztikai elemzése során a 20 blokkot ötösével csoportosítottuk, amelyet

epochnak nevezünk, így összesen négy epochot kaptunk. Az elemzés során a pontosság esetében átlaggal, a reakcióidő esetében mediánnal számoltunk és csak a helyes válaszok arányát vettük figyelembe. Ezeket külön elemeztük mind a magas, mind az alacsony gyakoriságú epochok esetében. Korábbi tanulmányok alapján^{21, 22}, két típusú ingerhármast kihagytunk az elemzésből: az ismétlődéseket (például: 222, 333) és a trilleket (például: 212, 313).

Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt és az ASRT-feladat statisztikai elemzése

Az explicit tesztek eredményeinek kiértékelését a két csoport összehasonlításánál kétmintás t-próbával, a két mérési alkalom összevetését csoportonként páros t-próbával végeztük.

Az ASRT-feladat során kapott reakcióidők elemzésére minden kondíció esetében összetartozó mintás varianciaanalízist használtunk. A TRIPLET (alacsony és magas gyakoriságú) és az EPOCH (1–4) volt az összetartozó mintás faktor, a független mintás faktor pedig a CSOPORT (sportoló- és kontrollcsoport).

Eredmények

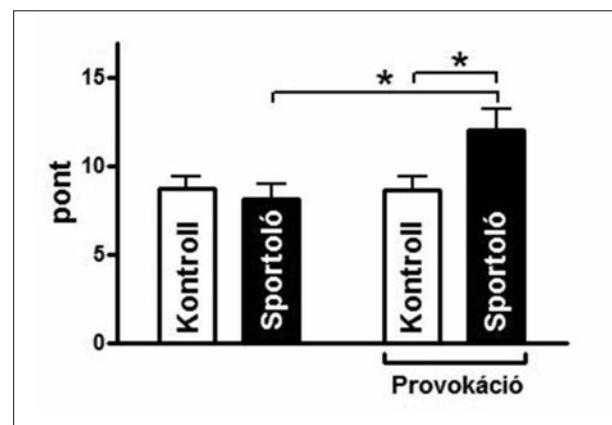
AZ EXPLICIT EMLÉKEZET EREDMÉNYEI – TÖRTÉNET-VISSZAMONDÁS

Alapmérés – csoportok összehasonlítása

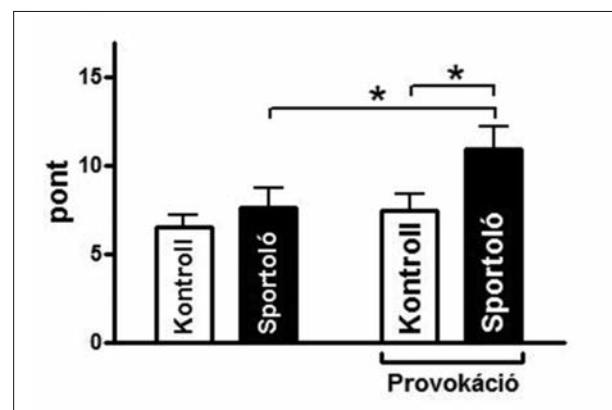
Első mérési alkalommal az explicit emlékezetet mérő Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszten az azonnali felidézés során (**1. ábra**) nem jelent meg szignifikáns különbség a csoportok között [$t(12)=-0,51$, $p=0,62$; sportolócsoporthoz 8,14±2,27 pont; kontrollcsoport 8,71±1,93 pont]. A késleltetett felidézésnél (**2. ábra**) szintén nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között [$t(12)=1,14$, $p=0,39$; sportolócsoporthoz 7,64±2,85; kontrollcsoport 6,5±1,87].

Nazális allergénprovokáció

Provokáció után az explicit emlékezeti működés azonnali felidézésében (**1. ábra**) szignifikáns különbséget találtunk a két csoport között [$t(12)=2,48$, $p=0,03$], a sportolócsoporthoz (12,07±3,03) jobb eredményt ért el, mint a kontrollcsoport (8,64±2,06). A késleltetett felidézésnél (**2. ábra**) szintén szignifikáns különbség jelent meg a csoportok között [$t(12)=2,21$, $p=0,047$], a sportolócsoporthoz jobban tel-



1. ábra. A Rivermead-teszt azonnali felidézésének eredményei: a sportoló- és kontrollcsoport teljesítménye nem tért el egymástól az alapmérés során az azonnali felidézésben, viszont a provokáció után a sportolók szignifikánsan jobban teljesítettek a kontrollcsoporthoz és önmagukhoz képest is. Az ábrán látható hibásavok a standard hibát jelölik



2. ábra. A Rivermead-teszt késleltetett felidézésének eredményei: az alapmérés során a csoportok teljesítménye között nem volt különbség, a provokáció után viszont a sportolók szignifikánsan jobban teljesítettek a kontrollcsoporthoz és önmagukhoz képest is. Az ábrán látható hibásavok a standard hibát jelölik

jesített ($10,93\pm3,27$), mint a kontrollcsoport ($7,43\pm2,62$).

A kontrollcsoport eredményeinek összehasonlítása a két mérési alkalommal

A kontrollcsoport a explicit emlékezeti teszten nem mutatott szignifikáns különbséget a két mérési alkalom között sem az azonnali (**1. ábra**) [$t(6)=0,09$, $p=0,93$; $8,71\pm1,93$ vs. $8,65\pm2,06$], sem a késleltetett felidézés során (**2. ábra**) [$t(6)=-1,24$, $p=0,26$; $6,50\pm1,87$ vs. $7,43\pm2,62$].

A sportolócsport eredményeinek összehasonlítása a két mérési alkalommal

A Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Tesztben a sportolók válaszai szignifikáns különbséget mutattak az azonnali felidézési feladatnál (**1. ábra**) a két mérési alkalom között, önmagukhoz képest [$t(6)=-2,81$, $p=0,03$; $8,14\pm2,26$ vs. $12,07\pm3,03$]. Késleltetett felidézésnél (**2. ábra**) szintén szignifikáns különbséget találtunk a két mérési alkalom között a második mérés javára [$t(6)=-3,13$, $p=0,02$; $7,64\pm2,85$ vs. $10,93\pm3,72$]. A sportolók explicit emlékezeti teljesítménye szignifikánsan javult a provokáció során a tünetmentes időszakban mért eredményekhez képest mind az azonnali, mind a késleltetett felidézés esetében (**1., 2. ábra**).

AZ IMPLICIT EMLÉKEZET EREDMÉNYEI – ASRT-FELADAT

Alapmérés – csoportok összehasonlítása

A sportoló- és a kontrollcsoport első tesztfelvételkor mért eredményeinek összehasonlítása során a szekvensiaspecifikus tanulásban szignifikáns javulást találtunk a feladat előrehaladtával, ezt a TRIPLET főhatás jelzi [$F(1,12)=12,53$ $\eta^2=0,511$, $p<0,004$]. A vizsgált személyek gyorsabban válaszoltak a magas gyakoriságú tripletekre, mint az alacsony gyakoriságúakra. Nem találtunk szignifikáns különbséget a sportoló- és a kontrollcsoport között a szekvensiaspecifikus tanulásban [TRIPLET X GROUP interakció: $F(1,12)=0,88$ $\eta^2=0,07$, $p=0,37$].

A feladat során nem jelent meg általános készsegéstanulás, amit az EPOCH főhatás mutat [$F(3,36)=2,32$ $\eta^2=0,16$, $p=0,09$], a feladat előrehaladtával nem történt jelentős csökkenés a megjelenő ingerekre adott válaszadási időben, a vizsgálati személyek a feladat folyamán nem gyorsultak szignifikáns mértékben. A két csoport között ebben az esetben sem találtunk szignifikáns különbséget [EPOCH X GROUP interakció: $F(3,36)=0,13$ $\eta^2=0,01$, $p=0,94$].

A TRIPLET X EPOCH interakció [$F(3,36)=0,36$ $\eta^2=0,03$, $p=0,79$], illetve a TRIPLET X EPOCH X GROUP interakció [$F(3,36)=0,61$ $\eta^2=0,05$ $p=0,61$] nem szignifikáns, ennek alapján a két csoport tanulási mintázata azonos. Az általános reakcióidőben nem különbözött szignifikánsan egymástól a sportoló- és a kontrollcsoport [CSOPORT főhatás: $F(1,12)=0,08$ $\eta^2=0,007$, $p=0,78$] (**3.A ábra**).

Csoportok összehasonlítása provokációt követően

A sportoló- és a kontrollcsoport második tesztfelvételkor, a provokáció után mért eredmények össze-

hasonlítása során szekvensiaspecifikus tanulásban szignifikáns javulást találtunk a feladat előrehaladtával, ezt a TRIPLET főhatás jelzi [$F(1,12)=41,29$ $\eta^2=0,78$, $p<0,00$], a vizsgált személyek gyorsabban válaszoltak a magas gyakoriságú tripletekre, mint az alacsony gyakoriságúakra. Nem találtunk szignifikáns különbséget a sportoló- és a kontrollcsoport között a szekvensiaspecifikus tanulásban [TRIPLET X GROUP interakció: $F(1,12)=3,24$ $\eta^2=0,21$, $p=0,09$].

A feladat során nem jelent meg általános készsegéstanulás, amit az EPOCH főhatás mutat [$F(3,36)=2,46$ $\eta^2=0,17$, $p=0,078$], a feladat előrehaladtával minden csoportban tendenciaszintű csökkenés mutatkozott a megjelenő ingerekre adott válaszadási időben. A két csoport között ebben az esetben sem találtunk szignifikáns különbséget [EPOCH X GROUP interakció: $F(3,36)=0,39$ $\eta^2=0,03$, $p=0,76$].

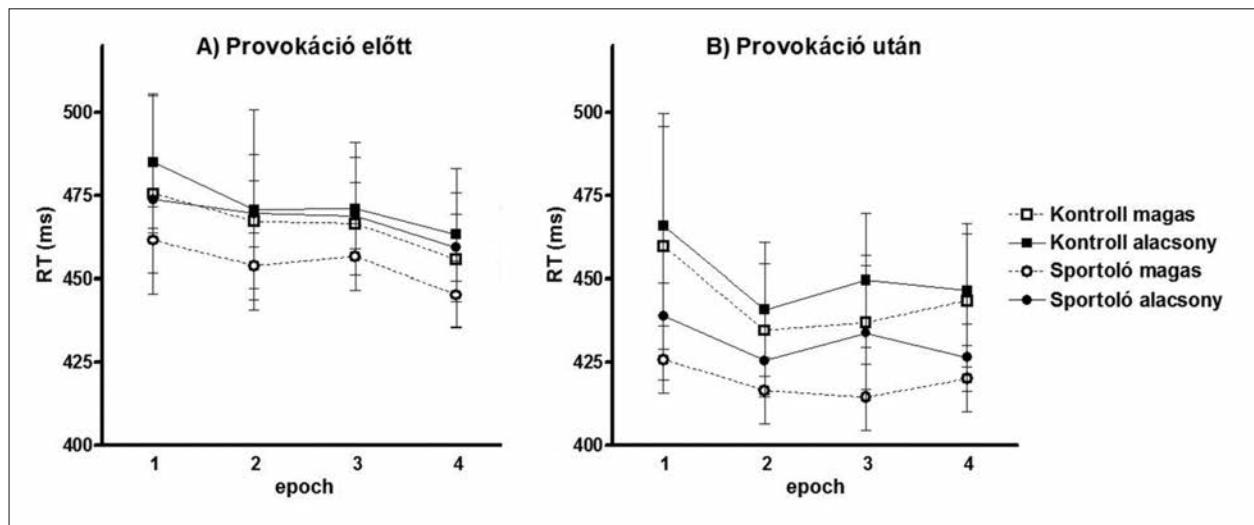
A TRIPLET X EPOCH interakció nem szignifikáns [$F(3,36)=1,44$ $\eta^2=0,11$, $p=0,25$], azaz a két csoport tanulási mintázata azonos [TRIPLET X EPOCH X GROUP interakció: $F(3,36)=0,005$ $\eta^2=0,00$ $p<0,99$]. Az általános reakcióidőben nem különbözött szignifikánsan egymástól a sportoló- és a kontrollcsoport [CSOPORT főhatás: $F(1,12)=0,793$ $\eta^2=0,06$, $p=0,39$] (**3.B ábra**).

A kontrollcsoport eredményeinek összehasonlítása a két mérési alkalommal

A kontrollcsoport esetében a két tesztfelvétel során mért reakcióidők összehasonlításakor a vizsgálati személyek szignifikáns javulást értek el a szekvensiaspecifikus tanulásban, amit a TRIPLET főhatás jelez [$F(1,12)=11,97$, $\eta^2=0,49$, $p=0,005$]. Tehát reakcióidejük kisebb volt a magas gyakoriságú tripletek esetén, mint az alacsony gyakoriságúak esetében. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két mérési alkalom között a szekvensiaspecifikus tanulás mértékben [TRIPLET X SESSION interakció: $F(1,12)=0,04$ $\eta^2=0,003$, $p=0,85$].

Tendencia szintű változás jelent meg az általános készsegéstanulásban, amit az EPOCH főhatás mutat [$F(3,36)=2,28$ $\eta^2=0,16$, $p=0,096$], a feladat előrehaladásával tendenciaszinten változott az ingerekre adott válaszadás ideje. A két mérési alkalom között nem jelent meg szignifikáns különbség [EPOCH X SESSION interakció: $F(3,36)=0,41$ $\eta^2=0,33$, $p=0,74$].

A TRIPLET X EPOCH interakció nem volt szignifikáns [$F(3,36)=0,39$ $\eta^2=0,03$, $p=0,76$], ami azt mutatja, hogy nem javult átlagosan a reakcióidő a feladat során. Ebben nem volt különbség a két mérési alkalom között sem [TRIPLET X EPOCH X



3. ábra. Szekvenciaspecifikus és általános készség tanulás a provokáció előtt (**A**) és után (**B**): A sportolókból álló csoport reakcióideje csökkent az alacsony és a magas gyakoriságú tripletek tekintetében is. A két tripllettípusra adott reakcióidő különbsége nem növekedett fokozatosan a feladat során. A kontrollcsoport reakcióideje szintén csökkent a feladat előrehaladtával az alacsony és a magas gyakoriságú tripletek esetében is. Provokáció előtt (**A**) és után (**B**) sem figyelhető meg egyenletes reakcióidőkülönbség-növekedés a két típusú tripletre adott válaszokban. A két csoport tanulási mintázatában nem találtunk szignifikáns különbséget. Az ábrán látható hibásávok a standard hibát jelölök

SESSION interakció: $F(3,36)=0,98$ $\eta p^2=0,08$ $p=0,41$ (4.A ábra).

A sportolócsoporthoz köthető eredmények összehasonlítása a két mérési alkalmal

A sportolócsoporthoz hasonlóan a két tesztfelvétel során mért reakcióidők összehasonlításakor azt az eredményt kaptuk, hogy a betegek szignifikáns javulást értek el a szekvensiaspecifikus tanulásban, amit a TRIPLET főhatás jelez [$F(1,12)=30,69$, $\eta^2=0,72$, $p<0,000$], azaz a sportolók reakcióideje kisebb volt a magas gyakoriságú tripletek esetén, szemben az alacsony gyakoriságúak esetében a feladat elvégzése során. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két mérési alkalom között a szekvensiaspecifikus tanulás mértékében [TRIPLET X SESSION interakció: $F(1,12)=0,16$ $\eta^2=0,01$, $p=0,69$].

Nem találtunk szignifikáns általános készég tanulást, amit az EPOCH főhatás mutat [$F(3,36)=2,24$ $np^2=0,16$, $p=0,101$], a feladat előrehaladásával nem változott az ingerekre adott válaszadás ideje, vagyis a sportolók nem gyorsultak fel a feladat alatt. A két mérési alkalom között nem mutatható ki szignifikáns különbség [EPOCH X SESSION interakció: $F(3,36)=0,34$ $np^2=0,03$, $p=0,797$].

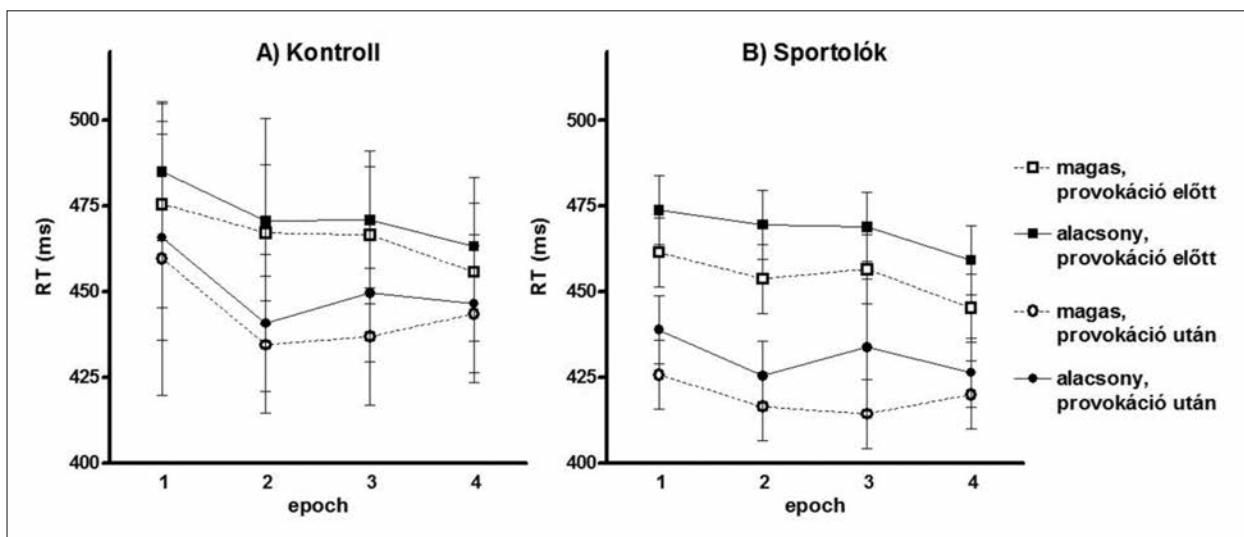
A TRIPLET X EPOCH interakció nem volt szignifikáns [$F(3,36)=0,67$ $\eta^2=0,05$, $p=0,57$], ami azt mutatja, hogy nem javult átlagosan a reakcióidő a feladat során. Ebben nem volt különbség a két

mérési alkalom között sem [TRIPLET X EPOCH X SESSION interakció: $F(3,36)=0,55$ $\eta^2=0,04$ $p=0,65$] (**4.B ábra**).

Meqbeszélés

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy az allergiás rhinitis milyen hatással van az explicit és implicit emlékezetre, valamint a rendszeres sportolás vajon befolyásolja-e az explicit és implicit emlékezetet? Ennek vizsgálatára allergiás sportolókat hasonlítottunk össze allergiás nem sportoló személyekkel. A téma vágó szakirodalomban nem található olyan vizsgálat, amelyben allergiás rhinitises sportolóknál tanulmányozták az emlékezeti tényezőket. Az egyetlen hasonló vizsgálat a szénánthás sportolók életminőségét tanulmányozta a „Quality of Life” kérdőív segítségével, és a Budesonide allergiás tünetekre ható orr-spray jótékony hatását figyelték meg²⁶.

Eredményeink alapján a sportoló- és a kontrollcsoport hasonlóan teljesített a tünetmentes időszakban, beleértve az explicit, illetve az implicit emlékezetet mérő teszteket. A sportolók viszont jobb eredményt értek el a provokáció utáni mérésnél az explicit emlékezet azonnali és késleltetett emlékezetfelidézés tesztekben. Eredményeink összhangban vannak *Fletcher* és munkatársa²⁷ vizsgálati eredményeivel, aikik olimpikonoknál kiutatták,



4. ábra. Szekvenciaspecifikus és általános készég tanulás a kontroll (A) és a sportoló (B) -csoportban: Mindkét csoportban a reakcióidő csökken a feladat előrehaladtával, az alacsony és a magas gyakoriságú tripleték esetében is. Nem volt megfigyelhető egyenletes reakcióidőkülönbség-növekedés egyik csoportban sem a két típusú tripletre adott válaszokban. A két mérési alkalom között nem mutatkozott szignifikáns különbség, tehát a kontrollszerzők (A) és a sportolók (B) átlagos reakcióideje sem különbözőt szignifikánsan az allergiás provokálást követően az első tesztfelvételkor nyújtott teljesítményhez képest. Az ábrán látható hibások a standard hibát jelölik

hogy a stresszorok a pszichikai tényezőket – mint a pozitív személyiség, motiváció, bizalom – olyan mértékben befolyásolják, hogy szignifikánsan segítik az optimális sportteljesítmény elérését. Egy másik tanulmányban²⁸ egyetemi hallgatókat vizsgálva megállapították, hogy a fizikai aktivitás szignifikánsan jó hatással van a mentális egészségre és kölcsönhatásban van a vonásszorongásszinttel. A reziliencia, a mentális egészség és a sportteljesítmény összefüggését sportolónál figyelték meg a Connor-Davidson Reziliencia Skála segítségével és arra a következtetésre jutottak, hogy a reziliencia foka meg tudja „jósolni” a sportteljesítményt és a mentális egészséget²⁹. Ez utóbbi három tanulmány²⁷⁻²⁹ azt bizonyítja, hogy a rendszeres sport összefügg a reziliencia mértékével, így megnöveli a stresszel szembeni ellenálló képességet, amit pozitív pszichológiai tényezőkkel²⁷, megfelelő mentális egészséggel^{28, 29}, a csapatsportknál pedig a pozitív alkalmazkodással lehet fejleszteni³⁰. Ezért a rendszeres sportolókra inkább jellemző, hogy nagyobb nyomás alatt is képesek jól teljesíteni. Eredményeink azonban ellenéresek azokkal a kutatásokkal, ahol kimutatták, hogy a stressz nem befolyásolta¹⁶, vagy pedig rontotta az explicit emlékezeti teljesítményt¹⁷.

A sportoló allergiás csoport jobb eredményt ért el önmagához képest a provokáció hatására az explicit memória mutatóiban, viszont az implicit emlé-

kezet mérésénél nem volt változás az alapméréshez képest. Eredményeink ellenéresek azokkal a korábbi kutatásokkal, ahol teljesítményromlást találtak a betegeknél az explicit emlékezeti teljesítményben. Viszont alátámasztják ugyanezen tanulmányok azon eredményeit, ahol szintén nem találtak eltérést az implicit emlékezeti működésben⁹⁻¹⁵. Hartgerink-Lutgens és munkatársai² szerint az allergiások csak szubjektíven élik meg a teljesítményromlást, de az objektív teszteken ez a romlás nem jelenik meg.

A kontrollcsoportnál sem az explicit, sem az implicit memória teljesítményében nem történt változás a provokációt követően a tünetmentes időszakhoz képest.

Vizsgálatunk limitációja, hogy igen alacsony mintaelemszámmal dolgoztunk, mivel kevés olyan beteget találtunk, akik ugyanazon sportágban allergiás sportolók, 30–50 év közötti életkorban vannak és vállalták a kellemetlenséggel járó nazális provokációt.

Összefoglalás

Az egyszeri, nagy dózisú allergénnel végzett nazális provokáció az adott allergénnel szenzitizált betegeknél súlyos allergiás tüneteket okoz, amely a sportolónál fokozott összpontosítást eredményezhet. A

provokáció következtében kialakuló orrtünetek, mint például orrdugulás, orrfolyás, tüsszögés, valamint a szemkönnyezés nem rontották az emlékezeti funkciókat. A sportolóknál észlelhető fokozott explicit funkciók javulása a stresszhelyzetben kialakuló nagymértékű koncentráció képességre utal.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Szegedi Tudományegyetem Pszichológiai Intézet Kognitív- és Neuropszichológia Tanszék hallgatóinak, és a Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika dolgozóinak szeretnénk megköszönni a kutatás folyamán nyújtott segítségiuket.

IRODALOM

1. Kremer B, den Hartog HM, Jolles J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1310-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2745.2002.01483.x>
2. Hartgerink-Lutgens I, Vermeeren A, Vuurman E, Kremer B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:500-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03200.x>
3. Borres MP. Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose. *Acta Paediatr* 2009;98:1088-92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01304.x>
4. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:171-6. <https://doi.org/10.1097/00130832-200406000-00006>
5. Laforest L, Bousquet J, Pietri G, Sazonov Kocevar V, Yin D, Pacheco Y et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:281-6. <https://doi.org/10.1159/000083955>
6. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912033>
7. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy* 1993;71:251-8.
8. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:403-10. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62273-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62273-9)
9. Backhaus J, Junghanns K, Born J, Hohaus K, Faasch F, Hohagen F. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 2006;60:1324-30. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.051>
10. Bremner JD, Vermetten E, Afzal N, Vythilingam M. Deficits in verbal declarative memory function in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:643-9. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000142027.52893.c8>
11. Csabi E, Benedek P, Janacsek K, Zaveczi Z, Katona G, Nemeth D. Declarative and non-declarative memory consolidation in children with sleep disorder. *Front Hum Neurosci* 2015;9:709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00709>
12. Gobel EW, Blomeke K, Zadikoff C, Simuni T, Weintraub S, Reber PJ. Implicit perceptual-motor skill learning in mild cognitive impairment and Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2013;27:314-21. <https://doi.org/10.1037/a0032305>
13. Knowlton BJ, Squire LR, Paulsen JS, Swerdlow NR, Swanson M, Butters N. Dissociations within nondeclarative memory in Huntington's disease. *Neuropsychology* 1996;10:538-48. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.10.4.538>
14. Reber PJ, Knowlton BJ, Squire LR. Dissociable properties of memory systems: differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behav Neurosci* 1996;110:861-71. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.5.861>
15. Sutker PB, Winstead DK, Galina ZH, Allain AN. Cognitive deficits and psychopathology among former prisoners of war and combat veterans of the Korean conflict. *Am J Psychiatry* 1991;148:67-72. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.1.67>
16. Hidalgo V, Villada C, Almela M, Espin L, Gomez-Amor J, Salvador A. Enhancing effects of acute psychosocial stress on priming of non-declarative memory in healthy young adults. *Stress* 2012;15:329-38. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.624224>
17. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 1996;58:1475-83. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00118-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00118-X)
18. Knapik M, Chavarria V, Karnik A, Frieri M. A Preliminary-Study on Interleukin-8 Detection during Grass or Ragweed Nasal Provocation. *Pediatric Asthma Allergy & Immunology* 1995;9:63-70. <https://doi.org/10.1089/pai.1995.9.63>
19. Naclerio RM, Adkinson NF, Moylan B, Baroody FM, Proud D, KageySobotka A et al. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;100:505-10. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70143-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70143-X)
20. Kónya A, Racsmány M, Czigler B, Tariska P. A Rivermead Viselkedéses Memória Teszt (RVMT) bemutatása. In: Racsmány M, Pléh C (eds.). Az elme sérülései. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2001. p. 435-51.
21. Howard JH, Jr., Howard DV. Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychol Aging* 1997;12:634-56. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.4.634>
22. Nemeth D, Janacsek K, Londe Z, Ullman MT, Howard DV, Howard JH, Jr. Sleep has no critical role in implicit motor

- sequence learning in young and old adults. *Exp Brain Res* 2010;201:351-8.
<https://doi.org/10.1007/s00221-009-2024-x>
23. Csábi E, Várszegi M, Sefcsik T, Németh D. Két hónapos légsín terápia hatása az alvás struktúrájára, a kognitív funkciókra és a szorongásra. *Idegggyogy Sz* 2012;65:181-94.
 24. Csábi E, Janacsek K, Várszegi M, Németh D. Az alvás differenciált hatása a munkamemória teljesítményre és a készségtanulásra: kognitív funkciók obstruktív alvási apnoéban. *Psychiatria Hungarica* 2011;26:78-86.
 25. Song S, Howard JH, Jr., Howard DV. Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *J Neurosci* 2007;27:12475-83.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2062-07.2007>
 26. Katelaris CH, Carrozza FM, Burke TV, Byth K. Effects of intranasal budesonide on symptoms, quality of life, and performance in elite athletes with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin J Sport Med* 2002;12:296-300.
<https://doi.org/10.1097/00042752-200209000-00007>
 27. Fletcher D, Sarkar M. A grounded theory of psychological resistance in Olympic champions. *Psychol Sport Exerc* 2012;13:669-78.
<https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2012.04.007>
 28. Hegberg NJ, Tone EB. Physical activity and stress resilience: Considering those at-risk for developing mental health problems. *Mental Health and Physical Activity* 2014;8:1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2014.10.001>
 29. Nezhad MAS, Besharat MA. Relations of resilience and hardness with sport achievement and mental health in a sample of athletes. *Procedia Soc Behav Sci* 2010;5:757-63.
<https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2010.07.180>
 30. Morgan PBC, Fletcher D, Sarkar M. Defining and characterizing team resilience in elite sport. *Psychology of Sport and Exercise* 2013;14:549-59.
<https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2013.01.004>



FUNCTIONAL NEUROTOXICITY AND TISSUE METAL LEVELS IN RATS EXPOSED SUBACUTELY TO TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES VIA THE AIRWAYS

Tamara HORVÁTH¹, Tünde VEZÉR¹, Gábor KOZMA², András PAPP¹

¹Department of Public Health, University of Szeged Faculty of Medicine, Szeged

²Department of Applied and Environmental Chemistry, University of Szeged Faculty of Science and Informatics, Szeged



PRINT

English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0035> www.elitmed.hu

FUNKCIÓNALIS NEUROTOXICITÁS ÉS SZÖVETI FÉMSZINTEK PATKÁNYBAN TITÁN-DIOXID-NANORÉSZCESKÉK SZUBAKUT LÉGÚTI ADAGOLÁSÁT KÖVETŐEN

Horváth T, MD; Vezér T, MD; Kozma G, MD; Papp A, MD
Idegygoy Sz 2018;71(1-2):35-42.

Introduction and aims – Nanoparticles of titanium dioxide are suspected neurotoxic agents and have numerous applications possibly resulting in human exposure by several ways including inhalation. In the present work, rats were exposed to spherical TiO₂ nanoparticles of two different sizes by the intratracheal route. It was investigated how the neuro-functional alterations, detected by electrophysiological and behavioral methods, were related to the concentration of Ti in the tissue samples and what the influence of the size of the NPs was.

Materials and methods – Rats (young adult Wistar males, 10/group) were exposed to TiO₂ nanoparticles of ca. 10 and 100 nm diameter (suspension medium: neutral PBS with 1% hydroxyethyl cellulose) by intratracheal instillation in 5 and 18 mg/kg b.w. dose; 5 days per week for 6 weeks. Controls were instilled with saline, and vehicle controls, with the suspension medium. To see general toxicity, body weight was checked daily, and organ weights were measured at the end of experiment. Grip strength test, to assess motor function damage, was done before and after the 6-week treatment. Finally, the rats were anesthetized with urethane, spontaneous cortical activity and sensory evoked potentials were recorded, then the rats were dissected and tissue samples were taken for Ti level measurement.

Results – Body weight gain indicated no general toxicity, and no significant change in the relative organ weights, except that of the lungs, was seen. However, change of time-to-fall in the grip strength test, and latency of cortical evoked potentials, were altered in the treated groups, indicating functional damage. Correlation of these alterations with the cortical Ti level was dissimilar for the two sizes of nanoparticles.

Bevezetés és célkitűzés – A feltételezetten neurotoxikus hatású titán-dioxid-nanorészecskék kiterjedt alkalmazása emberi expozicióval járhat, ami többféle módon, többek közt belégzés útján lehet végbe. A jelen munkában kétféle méretű gömbszerű TiO₂-nanorészecskével kezeltünk patkányokat, intratrachealis adagolással. Megvizsgáltuk, hogyan függ össze az elektrofiziológiai és magatartási módszerekkel kimutatott idegrendszeri funkcióváltozás a szöveti Ti-szintekkel és hogyan hat erre a részecskék mérete.

Anyagok és módszerek – Fiatal felnőtt hím Wistar-patkányokat (hat csoport, 10-10 állat) kezeltünk heti öt napon, hat héten át, 10 és 100 nm körül átmérőjű TiO₂-nanorészecskékkel, 1% hidroxietil-cellulózt tartalmazó foszfátpufferrel fiziológiai oldatban szuszpendálva, 5 és 18 mg/tkg dózisban. A vivőanyagos kontrollcsoportot a szuszpendáló közeggel, míg a kezeletlen kontrollokat fiziológiai sóoldattal instilláltuk. Az általános toxicitást a testtömeg naponta történt mérésével, illetve a kísérlet végén a szervtömegek meghatározásával mutattuk ki. A motoros funkciók károsodását a hathetes kezelés előtt és annak végén végzett kapaszkodási próbával vizsgáltuk. Végül uretániós altatásban kérgi alapaktivitást és szenzoros kiváltott potenciálokat vezettünk el, majd az állatokat felboncoltuk és szövetmintákat vettünk fémszint-meghatározásra.

Eredmények – A testtömeg-gyarápodás nem utalt általános toxicitásra, és relatív szervtömegre tett hatás csak a tüdőnél láttszott. A kezelt állatokban azonban funkcionális károsodásra utaló változás volt a kapaszkodási próbán a leesési időben, és a kérgi kiváltott potenciálok latenciájában. Ezen változások és a kérgi Ti-szint korrelációja a kétféle méretű nanorészecske esetében eltérő volt.

Correspondent: Dr. András PAPP, Department of Public Health, University of Szeged Faculty of Medicine; 6720 Szeged, Dóm tér 10. E-mail: papp.andras@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2017. november 17. Elfogadva: 2017. december 5.

Conclusion – The results provided further support to the functional neurotoxicity of TiO_2 nanoparticles. The exact role of particle size, and the mechanisms involved, remain to be elucidated.

Keywords: nanoparticles, titanium dioxide, neurotoxicity, tissue metal levels

Következetés – Az eredmények újabb érvet szolgáltatnak a TiO_2 -nanorészecskék funkcionális neurotoxicitása mellett. A részecskeméret szerepe és a toxikus mechanizmus további vizsgálatokat igényel.

Kulcsszavak: nanorészecskék, titán-dioxid, neurotoxicitás, szöveti fémszintek

Recent advances in nanosciences and nanotechnology gave rise to numerous industrial processes and products based on nanoparticles (NPs) that is, particles with <100 nm typical diameter. By now, NPs have been used among others in health care, energy production, agriculture and environmental protection¹, which results in their release into the environment. In nanoparticulate state, substances show different physical and chemical properties than those seen in more conventional physical states, leading to biological, and hence, toxicological, interactions not seen with traditional materials, which also means novel health risks. When inhaled by humans, NPs are either deposited in the nasopharynx or get down to the alveoli, and reach distant body parts by migration along fibres of the olfactory and other nerves, or by crossing the alveolar and capillary wall and entering systemic circulation². Generation of reactive oxygen species (ROS) and other surface reactions known to be crucial in the biological effects of NPs, are promoted by their high number and large specific surface area³. Beyond that, NPs are known to migrate to mitochondria within the cells and directly interfere with oxidative phosphorylation, also resulting in ROS and finally in cell and tissue damage².

TiO_2 in NP form is a frequently applied engineered nanomaterial, present in coatings, and in skin care products like sunscreens, as radiation blocking agent⁴. Its anatase crystal form has photocatalytic properties in UV light which is utilized in antibacterial and anti-fouling applications, and in coatings and building materials that break down air pollutants⁵. This broad and growing range of application has raised questions about possible health risks⁶, including nervous system damage⁷.

Chemical safety is a primary requirement today⁸, toxicological evaluation of novel materials should therefore take place not later than their introduction to everyday use. In occupational exposure to NPs, lung damage is the number one concern⁹, but – regarding the known oxidative stress generating potency of TiO_2 NPs (directly and via mitochondrial damage¹⁰) and the especial sensitivity of neu-

rons to oxidative stress (due to highly active mitochondrial energy production because of the high energy demand, to abundance of unsaturated structural lipids, and to low antioxidant defence capacity¹¹) – nervous system effects are also expected. In humans exposed to airborne titanium-based pigment particles at the workplace, neurological symptoms were indeed found¹², but most results suggesting human nervous system affection came from in vitro investigations on cells^{13, 14}.

Rat-based models of nervous system effects of TiO_2 NPs are scarce in the literature⁴. Inhalation exposure of rats to 10 mg/m³ nano- TiO_2 aerosol (daily 6 hours, 5 days a week for 4 weeks) resulted in increased level of inflammation markers and decreased expression of synaptophysin in the brain without relevant deposition of Ti¹⁵. In most other rat studies using airway application, pulmonary toxicity was investigated¹⁶ and in some, the access of the NPs beyond the lungs was questioned¹⁷. On indirect application of TiO_2 NPs (young rats exposed during lactation via dam's milk who were treated orally) impaired synaptic plasticity in the dentate gyrus and significant Ti deposition in the hippocampus were found¹⁸. When adult rats received oral administration of TiO_2 NPs, decreased brain acetylcholinesterase activity, together with increased GFAP reactivity and interleukin-6 level, was observed¹⁹. In a less realistic model – using intraperitoneal (ip.) injection – TiO_2 NPs given for 20 days resulted in increased anxiety in young Wistar rats, with elevated Ti level in brain and other organs and signs of cellular damage²⁰.

Considering the above mentioned importance of airborne exposure and nervous system effects, in the present work rats were exposed to spherical TiO_2 NPs of two different sizes via the airways by intratracheal (it.) instillation. Internal Ti exposure was determined, and functional neurotoxicity was investigated by electrophysiological and behavioral methods. It was also investigated how the neuro-functional alterations induced were related to the level of Ti in tissues and how these were influenced by the size and dose of the NPs.

Methods

ANIMALS

Young adult SPF Wistar rats were used, altogether 60, obtained from Toxi-Coop Ltd. (Budapest, Hungary). The animals (with 170 ± 20 g body weight at start) were kept in polypropylene cages (3-4 rats/cage) under GLP-equivalent conditions. (12-12 hours light/dark cycle with light on at 06:00; temperature 22-24 °C; relative humidity 30-60%). After one week of acclimation, the rats were randomized to 6 treatment groups of 10 rats each, on the basis of their body weight. The groups and corresponding treatments are shown in **Table 1**.

PRODUCTION OF THE NANOPARTICLES

All chemicals for the synthesis of NPs were obtained from Sigma-Aldrich.

Spherical TiO_2 NPs of two sizes were synthesized, at the Department of Applied and Environmental Chemistry, Faculty of Science and Informatics, the following way:

To obtain NPs of ca. 10 nm diameter, titanium isopropoxide (TTIP, 7.32 g) was added to 50 mL ethanol (absolute) and stirred for ten minutes. Another 20 mL ethanol was mixed in 165.5 mL distilled water and stirred simultaneously for the same duration. The ethanol-distilled water mix was then added by slow dropping (one drop in 5 seconds) to the TTIP solution being continuously stirred at high speed (1200 rpm). After adding all the TTIP, stirring went on for half an hour. The TiO_2 NPs were collected from suspension by centrifuging and dried for 36 hours at 80 °C in air; their final diameter was 9.67 ± 1.66 nm.

Larger NPs were prepared in a similar manner but other volumes and sequence was applied. 300 mL ethanol was added to 68.4 mL distilled water and stirred for 10 minutes. In this case the TTIP was given to the ethanol-water mix dropwise, at the same rate as mentioned above. These NPs had a diameter of 110 ± 21.5 nm.

The medium for suspending the dried NPs was phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4) containing 1% hydroxyethyl cellulose (HEC), both obtained from the pharmacy of the Faculty of Medicine of the University of Szeged.

DOSES AND TREATMENT

Rats in the control group (*C*, see **Table 1**) received saline (NaCl 0.9%) and vehicle control (*VC*) rats received the medium described above (1% HEC in PBS) by i.t. instillation. Treated rats received TiO_2 NPs suspended in the medium; the two sizes of TiO_2 NPs were administered in two doses as shown in **Table 1**. Treatment was done every workday (i.e., 5 days per week) over a 6 weeks period, between 8:00 and 10:00 a.m. It. instillation was performed in light volatile anesthesia as described in²¹. Our Ti doses were ca. one order of magnitude higher than that applied in a similar dosing regime in¹⁵ which – 10 mg/m³ for 6 hours – corresponds to ca. 1.25 mg/kg on the basis of ventilation volume data published in²², and is itself higher than the 0.3 mg/m³ occupational limit⁹.

INVESTIGATIONS

General toxicity

General toxicity of the instilled TiO_2 NPs was characterized by the rats' body weight gain. Body weight was measured before every treatment to calculate the exact doses. From these data, individual weight gain for every rat over the whole treatment period was obtained as the difference between body weight on the last and first treatment day.

After the electrophysiological recording described below, each rat was sacrificed by the twofold of the anesthetic dose of urethane. From the group *VC* and the metal-treated groups, 3 rats were randomly chosen for Ti level measurement. From these, a blood sample was taken from the left ventricle after opening the thorax, then the rat was transcardially perfused with 300 ml saline of 4 °C temperature to

Table 1. Treatment groups, group coding, and treatments in the control and treated groups

Treatment Groups and Codes	Vehicle and volume	NP dose*
Control (<i>C</i>)	saline, 1 ml/kg b.w.	–
Vehicle Control (<i>VC</i>)	HEC-PBS, 1 ml/kg b.w.	–
Small spherical NPs, low dose (<i>S-LD</i>)	HEC-PBS, 1 ml/kg b.w.	5 mg/kg b.w.
Small spherical NPs, high dose (<i>S-HD</i>)	HEC-PBS, 1 ml/kg b.w.	18 mg/kg b.w.
Large spherical NPs, low dose (<i>L-LD</i>)	HEC-PBS, 1 ml/kg b.w.	5 mg/kg b.w.
Large spherical NPs, high dose (<i>L-HD</i>)	HEC-PBS, 1 ml/kg b.w.	18 mg/kg b.w.

*The doses were based on previous experience²⁴; with increases to achieve more clear-cut effects.

remove blood from the organs. Samples of cerebral cortex and blood were stored at -20 °C. For measurement, the samples, after being dried to constant weight at 80 °C, were digested in 3 mL cc. HCl/g wet tissue for 90 min at 90 °C, then an equal volume of cc. HNO₃ was added for a further 90 min of digestion in order to fully dissolve all TiO₂ particles. The liquid obtained was filtered on 0.45 mikrom hydrophilic membrane filter and diluted to 100 mL final volume. Ti level was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry at the Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged Faculty of Science and Informatics. All other rats were dissected, the organs brain, heart, kidneys, adrenals, liver, lungs, spleen and thymus were weighed, and relative organ weights (to 1/100 body weight) were calculated.

Functional neurotoxicity

The rats' motor function was assessed by the grip strength test²³. A wooden rod of ca. 8 mm diameter and rough surface was fixed horizontally in 60 cm height above a tray lined with a layer of wood chips litter. One by one, the rats were made grasp the rod with their front paws and let hang free. There were four trials in line for each rat and the length of time until falling was measured and averaged. Grip strength test was done before the treatment period (0th week) and two days after the last treatment (6th week). For each rat, the average time-to-fall on the 6th week was divided by the corresponding data of the 0th week, and this ratio was used to quantify the effect of nano-TiO₂.

Electrophysiological recording was done on the day following the 6th week grip strength test. Preparation and recording was done in urethane anesthesia (1000 mg/kg b.w. ip, the level of anesthesia was checked by the hind leg withdrawal reflex). After mechanically fixing the skull, head skin was opened by a mid-sagittal cut, soft tissues were removed, and the left hemisphere was

exposed by removing the temporal bone along the inner circumference by means of a mini drill. Wounds were sprayed with 10% lidocaine, the exposed cortex was protected with a thin layer of petroleum jelly, and the animal was put aside for at least 30 min for recovery. For recording, the rat was placed into the stereotaxic frame of the electrophysiological apparatus. For sustaining normal body temperature, a thermostated (+36.5 °C) base plate was used to support the rat's underside during the recording procedure. Silver electrodes were placed on the primary somatosensory (SS), visual (VIS) and auditory (AUD) areas. Spontaneous electrical activity was recorded from the sites for 6 min, and the relative spectral power of the frequency bands was determined by the software used for electrophysiological recording and analysis (Neurosyst 1.1, Experimetrica Ltd., Hungary). Then, sensory stimulation in trains of 50 was applied (SS: electric stimuli to the contralateral whisker pad; 3-4 V, 0.05 ms, 1, 2 and 10 Hz; VIS: flashes of a high-luminance LED to the contralateral eye, 0.2 ms, 1 Hz; AUD: clicks, 70 dB, 1 Hz to the contralateral ear through the hollow ear bar of the stereotaxic frame). The cortical evoked potentials (EPs) were recorded, averaged automatically, and onset latency was measured manually.

During the whole study, the principles of the Ethical Committee for the Protection of Animals in Research of the University of Szeged were strictly followed. The methods used in this work were licensed by the authority competent in animal welfare issues under No. XXI./151/2013.

Statistics

The sufficient number of animals in the groups was calculated by means of Power analysis ($p \geq 0.8$). From the data, group means were calculated and checked for normality by the Kolmogorov-Smirnov test. Depending on the result of that, the main statistical test used was parametric one-way ANOVA or non-parametric Kruskal-Wallis method. Post hoc

Table 2. Body weight gain and relative organ weights (to 1/100 body weight) in the control and treated groups

Group code	Body weight gain (g)	Brain	Lungs	Liver	Right kidney
C	139.4±26.8	0.52±0.05	0.35±0.02	2.58±0.14	0.31±0.02
VC	154±17.1	0.49±0.05	0.50±0.05	2.85±0.39	0.32±0.05
S-LD	146.6±21.3	0.49±0.05	0.58±0.06	2.82±0.21	0.32±0.05
S-HD	163.7±19.9	0.50±0.04	0.58±0.07***#	2.86±0.45	0.34±0.07
L-LD	143.9±30	0.49±0.03	0.55±0.08	2.85±0.24	0.33±0.05
L-HD	133.9±42.6	0.48±0.06	0.57±0.06	2.87±0.30	0.32±0.05

Mean±SD, n=10. **: p<0.01 vs. C; #: p<0.01 vs VC

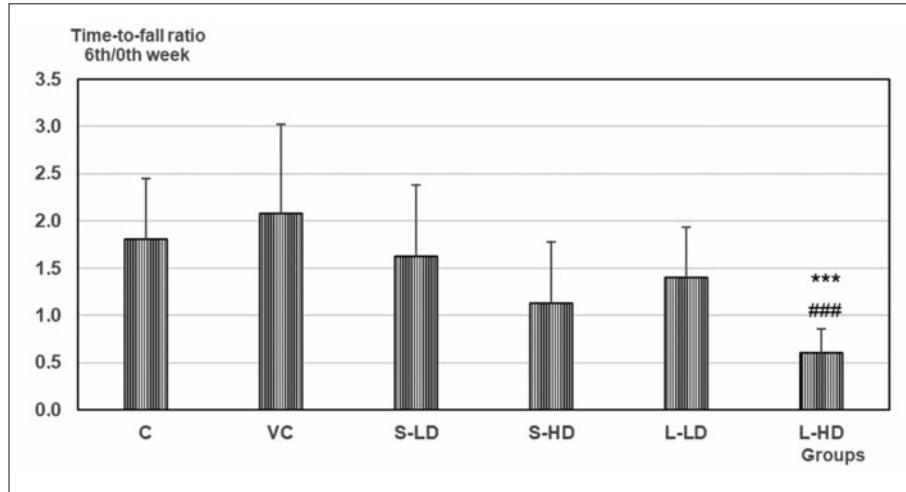


Figure 1. Ratio of the grip strength test time-to-fall in the 6th and 0th week (see Methods)

Mean+SD, n=10. *, **, ***: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. C; #, ##, ###: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. VC

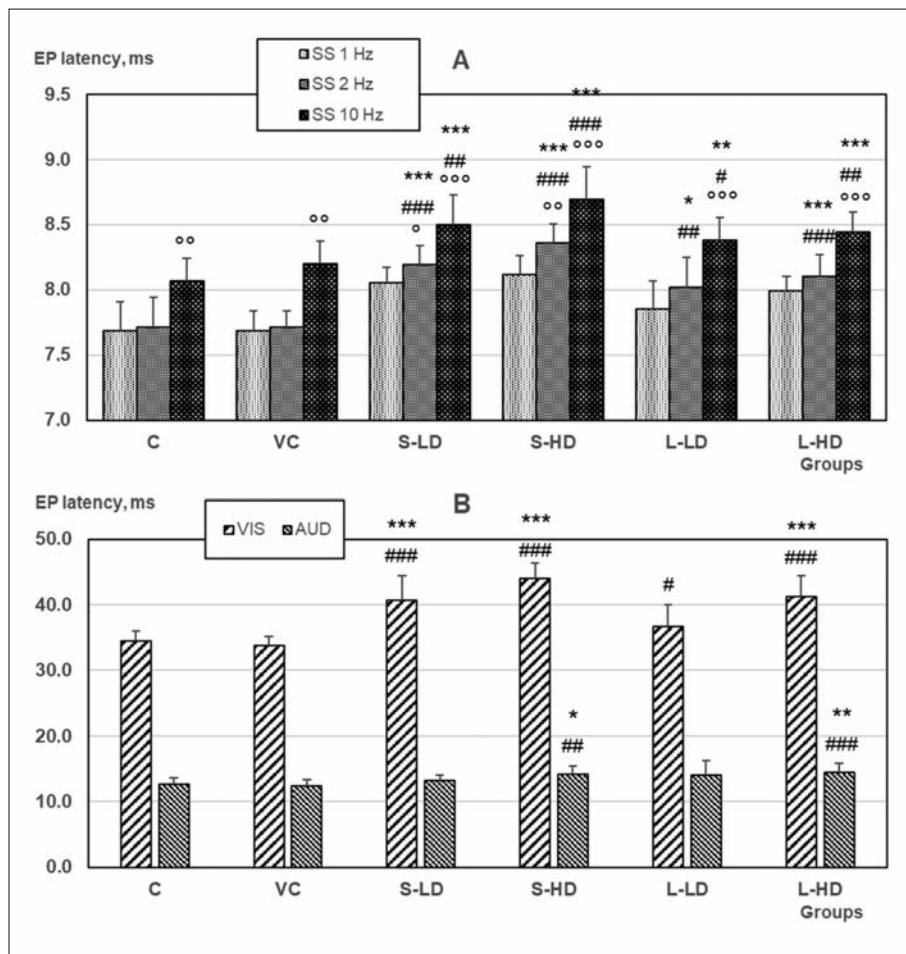


Figure 2. Latency times of the averaged EPs in the somatosensory (A) and the visual and auditory (B) modalities in the control and treated rat groups

Mean+SD, n=10. *, **, ***: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. C; #, ##, ###: p<0.05, 0.01, 0.001 vs. VC; oo, ooo: p<0.01, 0.001 vs. 1 Hz stimulation in the same group

analysis of group differences was done by Tukey test and the Mann-Whitney U test. SPSS 24.0 (IBM Corporation, U.S.A.) was used.

Results

As judged from the group mean data of body weight gain, 6 weeks of TiO₂ NP exposure exerted no general toxicity in the treated rats (**Table 2**). Also, among the organs, only the lungs appeared to be affected; their relative weight reflected the effect of the treatment procedure (group VC vs. C) and of the TiO₂ NP exposure.

In the grip strength test, the decrease of time-to-fall from the 0th to the 6th week (indicated by the 6th week / 0th week ratio; **Figure 1**) was stronger in the treated rats, with significant change in the L-HD group.

Among the electrophysiological phenomena recorded, spontaneous cortical activity was slightly shifted to higher frequencies in the treated rats (not shown). EP latency, however, was substantially lengthened on exposure to TiO₂ NPs, and in groups S-HD and L-HD the change was significant vs. C and VC (**Figure 2**).

The causal relationship between TiO₂ NP exposure and the mentioned functional alterations, suggested by the group-by-group dose dependence of the changes, was further tested by examining the correlation of cortical Ti levels, and corresponding parameters of EP latency

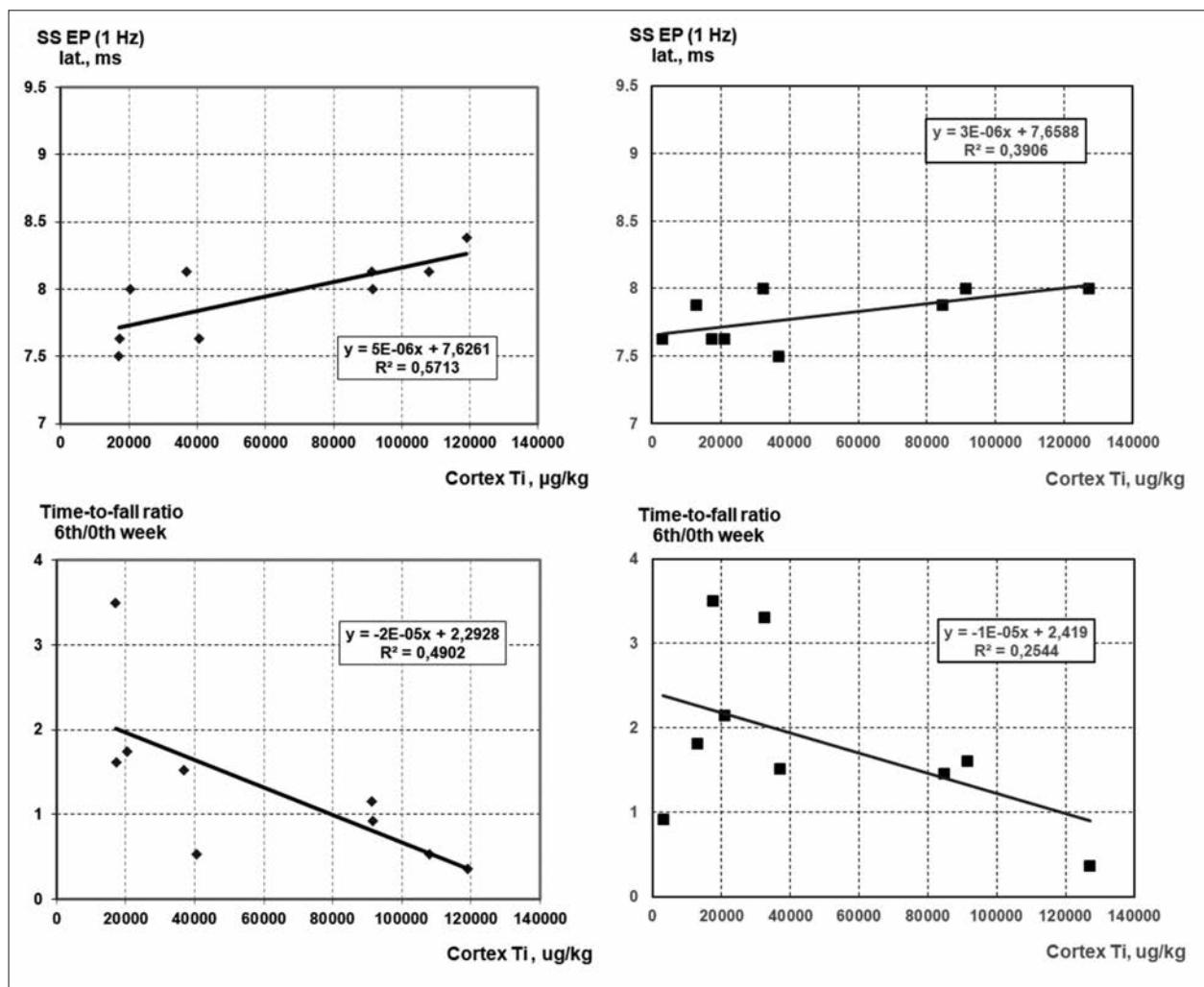


Figure 3. Correlation diagrams of the somatosensory evoked potential latency to cortical Ti level in rats treated with the smaller (left column) and larger (right column) TiO_2 NPs

(Figure 3) and grip strength test time-to-fall ratio (Figure 4). Although Ti measurement was done only on 3 rats' samples per group, the diagrams show mostly fair correlations. The data show also that the effect of the smaller sized NPs was in most cases more clear-cut, resulting in relatively higher R^2 values.

Discussion

The neuro-functional alterations seen in the treated rats, and the correlation of these with the individual cortical Ti levels, pointed to the possible causative role of some TiO_2 NP-dependent processes. Most probably, mitochondrial damage and oxidative stress were involved, both known to be present in cells and tissues in NP exposure². In rats undergo-

ing artificial cerebral hypoxia-reperfusion, oxidative stress indicators increased (including lipid peroxidation, seen also in a previous work of us²⁴ with TiO_2 NPs) and muscle force, examined by grip strength test, decreased²⁵. This is in parallel with our findings in nano- TiO_2 treated rats in the mentioned and the present study.

Latency lengthening of the EPs could result both from mitochondrial lesion and oxidative damage. The input-output relationship in¹⁸ indicated impaired synaptic function in the nano- TiO_2 exposed rats. Decreased level of synaptophysin in rats after inhalation of nano- TiO_2 , as described in¹⁵ also suggests the role of impaired transmission in EP latency lengthening observed in our work. Beyond that, oxidative damage of membrane constituents, mainly lipids¹¹, impairs membrane-bound functions including synaptic transmission. In rats exposed the

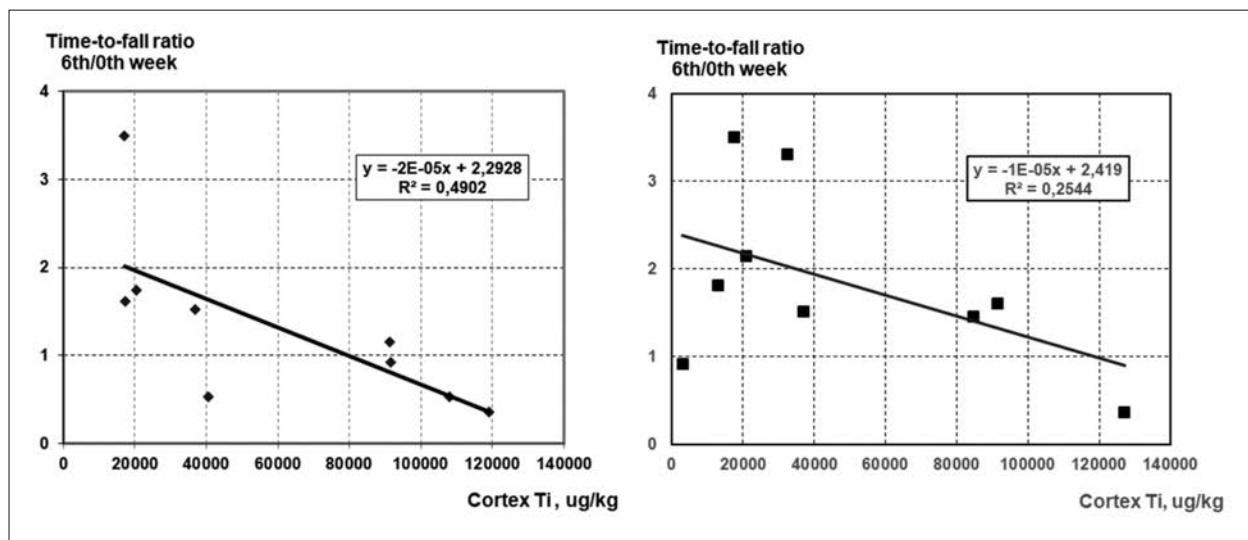


Figure 4. Correlation diagrams of the time-to-fall ratio in the grip strength test to cortical Ti level in rats treated with the smaller (left) and larger (right) TiO_2 NPs

same way with another metal oxide NPs, nano- MnO_2 , lengthening of EP latency in the treated rats was reversed by antioxidant treatment²⁶ supporting the above described mechanism of NP-induced neuro-functional damage.

Mitochondrial damage leads to energy shortage in neuronal and glial cells. Glutamate is co-transported into the astrocytes with Na^+ along its concentration gradient which can be degraded if ion pumps do not operate properly due to energy shortage, ending up with excess perisynaptic glutamate and disturbed transmission²⁷. Together with impaired axonal conduction this can result in depressed impulse propagation manifested in delayed cortical response to a peripheral stimulus.

The data in **Figure 1** and **2** suggest that at equal mass dose the smaller NPs had a stronger effect on cortical EPs, and the larger ones, on grip strength. One can suppose that 10 nm TiO_2 NPs had higher chance to reach the brain and 100 nm NPs stayed more in the peripheral circulation affecting nerves and muscles. With iridium NPs inhaled by rats, ca. 5 times less translocation of 75 nm size NPs than of 10 nm ones from the lungs to liver and kidneys was reported²⁸, underlining the effect of NP size on crossing barriers. Likewise, breakdown of blood-brain barrier and neuronal damage caused by metal

NPs, given ip., was more severe with 20-30 nm than with 56-60 nm or >100 nm particles²⁹. Blood-brain barrier damage was also observed in rats that inhaled nano-Ti¹⁵.

The present study left a few questions open. It remains to be clarified, by electron microscopy, whether and to what extent the chemically measured Ti content of the organ (first of all brain) samples indicates the presence of TiO_2 NPs. Likewise, the actual role of the putative toxic mechanisms, especially in the periphery, awaits further investigations.

Conclusion

The results provided further support to the functional neurotoxicity of TiO_2 nanoparticles, including central and peripheral actions. The exact role of particle size, and the mechanisms involved, remains to be elucidated.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful to Prof. Gábor Galbács and co-workers (Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged Faculty of Science and Informatics) for Ti level determination.

REFERENCES

1. Buzea C, Pacheco Blandino II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases* 2007;2:MR17-MR172. <https://doi.org/10.1116/1.2815690>
2. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nano-

toxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113: 823-39. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>

3. Nel A, Yia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 2006;311:622-27. <https://doi.org/10.1126/science.1114397>
4. Czajka M, Sawicki K, Sikorska K et al. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system. *Toxicol In Vitro* 2015;29:1042-52. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.04.004>
5. Chen J, Poon C. Photocatalytic construction and building materials: From fundamentals to applications. *Building Environ* 2009;44:1899-906. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2009.01.002>
6. Grande F, Tucci P. 2016. Titanium dioxide nanoparticles: a risk for human health? *Mini Rev Med Chem* 2016;16: 762-9. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114341>
7. Migliore L, Ubaldi C, Di Buccianico S, Coppede F. Nanomaterials and neurodegeneration. *Environ Mol Mutagen* 2015;56:149-70. <https://doi.org/10.1002/em.21931>
8. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Risk assessment of products of nanotechnologies, 19 January 2009. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_023.pdf (Letöltés ideje: 2017. november 17.)
9. NIOSH. Occupational Exposure to Titanium Dioxide. Current Intelligence Bulletin 63. Department of Health and Human Services (National Institute of Occupational Safety and Health) Publication No. 2011-160. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/> (Letöltés ideje: 2017. november 17.)
10. Nalika N, Parvez S. Mitochondrial dysfunction in titanium dioxide nanoparticle-induced neurotoxicity. *Toxicol Mech Meth* 2015;25:355-63. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1020183>
11. Guerra-Araiza C, Álvarez-Mejía AL, Sánchez-Torres S, Farfan-García E, Mondragón-Lozano R, Pinto-Almazán R, et al. Effect of natural exogenous antioxidants on aging and on neurodegenerative diseases. *Free Rad Res* 2013;47:451-62. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.795649>
12. Oleru UG. Respiratory and nonrespiratory morbidity in a titanium oxide paint factory in Nigeria. *Am J Ind Med* 1987;12:173-80. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700120206>
13. Coccini T, Grandi S, Lonati D, Locatelli C, De Simone U. Comparative cellular toxicity of titanium dioxide nanoparticles on human astrocyte and neuronal cells after acute and prolonged exposure. *Neuro Toxicology* 2015;48:77-89. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.03.006>
14. Valdighesias V, Costa C, Sharma V, Kılıç G, Pásaro E, Teixeira JP, et al. Comparative study on effects of two different types of titanium dioxide nanoparticles on human neuronal cells. *Food Chem Toxicol* 2013;57:352-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.04.010>
15. Disdier C, Chalansonnet M, Gagnaire F, Gaté L, Cosnier F, et al. Brain inflammation, blood brain barrier dysfunction and neuronal synaptophysin decrease after inhalation exposure to titanium dioxide nano-aerosol in aging rats. *Scientific Report S* 2017;7:12196. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12404-5>
16. Yoshiura Y, Izumi H, Oyabu T, Hashiba M, Kambara T, Mizuguchi Y, et al. Pulmonary toxicity of well-dispersed titanium dioxide nanoparticles following intratracheal instillation. *J Nanopart Res* 2015;17:241. <https://doi.org/10.1007/s11051-015-3054-x>
17. Baisch BL, Corson NM, Wade-Mercer P, Gelein R, Kennell AJ, Oberdörster G, et al. Equivalent titanium dioxide nanoparticle deposition by intratracheal instillation and whole body inhalation: the effect of dose rate on acute respiratory tract inflammation. *Part Fibre Toxicol* 2014;11:5. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-5>
18. Gao X, Yin S, Tang M, Chen J, Yang Z, Zhang W et al. Effects of developmental exposure to TiO₂ nanoparticles on synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus area: an in vivo study in anesthetized rats. *Biol Trace Elem Res* 2011;143:1616-28. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-8990-4>
19. Grissa I, Guezquez S, Ezzi L, Chakroun S, Sallem A, Kerkeni E, et al. The effect of titanium dioxide nanoparticles on neuroinflammation response in rat brain. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;20:20205-13. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7234-8>
20. Ben-Younes NR, Amara S, Mrad I, Ben-Slama I, Jeljeli M, et al. Subacute toxicity of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles in male rats: emotional behavior and pathophysiological examination. *Environ Sci Pollut Res* 2015;22: 8728-37. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-4002-5>
21. Oszlánczi G, Horváth E, Szabó A, Horváth E, Sápi A, Kozma G, et al. Subacute exposure of rats by metal oxide nanoparticles through the airways: general toxicity and neuro-functional effects. *Acta Biol Szeged* 2010;54:165-70.
22. Strohl KP, Thomas AJ, St.Jean P, Schlanker EH, Koletsky RJ, Schork NJ. Ventilation and metabolism among rat strains. *J Appl Physiol* 1997;82:317-23.
23. Feng Q, Ma Y, Mu S, Wu J, Chen S, Ou-Yang L, Lei W. (2014) Specific reactions of different striatal neuron types in morphology induced by quinolinic acid in rats. *PLoS ONE* 2014;9:e91512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091512>
24. Horváth T, Papp A, Kovács D, Kálomista I, Kozma G, Vezér T. Electrophysiological alterations and general toxic signs obtained by subacute administration of titanium dioxide nanoparticles to the airways of rats. *Ideggyogy Sz* 2017;70:127-35. <https://doi.org/10.18071/isz.70.0127>
25. Tabassum R, Vaibhav K, Shrivastava P, Khan A, Ahmed E, Javed H et al. Centella asiatica attenuates the neurobehavioral, neurochemical and histological changes in transient focal middle cerebral artery occlusion rats. *Neurol Sci* 2013;34:925-33. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1163-1>
26. Sárközi K, Papp A, Horváth E, Máté Zs, Hermesz E, Kozma G et al. Protective effect of green tea against neuro-functional alterations in rats treated with MnO₂ nanoparticles. *J Sci Food Agric* 2017;97:1717-24. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7919>
27. Takahashi M, Billups B, Rossi D, Sarantis M, Hamann M, Attwell D. The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain. *J Exp Biol* 1997;200:401-9.
28. Buckley A, Warren J, Hodgson A, Marczylo T, Ignat'yev K, Guo C. Slow lung clearance and limited translocation of four sizes of inhaled iridium nanoparticles. *Part Fibre Toxicol* 2017;14:5. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0185-5>
29. Sharma A, Muresanu DF, Patnaik R, Sharma HS. Size- and age-dependent neurotoxicity of engineered metal nanoparticles in rats. *Mol Neurobiol* 2013;48:386-96. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8500-0>



ELECTROCLINICAL AND PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF EPILEPSY PATIENTS WITH PHOTOSENSITIVITY

Hülya Olgun YAZAR¹, Günay GÜL², Tamer YAZAR³, Fulya EREN², Demet Yandım KUŞÇU⁴, Dursun KIRBAŞ⁵

¹Ordu University, Education and Research Hospital, Neurology, Ordu, Turkey

²Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Psychiatric and Neurological Diseases Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Ordu State Hospital, Neurology, Ordu, Turkey

⁴MedAmerikan Medical Center, Istanbul, Turkey

⁵İstanbul University Institute of Forensic Medicine, Istanbul, Turkey



| English

| <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0043>| www.elitmed.hu

A FOTOSZENZITÍV EPILEPSZIA ELEKTROKLINIKAI ÉS PROGNOSZTIKUS SAJÁTOSSSÁGAI

Yazar HO, MD; Gül G, MD; Yazar T, MD; Eren F, MD;
Kuşçu DY, MD; Kirbaş D, MD

Idegggyogy Sz 2018;71(1-2):43-48

Background – Epilepsy with photosensitivity (PSE) is one of the reflex epilepsy types with pathophysiology still unexplained. In our study we aimed to evaluate the clinical, electroencephalogram (EEG) and prognosis of patients with PSE diagnosis.

Method – A total of 44 patients with PSE diagnosis according to international classification were included in this retrospective and cross-sectional study. The age, gender, syndrome, clinical and EEG characteristics of patients, and treatment response were investigated.

Results – The mean age was 22.09 ± 6.49 years for 28 females and 16 males included in the study. Of patients, 17 had idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy (IPOLE), 11 had juvenile myoclonic epilepsy (JME), 11 had other PSE and 5 had juvenile absence epilepsy (JAE), with the most common visual trigger factors television and sunlight. In terms of seizure type, the most common was generalized tonic clonic seizure (GTCS), with myoclonus, absence and other seizure types observed. There was family history present in 17 patients and valproic acid was most commonly used for treatment.

Conclusion – As noted in the literature, our data show that PSE has defined age group and clinical presentation, good prognosis but requires correct choice of medication for treatment. It is thought that good description of these epilepsy types will reduce misdiagnosis and mistreatment rates.

Háttér – A fotoszenzitív epilepszia (PSE) egy olyan reflex epilepsziatípus, aminek a körfejlődése jelenleg még nem tisztázott. A vizsgálat célja a PSE-vel diagnosztizált betegek klinikai és elektroenzefalogramm (EKG-) értékelése és prognózisuk meghatározása.

Módszer – A retrospektív és átkeresztezett vizsgálatban 44, a nemzetközi osztályozás alapján PSE-vel diagnosztizált beteg vett részt. Rögzítették a betegek életkorát, nemét, tüneteit, klinikai és EKG-jellegzetességeit, valamint a terápiás válaszukat.

Eredmények – A vizsgálatban 28 nő és 16 férfi beteg vett részt, életkoruk középértéke: $22,09 \pm 6,49$ év. A betegek közül 17 fő idiopathiás fotoszenzitív occipitalis lebenyi epilepsziában (IPOLE), 11 fő juvenilis myoclonusos epilepsziában (JME), 11 fő egyéb PSE-ben és öt fő juvenilis absence epilepsziában (JAE) szenvedett; a leggyakoribb vizuális rohamkiváltó tényező a televízió és a napfény volt. Rohamtípus tekintetében a leggyakoribb a myoclonussal és absence-szel jelentkező, generalizált tónusos-clonusos roham (GTCS) volt. Tizenhét beteg esetében fordult elő a családban epilepszia. A leggyakrabban alkalmazott kezelés a valproinsav volt.

Következtetés – A szakiroddalomhoz hasonlóan a jelen vizsgálat is arra a megállapításra jutott, hogy a PSE meghatározott életkorú csoportban, körülírt klinikai tünetekkel jelentkezik, és megfelelő terápiaválasztás esetén jó prognózissal bír. A remények szerint ezen epilepsziatípusok megfelelő jellemzése csökkenteni fogja a helytelen diagnózisok számát és a nem megfelelő kezelés gyakoriságát.

Kulcsszavak: fotoszenzitív epilepszia,
juvenilis myoclonusos epilepszia,
idiopathiás fotoszenzitív occipitalis lebenyi epilepszia

Keywords: epilepsy with photosensitivity,
juvenile myoclonic epilepsy,
idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy

Correspondent: Dr. Hülya Olgun YAZAR, Ordu University, Education and Research Hospital, Neurology, Ordu, Turkey,
Cumhuriyet Campus PK 52200 Center. E-mail: hulyazar@yahoo.com

Érkezett: 2017. május 10. Elfogadva: 2017. június 27.

Photosensitivity (PS) is an abnormal sensitivity of the brain to intermittent light stimuli¹⁻³. On EEG, the response to intermittent light stimuli (ILS) of paroxysmal, focal or commonly generalized spike waves or multiple spikes is defined as the photoparoxysmal response (PPR)^{1, 4-6}. The incidence of PSE in individuals aged 5 to 25 years is thought to be between 1 in 10,000 and 1 in 4,000⁷. It is reported to be present in nearly 10% of epilepsy patients¹.

PPR and seizure development may be triggered by visual stimuli such as television, computers, video games, jalouse blinds, striped clothing/walls, escalators, and sunlight, but development may be eased by emotional factors, cognitive state, tiredness and sleep deprivation^{4, 6, 8}.

Symptoms caused when ILS is applied show variability but include all epileptic seizure types (myoclonic, absence, GTCS, focal seizures)^{4, 9-11}.

EEG findings of PPR were classified into four different phenotypes by Waltz.

- PPR Type I: occipital spikes
- PPR Type II: Parieto-occipital spikes and biphasic slow waves
- PPR Type III: Parieto-occipital spikes and biphasic slow waves spreading to frontal
- PPR Type IV: Generalized spikes and multiple spike slow waves^{4, 7, 11, 12}.

The inheritance pattern of PS is still unknown, though it is thought to be complex encompassing the interaction of several genes^{6, 7, 13}. According to the latest evidence, the 7q32 chromosome on D7S1804 and the 16p13 chromosome on D13S3395 are responsible for PPR⁹.

This study aimed to identify the clinical, EEG, family characteristics, prognosis and treatment response of patients with clinical evidence of PS or PPR on EEG, evaluate EEG responses, determine cut-off points for PSE and compare the data between all groups.

Method

Patient selection: Our study was a retrospective and cross-sectional evaluation of patients at Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Psychiatric and Neurological Diseases Education and Research Hospital with at least one year of monitoring in the epilepsy clinic, and clinical or EEG evidence of PS.

Inclusion criteria for the study: Patients with PS identified due to epileptic seizures caused by visual stimulation or PPR seen at least once on EEG, monitoring period over 1 year, with normal neurological

examination and cranial imaging findings, and no mental retardation were included in the study.

Study protocol: The file information of all patients were reviewed, and telephone interviews were held with patients to complete missing/insufficient information.

EEG protocol: EEG data were obtained from available EEG. Parameters investigated included EEG findings before and after treatment, PPR type (Waltz classification), background activity, and presence of spontaneous interictal epileptiform discharge.

ILS protocol: Standard ILS protocol begins with the eye open for 5 seconds and then closed for 5 seconds. At frequency intervals of 3-6-9-12-15-18-21-24-27-30-50-60 Hz in a normally-lighted room, light stimulation is applied from a distance of 30 centimeters. If PS is identified or suspected, the highest and lowest frequency values are recorded.

Statistical analysis: Statistical analysis was completed with the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) program. In addition to descriptive statistical methods for data assessment (mean, standard deviation), groups were compared with one way analysis of variance; Tukey multiple comparison test was used for comparison of sub-groups; qualitative data were compared with the chi-square test; and the McNemar test was used for repeated measurements of qualitative data. The results were assessed at the significance level of $p<0.05$.

RESULTS

Of our cases, 17 were diagnosed with IPOLE, 11 with JME, 11 with other PSE (8 undifferentiated PSE, 2 cryptogenic occipital lobe epilepsy, 1 absence eyelid myoclonus) and 5 with JAE. Ages were in the interval 14 to 44 years, with mean age of 22.09 ± 6.49 years for 28 females and 16 males. In 13 cases PS was identified only clinically, in 5 only with EEG and in 26 positivity was present both clinically and on EEG.

Age for initial seizure varied from 5 to 34 years, with mean age 12.39 ± 4.92 . The age for initial seizure was 13.09 ± 3.08 years for JME, 10 ± 2.83 for JAE, 13 ± 6.64 years for IPOLE and 11.55 ± 4.30 for other PSE.

In our 44 patients, seizure triggers were identified as visual stimuli for 37 patients, TV/PC for 26, lack of sleep for 20, medication skipping/stopping/change for 18, sunlight/bright lights/car headlights/patterns for 16, and emotional factors for 9 patients (**Figure 1**). In the JME group, the main

trigger factor for seizures was lack of sleep/tiredness (9 patients; 81.80%), and this factor was statistically significantly high compared to the JAE group (2 patients; 40%), IPOLE group (5 patients; 29.40%) and other PSE group (4 patients; 36.4%). In the JAE group, the seizure triggers of emotional factors and medication skipping/stopping/change were not observed.

When sub-group analysis is completed according to seizure type, before treatment 38 patients (86.40%) had GTCS, 15 (34.10%) had myoclonus, 16 (36.40%) had absence and 22 (50%) had other types (complex and simple partial seizures and eyelid myoclonus). After treatment these rates were observed to regress to 21 patients with GTCS (47.70%), 10 with myoclonus (22.70%), 7 with absence (15.90%) and 20 with other seizure types (45.5%) ($p=0.0001$; $p=0.063$; $p=0.004$; $p=0.500$). All JME patients were observed to have GTCS and myoclonus, while 54.50% had absence and 9.10% had other seizure types (complex and simple partial seizures). In JAE patients, all had absence seizures, 60% had GTCS, 40% had myoclonus and other seizure types. In IPOLE patients, none had absence or myoclonus, while 94.10% had GTCS and 82.40% had other seizure types. In the other PSE group, all seizure types were observed with GTCS most common.

Before treatment, 26 of our patients (59.10%) had Waltz type IV PPR, 10 (22.70%) had interictal epileptiform abnormality, and 8 (18.20%) had normal EEG findings identified, while after treatment these rates were 14 patients with Waltz type IV PPR(31.80%), 4 with interictal epileptiform abnormality (9.10%) and 26 with normal findings (59.1%) ($p=0.207$; $p=0.866$) (Figure 2).

In 17 of our patients (39%), there was family history of epilepsy and of these patients 7 had IPOLE, 6 had other PSE, 3 had JME and 1 had JAE. Again in 17 of our patients parental consanguinity was present, with 6 of these patients having IPOLE, 4 with JME, 4 with other PSE and 3 with JAE diagnosis. History of febrile convulsion (FC) in the family was present in 2 of our patients; 1 patient had JAE while the other had other PSE diagnosis. In 4 IPOLE, 2 other PSE and 1 JAE patient, family PSE was identified from clinical history (Figure 3).

There was no statistically significant difference observed in the JME, JAE, IPOLE, and other PSE groups in terms of distribution of parental consanguinity, family epilepsy, FC, and presence of photosensitivity (clinical and electrophysiological).

Of our cases, 30 used valproic acid (VPA) (68.2%), 4 used lamotrigine (LMG), 2 used LMG+VPA, 2 used levetiracetam (LVT), 2 used

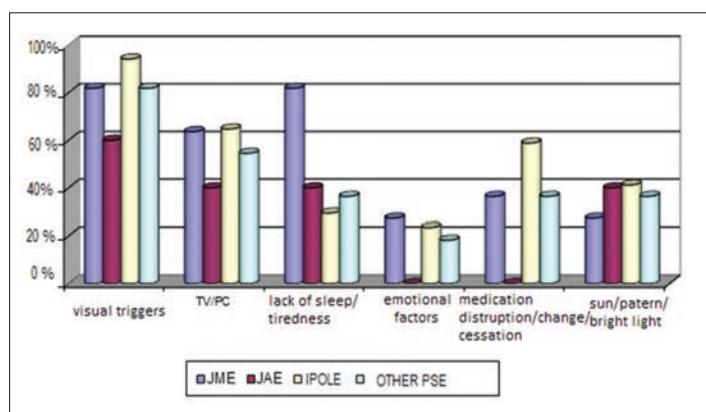


Figure 1. Trigger factors according to syndrome of cases

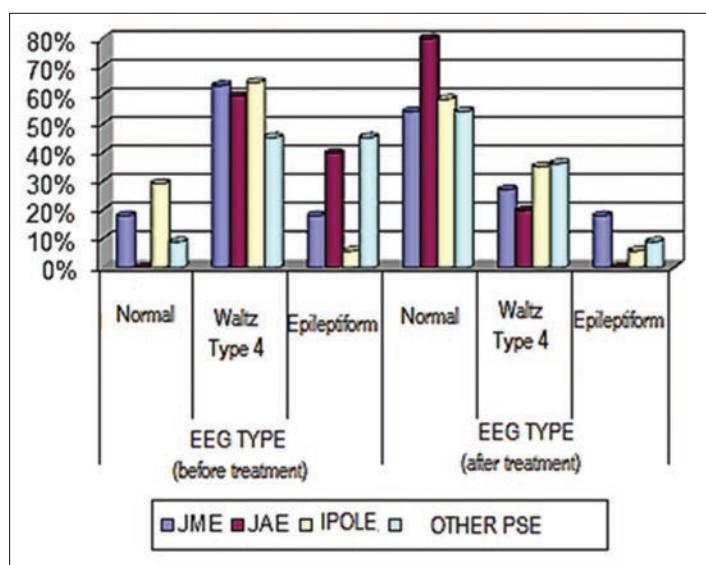


Figure 2. EEG analysis according to syndrome sub-types of cases

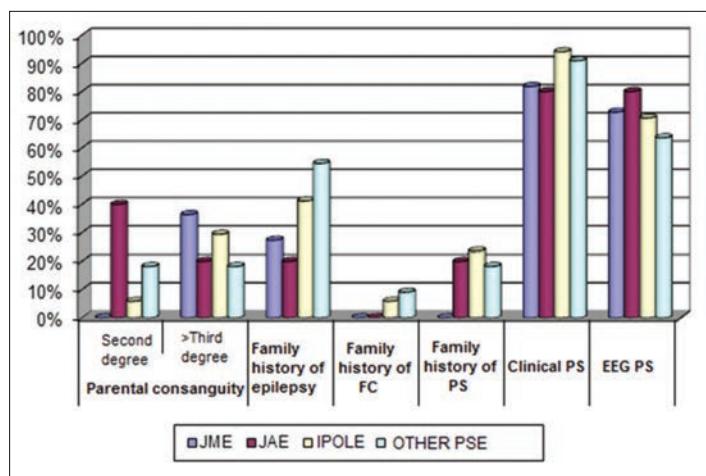


Figure 3. Characteristics of history of cases

LVT+VPA, 2 used VPA+topiramate (TPM) and 1 each used oxcarbazepine (OXC) and TPM.

Discussion

In our study, 44 patients with clinical or EEG evidence of PS were investigated with data classified into subgroups of JME, JAE, IPOLE and other PSE. The low number of epilepsy patients diagnosed with eyelid myoclonus was linked to our study being cross-sectional research.

PS is reported to have a female/male ratio from 1.5 to 2, while our cases were 28 females and 16 males, which is in accordance with the literature^{4, 14-16}.

Photosensitive seizures generally occur in the pubertal period (8-19 years) and 90% of patients experience their first seizure before the age of 20^{4, 6, 17-19}. A study by Wolf et al. reported the mean onset age of disease was 14.40 ± 5.10 years, with this value calculated as 12.39 ± 4.92 for our patients^{4, 16, 20}. The initial seizure age is reported as 12-18 years for JME, 10-17 for JAE, and the end of childhood or puberty for IPOLE^{4, 13, 16, 21}. In our patient subgroups, the onset age of disease was identified as 13.09 ± 3.08 years for JME, 10 ± 2.83 for JAE, 13 ± 6.64 for IPOLE, and 11.55 ± 4.30 for other PSE and our results are in accordance with the literature.

In accordance with the literature, in our PSE group the leading visual triggers were TV and sunlight. Seizure triggers were identified as visual triggers in 37 of our cases, TV/PC in 26, and sunlight/bright lights/car headlights/patterns in 16^{4, 7, 8, 19}.

In PSE patients all epileptic seizure types (myoclonus, absence, generalized tonic-clonic, focal seizures) may be observed with the most common GTCS (80%)^{4, 9, 10, 22}. Again complying with the literature, in our cases 38 had GTCS (86.40%), 15 had myoclonus (34.10%), 16 had absence (36.40%) and 22 had other seizure types (50%) (complex and simple partial seizures and eyelid myoclonus)^{13, 23-28}.

In the literature PPR Type IV changes are identified most commonly from 1-10 years of age and less above the age of 15. Type III are observed at equal rates from 1-10 years and from 11-15 years. Type I and II are identified at more advanced ages. With age the type IV rate reduces, while the rates of Type I and II increase^{11, 16, 29}. In our cases 26 had Waltz type IV PPR (59.10%), 10 had interictal epileptiform anomaly (22.70%) and 8 had normal EEG findings (18.20%) identified. On our EEG, Waltz type I, II and III PPR were not reported, while the most common was type IV PPR at

59.10%. This situation is thought to primarily be due to the age interval of our patients, with PPR Type IV expected in accordance with the literature.

The PSE and EEG finding of PPR is known to have genetic inheritance and commonly occur in families. Studies related to PPR have reported the PPR incidence in children aged 5-10 years with PPR identified in one parent as 50%, while the incidence in children of any age is reported as 40%^{10, 30}. In our study, 17 of our patients (39%) had a family history of epilepsy and these included 7 IPOLE patients, 6 with other PSE, 3 with JME and 1 with JAE. Again 17 of our patients had parental consanguinity with these including 6 IPOLE patients, 4 JME patients, 4 other PSE patients and 3 JAE patients. Family history of FC was encountered in only 2 of our patients; one with JAE diagnosis and the other with other PSE diagnosis. While clinical sensitivity to PS was found in 39 patients, in these patients 14 had family history of epilepsy. EEG sensitivity was found in 31 of our patients and 13 of these patients had family history of epilepsy. Family PS was identified in clinical histories of 4 IPOLE patients, 2 other PSE and 1 JAE patient.

Studies related to PSE have found the first choice for pharmacological treatment is VPA, with VPA preventing seizures due to visual stimuli in 85% of patients, while LMG takes second place^{4, 21, 31}. If no response is obtained from VPA and LMG or if side effects or allergy to medication develops, it is reported that TPM, LVT, or ethosuximide (ESM) may be chosen. Carbamazepine (CBZ), phenytoin (PHT) and vigabatrin (VGB) may increase both absence and myoclonus seizures, while tiagabine (TGB) and gabapentin may increase absence seizures and should not be used¹³. In our study 30 of our patients (68.20%) used VPA, 4 used LMG, 2 used LMG+VPA, 2 used LVT, 2 used LVT+VPA, 2 used VPA+TPM and 1 each used OXC and TPM.

In addition to medical treatment, it is important to inform these patients about preventive treatment approaches. For these patients, wearing sunglasses and a broad hat in sunlight may be sufficient. Television should be watched from a distance, channels preferably changed with a remote control and computer games should be played less.

For our patients, before treatment the mean frequency of seizures for all seizure types was 2.07 ± 3.43 /month, while after treatment this rate reduced to 0.63 ± 1.73 /month. The reduction in seizures and amelioration of EEG findings may be interpreted as indicating our patients received appropriate treatment or have good prognosis for PSE. Additionally, GTCS provided relative better response to treatment and may be more easily controlled than

absence seizures, while the treatment response of myoclonus was observed to be less. When the correlation between PPR and absence seizures is examined in the literature, it is known to be a bad prognostic factor. Baykan et al. reported that absence seizures with photosensitivity and PPR in absence patients did not enter remission³².

Conclusion

Epilepsy with photosensitivity is a good model to explain the epilepsy etiopathogenesis due to being triggered by known environmental stimuli, showing genetic tendency, and common clinical, EEG and prognosis characteristics.

In our study all data show that epilepsy with photosensitivity occurs in a certain age group and clinical presentation, generally has good prognosis and treatment requires correct choice of medication, as stated in the literature. Better definition of these types of epilepsy will reduce the rates of misdiagnosis and mistreatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the whole team in the epilepsy clinic and 3rd Neurology clinic for their efforts relating to patient monitoring.

This study received permission from Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Psychiatric and Neurological Diseases Education and Research Hospital ethics committee dated 30.07.2011, number 39.

REFERENCES

1. Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, Lehnertz K, Beniczky S. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet Neurol* 2016;15(1):92-105.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00219-7)
2. Sosa RG, Nangia S. Photosensitivity and CHD2 Variants. *Pediatr Neurol Briefs* 2015;29(9):66.
<https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-29-9-1>
3. Vaudano AE, Ruggieri A, Avanzini P, Gessaroli G, Cantalupo G, Coppola A, Sisodiya SM, Meletti S. Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks. *Brain* 2017;140(4):981-97.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx009>
4. Poleon S, Szaflarski JP. Photosensitivity in generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2017;68:225-33.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.040>
5. Demirkaya N, Vanlı EN, Altunda E, Baykan B. Clinical and EEG analysis of patients with idiopathic generalized epilepsy and photosensitivity. *JNS (Turk)* 2009;26(1):26-33.
6. Zifkin BG, Kasteleijn-NolstTrenite D. Reflex epilepsy and reflex seizures of the visual system: a clinical review. *Epileptic Disord* 2000;2(3):129-36.
7. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005;46(9):1426-41.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.31405.x>
8. Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, Latini G, Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol* 2005;12(11):828-41.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01085.x>
9. Covaniis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(9):67-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00315.x>
10. Kasteleijn- NolstTrenite DG, Guerrini R, Binnie CD, Gen-
ton P. Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology. *Epilepsia* 2001;42(5):692-701.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.30600.x>
11. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response - a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83(2):138-45.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90027-F](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90027-F)
12. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment and management. *Epileptic Disord* 2012;14(4):349-62.
13. Arzimanoglu A, Guerrini R, Aicardi J. Stimulus Sensitive Epilepsies. *Aicardi's Epilepsy in Children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
14. Stephani U, Tauer U, Koelman B, Pinto D, Neubauer BA, Lindhout D. Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): a review. *Epilepsia* 2004;45(1):19-23.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451008.x>
15. Jeavons PM, Bishop A, Harding GF. The prognosis of photosensitivity. *Epilepsia* 1986;27(5):569-75.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1986.tb03586.x>
16. Yavuz EN, Demirkan A, Baykan B, Bebek N, et al. Investigation of the Relationship Between Clinical and EEG Findings of Photosensitive Epilepsy and GABA Receptor Alpha 1 Subunit(GABRA1) Gene Mutations. *Arch Neuropsychiatry* 2011;48:39-43.
17. Harding GF, Harding PF. Televised material and photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(4):35-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00909.x>
18. Binnie CD, Jeavons PM. Photosensitive epilepsies, in Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence*. London: John Libbey; 1992. p. 299-305.
19. Kasteleijn-NolstTrenite DG, Martins Da Silva A, Ricci S, et

- al.* Video games are exciting: a European study of video game-induced seizures and epilepsy. *Epileptic Disord* 2002;4(2):121-8.
20. *Wolf P, Goosse R.* Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Phschiaty* 1986;49:1386-91.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.49.12.1386>
 21. *Yacubian EM.* Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48-52.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.005>
 22. *Guerrini R, Genton P.* Epileptic syndromes and visually induced seizures. *Epilepsia* 2004;45(1):14-8.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451011.x>
 23. *Jallon P, Latour P.* Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(9):10-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x>
 24. *Aykutlu E, Baykan B, Baral Kulaksizoglu I, Gürses C, Gökyigit A.* Clinical and EEG Features of Therapy-Resistant Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2004;10(2):100-5.
 25. *Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Van Landingham KE, Husain AM.* Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9(6):385-8.
<https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0432>
 26. *Panayiotopoulos CP.* Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Panayiotopoulos CP* (ed.). *Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer; 2010. (second edition), p. 394-400.
 27. *Panayiotopoulos CP.* Reflex seizures and reflex epilepsies. In Panayiotopoulos CP, Ed. *Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer; 2010. (second edition), p. 497-532.
https://doi.org/10.1007/978-1-84628-644-5_16
 28. *Guerini R, Dravet C, Genton P, Et al.* Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(9):883-91.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01631.x>
 29. *Doose H, Waltz S.* Photosensitivity-genetics and clinical significans. *Neuropediatrics* 1993;24(5):249-55.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1071552>
 30. *Pinto D, Westland B, De Haan G-J, et al.* Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal EEG response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):171-8.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddi018>
 31. *Covanis A, Stodieck SR, Wilkins AJ.* Treatment of photosensitivity. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 1:40-5.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451006.x>
 32. *Baykan B, Matur Z, Gürses C, Aykutlu E, Gökyiğit A.* Typical absence seizures triggered by photosensitivity. *Epilepsia* 2005;46(1):159-63.



ALTERATION OF MEAN PLATELET VOLUME IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE: CAUSE OR CONSEQUENCE?

Zeynep Özözen AYAS¹, Ufuk CAN²

¹Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Neurology, Sakarya, Turkey

²Baskent University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey



<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0049>



www.elitmed.hu

AZ ÁTLAGOS THROMBOCYTA-TÉRFOGAT VÁLTOZÁSÁNAK SZEREPE AZ AKUT ISCHAEMIÁS STROKE PATOGENEZISÉBEN: OK VAGY KÖVETKEZMÉNY?

Ayas ZÖ, MD; Can U, MD

Idegggyogy Sz 2018;71(1-2):49-56.

Introduction – Platelets have a crucial role on vascular disease which are involved in pathogenesis of ischemic stroke. Platelet size is measured as mean platelet volume (MPV) and is a marker of platelet activity. Platelets contain more dense granules as the size increases and produce more serotonin and tromboglobulin (β -TG) than small platelets. In this study, the alteration of MPV values were investigated in patients with acute stroke, who had MPV values before stroke, during acute ischemic stroke and 7 days after the stroke. The relationship between this alteration and risk factors, etiology and localization of ischemic stroke were also investigated.

Methods – Sixty-seven patients with clinically and radiologically established diagnoses of ischemic stroke were enrolled into the study and stroke etiology was classified by modified Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and, modified Bamford classification was used for localization and stroke risk factors were also evaluated. The platelet counts and MPV values from patient files in patients who had values before stroke (at examination for another diseases), within 24 hours of symptom onset and after 7 further days were analysed.

Results – MPV values increased after stroke (10.59 ± 2.26) compared with acute stroke values (9.84 ± 1.64) and the values before stroke (9.59 ± 1.72) ($p < 0.0001$); this alteration of MPV values occurred 7 days after stroke ($p < 0.01$). There was a positive correlation between age and MPV values during acute stroke ($r = 0.270$; $p < 0.05$). Patients with atrial fibrillation had higher alteration in the time of MPV compared with patients without atrial fibrillation ($p > 0.006$).

Bevezetés – A vérlemezkeknek alapvető szerepük van az ischaemiás stroke patogenezisében szerepet játszó vascularis betegségekben. A vérlemezkek méretét az átlagos thrombocyta-tér fogattal (MPV) mérjük, ami egyben a vérlemezkek aktivitását is jelzi. A thrombocyták méretük növekedésével párhuzamosan egyre több sötét (denz) granulumot, valamint több szerotonin és tromboglobulint (β -TG) tartalmaznak, mint a kis méretűek. A vizsgálat során akut stroke esetében mértük fel az MPV változását olyan betegeknél, akiknél rendelkezésre állt a stroke előtti, közbeni és az utána következő hét nap során mért MPV-érték. Vizsgáltuk az MPV változása, valamint az ischaemiás stroke lokalizációja, etiológiája és kockázati tényezői közötti viszonyt is.

Módszerek – A vizsgálatba 67, klinikailag és radiológiai lag igazolt ischaemiás stroke-beteget vontunk be. A stroke etiolójának klasszifikációja a módosított Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) alapján, a lokalizáció meghatározása a módosított Bamford-klasszifikáció szerint történt, továbbá értékeltük a stroke kockázati tényezőit. Elemeztük a thrombocytaszám és az MPV értékeit olyan betegek esetében, akik dokumentációjában rendelkezésre álltak a (más betegség kivizsgálása kapcsán mért) stroke előtti értékek, a tünetek jelentkezését követő 24 órán belül mért értékek, valamint a tünetek jelentkezése utáni hét nap során mért értékek egyaránt.

Eredmények – A stroke-ot követően megnövekedett az MPV értéke ($10,59 \pm 2,26$) a 24 órán belül mért értékekkel ($9,84 \pm 1,64$) és a stroke előtt mért értékekkel ($9,59 \pm 1,72$) összehasonlítva ($p < 0,0001$); az MPV-érték változása hét nappal a stroke után következett be ($p < 0,016$).

Correspondent: Zeynep Özözen AYAS, Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Neurology; Adnan Menderes Road, Saglik St. No: 195, 54100, Adapazari, Sakarya, Turkey. E-mail: zozozen@hotmail.com

Érkezett: 2017. március 29.

Elfogadva: 2017. augusztus 28.

We assessed for gender, men (n=38) had a higher alteration in the time of MPV compared with women (n=29) ($p=0.013$).

Conclusion – Although there was no alteration of platelet counts, MPV values were increased 7 days after stroke in patients with acute ischemic stroke.

Keywords: mean platelet volume, platelet, stroke

Coagulopathy and vascular risk factors are influential in the pathogenesis of stroke. Platelets play an important role in the pathogenesis of vascular disorders^{1,2}. Platelet size is a physiological variable measured in terms of mean platelet volume (MPV), and has a hemostatic role. As platelets grow in size, their reactivity increases, producing more prothrombotic factors and aggregating more easily. Their granular content condenses, and they release more serotonin and β -thromboglobulin (β -TG).

It has been reported that platelet volume increases in acute myocardial infarction, acute cerebral ischemia, and transient ischemic attack^{3, 4}. An increased MPV has been shown to be an independent risk factor for recurrent vascular events following myocardial infarction. However, increased platelet volume has also been shown in patients with vascular risk factors such as diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia, and smoking, and renal artery stenosis^{5, 6}. Moreover, MPV has been found to correlate to prognosis of patients suffering cerebral ischemic attack, although its variability in the acute phase of the disease is unknown.

This study aimed to investigate the relationship between MPV and stroke in an attempt to determine the role of increased platelet function in ischemic stroke. For this purpose, it was investigated whether there would be an alteration in MPV value compared to pre-stroke values and whether it would show variability by stroke etiology among patients whose pre-stroke MPV values were known.

Method

We retrospectively reviewed the clinical findings of 67 patients meeting the inclusion criteria of the study, who were diagnosed with acute ischemic stroke and admitted to Ba kent University Hospital, Department of Neurology for examination and treatment.

Patients's symptoms, past medical histories, vascular risk factors (hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), hypercholesterolemia, cardiac risk fac-

Következetés – Bár a vérlemezék száma nem változott, az MPV értéke megnövekedett hétfő napig az akut ischaemiás stroke bekövetkezte után.

Kulcsszavak: átlagos thrombocyta-térfogat, vérlemezke, stroke

tors, smoking, alcohol, obesity), and medications were recorded. The duration and regular use, dosage, and properties of preparation of antiaggregant (acetylsalicylic acid 100 mg, acetylsalicylic acid 300 mg, dipyridamole, clopidogrel) or anticoagulant (warfarin) medications were recorded. Patients with malignancy, hypersplenism and thrombocytopenia or thrombocytosis were excluded.

We recorded the results of all tests and studies performed to determine stroke etiology, which included CT/MRI, carotis-vertebral arterial Doppler USG, carotid MRA, ECG, transthoracic echocardiography, complete blood count, fasting blood glucose, HbA_{1c}, TSH, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride, and lipoprotein-A [Lp(a)]. Patient height and weight were measured and body mass index (BMI) was calculated.

Our study employed the modified version of the TOAST “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” classification designed on the basis of clinical findings and stroke etiology⁷. The patients were grouped into 6 etiological groups, like as atherothrombotic infarctions, cardioembolic infarctions, lacunar infarctions, infarctions of unknown cause, other etiologies, and infarctions with multiple etiologies. Stroke localization study was performed using a modification of a classification first designed by Bamford et al. and used in the “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP) study⁸. The infarctions were classified into 5 groups, namely total anterior circulation infarctions (TACI), partial anterior circulation infarctions (PACI), lacunar infarctions, posterior circulation infarctions (POCI), infarctions involving both anterior and posterior circulation.

The hemogram tests were performed within the first 24 hours of admission by taking blood samples from the antecubital vein into K3EDTA containing tubes, and the samples were analyzed with BECK-MAN COULTER HMX automatic hematology analyser. This analyser uses the aperture impedance technology. The samples were studied at room temperature, within 1 hour of sampling. The MPV reference range was taken 7.4–10.4 fL and the platelet

count reference range was taken 130,000–400,000. In the patient group MPV values were measured at admission and 1 week after the admission. MPV before stroke values measured during routine outpatient visits were obtained, exception acute ischemic attacks, inflammation and infection cases.

MPV was calculated by the Formula: MPV (femtolitre) = Plateletcrit (%) × 1000: Platelet count ($\times 10^3$ /mikroL).

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 software package was used for all statistical analyses. The descriptive statistics included mean value and SD. The quantitative variables were compared using the Student's t test, Mann Whitney-U test, Kruskal-Wallis test, and Wilcoxon signed-rank test. The qualitative variables were compared with the χ^2 (Chi square) test. Spearman's rho correlation test was used to examine correlations between study parameters. The results were interpreted at a confidence value of 95% and at a significance value of $p<0.05$.

Results

This study involved a total of 67 patients of whom 29 (43.3%) were female and 38 (56.7%) were male (**Table 1**). Among the whole study population, 77.6% had HT, 38.8% had DM, 36.4% had CAD, 29.9% had AF, 20.9% had CVD, 17.9% had a smoking history, 14.5% had obesity, 11.9% had hyperlipidemia, 6% had a history of transient ischemic attack, 6% had hyperthyroidism, 6% had hypothyroidism, 6% had cardiac pacemaker, 4.5% had alcohol addiction, and 1.5% had migraine (**Table 1**).

The mean age of the study population was 73.37 ± 9.36 years and BMI was 25.98 ± 4.37 kg/m².

MPV values increased after stroke (10.59 ± 2.26) compared with acute stroke values (9.84 ± 1.64) and the values before stroke (9.59 ± 1.72) ($p<0.0001$) (**Table 2**).

When we compared platelet counts after stroke

Table 1. Number and percentage of patients' risk factors

	Number (n)	Percentage (%)
Gender		
Female	29	43.3
Male	38	56.7
HT	52	77.6
DM	26	38.8
CVD	14	20.9
TIA	4	6.0
CAD	24	36.4
PAD	7	10.4
AF	20	29.9
HL	8	11.9
RHT	1	1.5
Cardiac pacemaker	4	6.0
Hyperthyroidism	4	6.0
Hypothyroidism	4	6.0
Migraine	1	1.5
Smoking	12	17.9
Alcohol	3	4.5
Obesity	9	14.5

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CVD: cerebrovascular disease, TIA: transient ischemic attack, CAD: coronary artery disease, PAD: peripheral artery disease, AF: atrial fibrillation, HL: hyperlipidemia, RHT: rheumatic heart disease

with before stroke and acute stroke, there was no significant difference ($p>0.05$).

An analysis of risk factors for stroke revealed significant differences between MPV values before, at the time of, and 1 week after acute ischemia with respect to the rates of HT, DM, CAD, peripheral arterial disease, hypo-hyperthyroidism, hyperlipidemia, previous stroke, transient ischemic attack, smoking and alcohol addiction and obesity ($p<0.0001$) (**Table 3**). However, since there were also significant differences between MPV values before, at the time of, and 1 week after acute stroke in patients with acute stroke but without these risk factors, this alteration was independent of these risk factors. Further analysis revealed that patients with AF (n=20) had significant difference in alteration in

Table 2. Distribution of MPV values and platelet counts of before, acute and, after stroke

MPV	Mean \pm SD [Median (minimum-maximum)]	
	Platelet	
Before stroke	9.59 ± 1.72 [9.27 (6.10–15.50)]	257.39 ± 72.96 , [258 (117–480)]
Acute stroke	9.84 ± 1.64 [9.44 (6.89–14.20)]	249.36 ± 78.08 [240 (102–506)]
1. week after stroke	10.59 ± 2.26 (7.51–18.50)	243.88 ± 76.67 [234 (110–450)]
p*	<0.0001	0.276

*Analysis of variance in repeated-measures

Table 3. MPV values of before, acute and, after stroke according to risk factors

	Before stroke	MPV (Mean ±SD)	After stroke	p
		Acute stroke		
Gender				
Female (n=29)	9.15±1.76	9.14±1.44	9.99±1.98	<0.0001
Male (n=38)	9.99±1.63	10.37±1.59	11.05±2.37	<0.0001
HT + (n=52)	9.56±1.80	9.83±1.64	10.69±2.40	<0.0001
HT - (n=15)	9.70±1.49	9.85±1.67	10.28±1.70	<0.0001
DM + (n=26)	9.44±1.82	9.75±1.56	10.50±2.08	<0.0001
DM - (n=41)	9.69±1.67	9.89±1.70	10.65±2.39	<0.0001
CVD + (n=14)	9.40±1.71	9.73±1.59	10.74±2.23	<0.0001
TIA (n=4)	9.83±2.35	9.49±1.65	9.65±1.41	<0.0001
CVD - (n=49)	9.63±1.71	9.89±1.68	10.63±2.33	<0.0001
CAD + (n=24)	9.43±1.78	9.72±1.81	10.29±2.31	<0.0001
CAD - (n=43)	9.65±1.71	9.87±1.56	10.79±2.26	<0.0001
PAD + (n=7)	9.97±1.16	9.38±0.74	11.11±1.34	<0.0001
PAD - (n=60)	9.55±1.78	9.89±1.71	10.53±2.34	<0.0001
AF + (n=20)	10.05±1.92	10.65±1.82	11.90±3.03	<0.0001
AF - (n=47)	9.40±1.61	9.49±1.44	10.04±1.67	<0.0001
HL + (n=8)	9.14±2.28	9.28±1.54	9.61±1.55	<0.0001
HL - (n=59)	9.65±1.65	9.91±1.65	10.73±2.31	<0.0001
CP + (n=4)	9.68±2.42	9.64±2.34	8.91±1.62	<0.0001
CP - (n=63)	9.59±1.70	9.85±1.61	10.70±2.26	<0.0001
Hypothyroidism				
+ (n=4)	8.85±0.99	9.29±1.42	9.87±1.13	<0.0001
- (n=63)	9.64±1.75	9.87±1.65	10.64±2.31	<0.0001
Hyperthyroidism				
+ (n=4)	9.18±2.07	8.94±1.53	9.05±1.44	<0.0001
- (n=63)	9.62±1.71	9.89±1.64	10.69±2.27	<0.0001
Smoking				
+ (n=12)	9.27±1.79	9.19±1.48	10.96±2.63	<0.0001
- (n=55)	9.66±1.71	9.98±1.65	10.52±2.19	<0.0001
Alcohol				
+ (n=3)	8.10±1.84	8.87±0.67	9.70±0.26	<0.0001
- (n=64)	9.66±1.70	9.88±1.66	10.64±2.30	<0.0001
Obesity				
+ (n=9)	9.41±1.55	10.19±1.39	12.26±2.86	<0.0001
- (n=58)	9.68±1.82	9.77±1.70	10.40±2.13	<0.0001

HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CVD: cerebrovascular disease, TIA: transient ischemic attack, CAD: coronary artery disease, PAD: peripheral artery disease, AF: atrial fibrillation, HL: hyperlipidemia, CP: cardiac pacemaker

the time of MPV value compared to patients without atrial fibrillation (n=47) ($p=0.006$).

We assessed for gender, males (n=38) had a greater alteration in the time of MPV value than female subjects (n=29) ($p=0.013$).

There was a positive correlation between age and MPV values during acute stroke ($r=0.270$; $p<0.05$) (**Table 4**).

According to the TOAST classification, there was no etiology-associated MPV increase in atherosclerotic, cardioembolic, and lacunar infarctions. MPV value did not show any significant difference in patients with stroke of unknown causation and multiple etiologies ($p>0.05$).

Table 4. The relationship between MPV value of acute stroke and age with body mass index (BMI)

	r (coefficient of correlation)	p
Age	0.270	0.027
BMI	0.184	0.153

According to the modified Bamford classification, patients with stroke had no significant differences between platelet counts and MPV values before, at the time of, and after stroke ($p>0.05$).

Antiaggregant (acetylsalicylic acid 100 mg, acetylsalicylic acid 300 mg, dipyridamole, clopi-

dogrel) therapy was detected in 27 patients and anticoagulant (warfarin) therapy in 5 patients. Thirty three patients had none of them. The alteration of MPV value in the time did not show any significant difference between before, acute and after stroke in patient with antiaggregant therapy, anti-coagulant therapy and none.

During the investigation of the etiology of acute stroke by echocardiography revealed that 19 (28.4%) patients had hypo-akinetic segments, 24 (35.8%) had left atrial dilatation, and 3 (4.5%) had cardiac thrombus.

According to the echocardiographic findings, there were significant differences between hypo-akinetic segments, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, left atrial dilation, and valvular dysfunction with regard to alteration of MPV before, at the time of, and after stroke ($p<0.05$); however, advanced analyses showed that these changes were independent of echocardiographic findings, and possibly coincidental ($p>0.05$). There was no significant difference between temporal alteration of MPV and cardiac thrombus on echocardiography.

Discussion

Platelets contribute to thrombus formation and play an important role in the pathogenesis of atherosclerotic complications⁹. Aggregation is associated with markers of platelet activation, including Tx A2, PF 4 and β -TG¹⁰. Large platelets exhibit an increased reactivity; they produce more thrombotic factors and aggregate more easily; at the same time, their granular content becomes condensed, and they release more serotonin and β -TG^{11, 12}. Increased MPV is associated with augmented aggregation in response to ADP and collagen¹³.

There are conflicting data regarding increased thrombosis risk mediated by MPV in acute ischemic stroke. Furiozzi found a significant increase in the mean MPV value of patients presenting to emergency department within 2 hours of stroke onset¹⁴. MPV abnormalities have been suggested to predate ischemia and not to result from cerebrovascular accident. It is considered that platelet volume and count are determined in thrombopoiesis and that the primary changes are at the level of bone marrow (megakaryocyte). This approach suggests that the activation of megakaryocytes, which results in an increase in MPV, may be a cause of ischemic stroke. Platelet life span of 8-10 days and MPV increase at the time of hospital admission both suggest that platelets produced

before the incident were of a larger size and that a platelet dysfunction must have happened before the onset of stroke. A study showed that higher MPV values in patients 24 hours and 14 days after stroke than control group. The result suggested that MPV can be proinflammatory biomarker for stroke¹⁵. Also a recent study emphasize that MPV/platelet ratio can be used for new predictor in large artery atherosclerosis¹⁶.

On the other hand, it is hypothesized that in acute stroke rapidly produced platelets that replace consumed platelets have an increased MPV. It has been reported that the lifespan of thrombocytes may be shortened due to mechanical stress when passing through constricted vessels¹⁷. Thrombopoietin may increase in patients due to short life span and accelerated thrombopoiesis. And increased thrombopoietin may contribute to megakaryocyte activation in a complex cascade that develops atherothrombosis. The study showed that thrombopoietin and MPV were higher in stroke patients¹⁸. Similarly, O'Malley et al reported that MPV was greater in the acute phase (within the first 48 hours), that platelet count was reduced compared to controls¹⁹.

Alteration in the time is important in determining of the role of MPV in stroke pathophysiology McCabe et al. failed to show any significant difference between MPV values measured at early period and 6 months after cerebrovascular event²⁰. However, another study showed a significant decrease in platelet count within 48 hours after infarction, which returned to normal after 9 days²¹. In the same study MPV value was significantly greater than that of the control group and returned to normal at 45 days. In our study, there was no difference between platelet counts measured before, at the time of, and after stroke; but MPV values increased after stroke compared with acute stroke and before stroke. These results have been suggested that MPV can be result of ischemia and not to cause of cerebrovascular accident.

We found a positive correlation between MPV values during acute stroke and age. Literature studies have shown no significant difference between patients with stroke and controls with respect to age and sex²². Furthermore, our study detected a higher alteration in the time of MPV value in men compared to women.

Another subject that was studied is the relationship with risk factors. In a study MPV was found to be significantly increased among hypertensive subjects than the normotensive ones, and MPV was significantly reduced among those with reduced BP at follow-up²³. In contrast, our study did not show any difference between MPV values of patient with

hypertension, which was the most common risk factor, compared to patients without hypertension.

Studies have shown increased MPV values in patients with DM, glucose intolerance, and impaired fasting glucose^{24, 25}. Keskin et al. were not able to show any correlation between risk factors for atherosclerosis and MPV, and MPV was considered to play a role in the pathogenesis of CAD²⁶. Another study found a higher MPV value in patients having a history of acute MI, and increased MPV was considered a high risk factor, which can derive benefit from early treatment³. However, there was no significant difference between the MPV values of patients with and without a history of CAD in our study.

Bath et al. followed 6105 patients with stroke or ischemic attack within 5 years for an average duration of 3.9 years and showed a positive correlation between stroke risk and MPV value among high risk persons with a past history of cerebrovascular disease²⁷. A study detected MPV were higher in patients with cortical infarction and transient ischemic attack⁴. However, recent study suggests that MPV was not a predictor for follow-up patients with carotid artery disease²⁸. Our study likewise demonstrated no significant difference between the MPV values of patients with and without a past history of stroke or ischemic attack. In our data, recurrent cerebrovascular diseases have been reported for at least 1 year and longer. We assessed MPV values 7 days after stroke. This suggested that the alteration in the time of MPV values does not reflect long time. The new studies which assess MPV values long-term after stroke, will provide detail information.

It has been reported that patients with paroxysmal atrial fibrillation had an increased values of PF4 and β -TG which are the indicators of platelet activation²⁹. Recent studies have reported significantly greater MPV values among patients with paroxysmal AF causing stroke than asymptomatic ones³⁰. In another study, the MPV value of patients with AF and thrombotic events was greater than those with AF alone and the control group³¹. Supporting this observation, we demonstrated a significantly higher MPV value in patients with AF than those without.

A study examining the effect of hypercholesterolemia on MPV failed to show such an association⁵. Similarly, our study failed to show any significant correlation between hyperlipidemia and MPV. Patients with hyperlipidemia had much less increase of MPV values than without. Further analyses show this alteration was independent of hyperlipidemia, may be coincidental.

Patient with cardiac pacemaker showed de-

creased MPV values, however this result is thought to be incidental with further analyses, because of patients number (n=4).

Kario et al. demonstrated the greatest MPV value in smokers having atherosclerosis while they also showed significantly increased MPV values in smokers without atherosclerosis³². Similar to our study, however, Arslan et al. failed to identify any significant association between smoking and MPV³³.

According to the researchers' hypothesis, the increase in MPV in obese patients was a proatherogenic condition and an indicator of risk given the link between obesity, which is a metabolic disorder, and inflammation, atherosclerosis, and increased MPV value. In contrast to our study, they show increased MPV values in obese patients compared to controls³⁴.

In the TOAST classification, groups show differences in terms of underlying pathogenetic mechanisms, risk factors, pattern of occurrence of the neurological picture, and the size of neurological injury it creates. Higher β -TG, Tx A2 values in cortical thromboembolic stroke suggest that platelet activation play a greater role in the pathophysiological process in stroke patients with large vessel disease^{35, 36}. A study did not reveal any difference between the MPV values of stroke subtypes and the control group³⁷. Another study found a significantly larger MPV in the group of cortical infarction due to large vessel disease¹⁴. Our study did not reveal significant differences between stroke types classified by etiology and localization with respect to MPV value. It is believed that platelet consumption due to localized thrombus does not affect circulating platelet variables, and the absence of significant differences between large cortical infarctions and smaller lacunar infarctions with regard to MPV values corroborates this view. It is believed that large platelets are considered to produce thrombotic events in susceptible persons, and that an increase in MPV contributes stroke development rather than being a simple consequence of the acute event.

A clearer explanation of mechanisms leading to MPV change would guide determining its relationship with stroke. The alteration in the time of MPV detected by several studies caused a debate of cause and effect relation. Previous studies have shown that large platelets have role and variation in cerebral thrombosis and stroke. The observation that patients without any significant difference between MPV values before and at the time of stroke had significant increase in MPV value at the end of the first week after stroke suggests that MPV increase occur as a result of stroke rather than a cause of it.

Conclusion

When MPV values before, at the time of, and 1 week after acute stroke were analyzed, it was noted that MPV value increased over time; this increase occurred one week after stroke and it did so without a significant difference between platelet count. Furthermore, alteration in the time of MPV was greater in patients with atrial fibrillation than those without.

When appraised difference of sexuality, men had higher alteration in the time of MPV values compared with women.

Studies have indicated a role and variation of large platelets in cerebral thrombosis and stroke.

However, further research and larger studies are needed to elucidate the role and temporal variation

of platelet volume in stroke pathology and patients at risk for stroke.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest whatsoever arising out of the publication of this manuscript.

ETHICAL APPROVAL

All procedures performed in studies involving human were in accordance with the ethical standards of Baskent University Hospital at which the studies were conducted.

This article is based on a PhD study title 'The relationship between acute ischemic stroke and mean platelet volume'. The thesis study was supported by Baskent University Hospital.

REFERENCES

1. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35(7):1688-91.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2>
2. Jagroop IA, Tsiora S, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2003;14(5):335-6.
<https://doi.org/10.1080/0953710031000137055>
3. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):339-404.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x>
4. Dogan NO, Keles A, Aksel G, Güler S, Demircan A, Bildik F, et al. Mean platelet volume as a risk stratification tool in the emergency department for evaluating patients with ischaemic stroke and TIA. *J Pak Med Assoc* 2013;63:581-4.
5. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12(5):292-7.
<https://doi.org/10.1080/09537100120058810>
6. Erikçi AA, Terekci H, Ulusoy RE, Öztürk A. Platelet parameters in young male smokers. *Med J Bakirköy* 2009;5(1):22-4.
7. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment *Stroke* 1993;24(1):35-41.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
8. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337(8756):1521-6.
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93206-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93206-O)
9. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
10. Martin JF, Bath PMW. Platelets and megakaryocytes in vascular disease. In: Herman AG (ed.). *Antithrombotics: pathophysiological rationale for pharmacological interventions*. Dordrecht, Boston: Kluwer Academic Publishers; 1991. p. 49-62.
https://doi.org/10.1007/978-94-011-3484-2_3
11. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol* 1983;53(3):503-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1983.tb02052.x>
12. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med* 1983;101(2):205-13.
13. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelet and stroke. *Vasc Med* 1999;4(3):165-72.
<https://doi.org/10.1177/1358836X9900400307>
14. Furiozzi F. Mean platelet volume and acute ischemic stroke. *Stroke* 1996;27(5):1010-1.
15. Ciancarelli I, De Amicis D, Di Massimo C, Pistarini C, Ciancarelli MG. Mean platelet volume during ischemic stroke is a potential pro-inflammatory biomarker in the acute phase and during neurorehabilitation not directly linked to clinical outcome. *Curr Neurovasc Res* 2016;13(3):177-83.
<https://doi.org/10.2174/1567202613666160517122109>
16. Quan W, Chen Z, Yang X, Li J, Li X, Weng Y, et al. Mean

- platelet volume/platelet count ratio as a predictor of 90-day outcome in large artery atherosclerosis stroke patients. *Int J Neurosci* 2017;7:1-9.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1398160>
17. *Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P.* Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res* 1990;57(4):507-16.
[https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90068-N](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90068-N)
 18. *Balcik ÖS, Bilen S, Ulusoy EK, Akdeniz D, Uysal S, Ikizek M, et al.* Thrombopoietin and mean platelet volume in patients with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(1):92-5.
<https://doi.org/10.1177/1076029611434528>
 19. *O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C.* Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26(6):995-9.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.26.6.995>
 20. *McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ.* Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol* 2004;126(6):861-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05137.x>
 21. *D'Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF.* Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227(1):11-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00111.x>
 22. *Tamer D, Fevzi Y, Deniz AE, Cemil K, Cihat Y, Serkan M, et al.* The value of serum mean platelet volume in ischaemic stroke patient. *J Pak Med Assoc* 2013;63(12):1509-10.
 23. *Nadar SK, Lip GY, Blann AD.* Platelet morphology, soluble P-selectine and platelet p-selectine in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1342-8.
 24. *Coban E, Kucuktag S, Basyigit S.* Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets* 2007;18(8):591-94.
<https://doi.org/10.1080/09537100701609019>
 25. *Papanas N, Symenoidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al.* Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15(8):475-8.
<https://doi.org/10.1080/0953710042000267707>
 26. *Keskin S, Gürler M, Temeloglu E, Çelebi A, Alicanoğlu R, Ekizoğlu I.* Relation between mean platelet volume and risk factors for coronary heart. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(4):380-4.
 27. *Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B.* Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35(3):622-6.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000116105.26237.EC>
 28. *Öz II, Yucel M, erifo lu I, Sayin R, Ilikhan SU, Acikgoz M.* Is mean platelet volume a reliable marker to predict ischemic stroke in the follow-up of patients with carotid stenosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25(2):404-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.012>
 29. *Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K.* Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):106-12.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00427-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00427-5)
 30. *Bayar N, Arslan S, Cagirci G, Ureyen CM, Cay S, Yüksel IO, et al.* Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26(6):669-72.
<https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000334>
 31. *Xu XF, Jiang FL, Ou MJ, Zhang ZH.* The association between mean platelet volume and chronic atrial fibrillation and the presence of thrombotic events. *Biomed Rep* 2015;3(3):388-94.
<https://doi.org/10.3892/br.2015.418>
 32. *Kario K, Matsuo T, Nakao K.* Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14(4):281-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.1992.tb00103.x>
 33. *Arslan E, Yakar T, Yavasoğlu İ.* The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects. *The Anatolian J Cardio* 2008;8(6):422-5.
 34. *Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcet F.* The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59(8):981-2.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00500.x>
 35. *Shah AB, Beamer N, Coull BM.* Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke 1985;16(4):643-7.
 36. *Fisher M, Zipser R.* Increased excretion of immunoreactive thromboxane B2 in cerebral ischemia. *Stroke* 1985;16(1):10-4.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.16.1.10>
 37. *Güldiken B, Özkan H, Kabayel L.* Mean platelet volume and peripheral blood count response in acute ischemic stroke. *Balkan Med J* 2008;25(2):130-5.



ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND PARKINSON'S DISEASE – CASE-CONTROL STUDY IN SOUTH EAST HUNGARY

Mária MARKÓ-KUCSERA¹, László VÉCSEI^{2, 3}, Edit PAULIK¹

¹Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

²Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

³MTA-SZTE Neuroscience Research Group, Szeged



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0057> www.elitmed.hu

A PARKINSON-KÓR ÉS A CARDIOVASCULARIS RIZIKÓFAKTOROK KAPCSOLATA – ESET-KONTROLL VIZSGÁLAT A DÉL-ALFÖLDI RÉGIÓBAN

Markó-Kucsra M, MD; Vécsei L, MD, PhD; Paulik E, MD, PhD

Idegggyogy Sz 2018;71(1–2):57–62.

Aims – Parkinson's disease (PD) has the second highest incidence among neurodegenerative diseases in the world population. The study aimed to investigate the presence of some cardiovascular risk factors – dyslipidemia, diabetes, and hypertension – in PD patients and to compare their risk with non-PD population in South East Hungary.

Methods – A case-control study was conducted at the Department of Neurology, University of Szeged, Hungary. The study included 1299 subjects out of which 620 patients were identified as cases of diagnosed PD and 679 as controls. Logistic regression analyses were conducted to reveal the association of vascular risk factors with PD.

Results – In the univariate analysis, diabetes mellitus was positively associated with PD, while dyslipidemia showed negative association to it in the total population, and no significant associations were found between hypertension and PD. The multivariate logistic regression models showed that the odds of diabetes mellitus was higher ($OR=2.86$), while the odds of dyslipidemia was lower ($OR=0.58$) among PD patients than in the control group. Hypertension showed a different pattern by gender: the odds of registered hypertension was significantly lower in female PD patients ($OR=0.68$), whereas the result was not significant in males.

Conclusions – This is the first study that provides a comprehensive view of the cardiovascular risk factors in PD patients in Hungary and shows considerable relationship between diabetes mellitus and PD.

Keywords: Parkinson's disease, cardiovascular risk factors, case-control study

Bevezetés és célkitűzés – A Parkinson-kór (PD) a második leggyakrabban előforduló neurodegeneratív körkép a világon és így hazánkban is. A vizsgálat célja egyes cardiovascular rizikótényezők – lipidanyagcsere-zavarok, diabetes mellitus, magasvérnyomás-betegség – előfordulásának mérése volt Parkinson-kóros és attól mentes betegek körében.

Módszer – Az eset-kontroll vizsgálat a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján történt. A teljes minta 1299 főből állt, amelyből 620 fő volt a diagnosztizált PD-beteg, 679 fő pedig a kontrollbeteg. A vascularis tényezők és a PD összefüggéseit logisztikus regresszióval modelleztük.

Eredmények – Az egyváltozós regressziós elemzés szerint a diabetes pozitív, a lipidanyagcsere zavarai negatív kapcsolatot mutattak a PD-vel, a magasvérnyomás-betegség esetében pedig nem igazolódott összefüggés. A többváltozós logisztikus regressziós modell megmutatta, hogy a diabetes esélyhányadosa ($OR=2,86$) szignifikánsan nagyobb, míg a lipidanyagcsere-zavaroké kisebb ($OR=0,58$) volt a PD-betegek körében, mint a kontrollcsoportban. A magas vérnyomás esélye viszont szignifikánsan kisebb ($OR=0,68$) volt PD esetén a nők körében, míg a férfiaknál ez nem volt megfigyelhető.

Konklúzió – Ez az első olyan hazai vizsgálat, ami a Parkinson-kört a cardiovascularis betegségek tükrében vizsgálja, és összefüggés mutatkozott a diabetes és a PD között.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, cardiovascular rizikófaktorok, eset-kontroll vizsgálat

Correspondent: Edit PAULIK MD, PhD, Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Szeged; 6720 Szeged, Dóm tér 10. E-mail: paulik.edit@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2017. november 20.

Elfogadva: 2017. december 19.

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, and it affects approximately seven

million people globally, and the prevalence of the disease rises parallel with the aging of the population¹. Approximately 20 thousand people with PD

live in Hungary². It is also well known that coronary artery diseases are among the leading causes of death in the world population as well as in Hungary³.

Currently, several epidemiological studies search for how vascular risk factors such as diabetes or hypercholesterolemia affect the occurrence of PD. Studies describing the relationship between diabetes and PD have shown controversial results. A large multicenter analysis in Germany shows that the metabolic control of PD patients is better than that of patients with type 2 diabetes⁴, while other studies have found positive association between diabetes and the risk of developing PD^{5–7}. A large population-based case-control study in Denmark shows that those who were administered an antidiabetic drug was associated with a 35% increased risk for PD⁵. These results have been confirmed by a biomarker analysis showing that diabetes and PD are strongly linked at the molecular level⁸. The association between the risk of PD and hypercholesterolemia has been described by several studies, but those results are also controversial^{9–12}. Some studies have found an inverse relationship between hypercholesterolemia and the risk of PD^{9–11}, while a systematic review has stated that the results are inconsistent, and further studies are needed¹². Other studies have investigated the associations between hypertension and antihypertensive drugs, and the risk of PD^{13–15}. *Louis* et al. have not found evidence of a protective effect of antihypertensive drugs in PD¹³, while *Ritz* et al. have suggested that there is a potential neuroprotective role of centrally acting L-type calcium channel blockers of the dihydropyridine class in PD¹⁴. *Qui* et al. have found that high-normal blood pressure and hypertension are associated with an increased risk of PD in women, but there was no significant association identified in men¹⁵.

Considering that the results of previous epidemiological studies are conflicting, the aim of our study was to investigate the prevalence of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension) in PD patients and to compare their risk with non-PD population in South East Hungary.

Patients and methods

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

A classical case-control study was conducted at the Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Health Center, University of Szeged, Hungary.

We gained our data from the computerized MedSolution integrated hospital information system between January 1, 2000 and January 1, 2013.

The total sample consisted of 1299 subjects who were hospitalized during the study period at the Department of Neurology, out of which 620 patients were identified as cases and 679 as controls. Cases included all hospitalizations in the study period if they had a diagnosis of PD (ICD-10 code: G20H0). Controls were matched to cases by age and sex, and they were selected from the patients with the diagnosis of epilepsy (ICD-10 code: G40) or back pain (ICD-10 code: M54) of the same department. The exclusion criteria for the control group was previous diagnosis of Parkinson's or Alzheimer's disease, multiple sclerosis, myasthenia gravis or secondary Parkinsonism.

STUDY VARIABLES

Sex, age, comorbidity of dyslipidemia (ICD-10 code: E78), diabetes (ICD-10 codes: E1–E14), and hypertension (ICD-10 codes: I10–I15) of the subjects were collected from the MedSolution system. All data were registered anonymously.

STATISTICAL ANALYSES

Simple descriptive statistics were used to characterize the participants. Chi-square tests were applied to compare the basic characteristics of case and control groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to assess the odds of vascular risk factors (diabetes, dyslipidemia, and hypertension) in PD. All logistic models were developed for the total population, and for males and females, separately. In the regression models, we calculated the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95% CI) for each predictor. Statistical significance was set up at p values lower than 0.05. Data analyses were performed using IBM SPSS software version 20.

ETHICS STATEMENT

The study protocol was approved by the Human Institutional and Regional Biomedical Research Ethics Committee, University of Szeged (Registration number: 164/2012).

Results

The mean age and gender distribution of cases (PD-patients) and controls (non-PD patients) were simi-

Table 1. Baseline characteristics of participants

Characteristics	Cases	Controls	p value*
Participants	620	679	
Age, years (mean±SD)	75.67±10.24	74.85±10.72	0.162
Female gender	294 (47.2%)	306 (45.1%)	0.390
Comorbidities			
Diabetes mellitus	222 (35.8%)	118 (17.4%)	<0.001
Dyslipidemia	160 (25.8%)	244 (35.9%)	<0.001
Hypertension	408 (65.8%)	458 (67.4%)	0.530

*Results of chi-square test

Table 2. Univariate logistic regression models of vascular factors associated with Parkinson's disease in the case-control study

Parameters	Males		Univariate Females		Total	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Diabetes mellitus						
Yes	2.45 (1.74–3.45)	<0.001	2.97 (2.01–4.40)	<0.001	2.65 (2.05–3.43)	<0.001
No	1.00		1.00		1.00	
Dyslipidemia						
Yes	0.54 (0.38–0.75)	<0.001	0.71 (0.51–0.99)	0.048	0.62 (0.49–0.79)	<0.001
No	1.00		1.00		1.00	
Hypertension						
Yes	1.04 (0.76–1.42)	0.809	0.79 (0.56–1.13)	0.194	0.92 (0.74–1.17)	0.530
No	1.00		1.00		1.00	

OR: odds ratio, CI: confidence interval

lar (**Table 1**). Diabetes mellitus was significantly more frequent, whereas dyslipidemia was less frequent in the case group than in the control group, but no difference was found related to hypertension (**Table 1**).

In the univariate logistic regression analyses (**Table 2**), diabetes mellitus was positively associated with PD, i.e., the odds of diabetes mellitus was significantly higher in the PD group than in the control group ($OR_{total}=2.65$, 95% CI: 2.05–3.43; $OR_{male}=2.45$, 95% CI: 1.74–3.45; $OR_{female}=2.97$, 95% CI: 2.01–4.40). Dyslipidemia showed negative association; the odds were 0.62 (95% CI: 0.49–0.79) in the total population, 0.54 (95% CI: 0.38–0.75) in males and 0.71 (95% CI: 0.51–0.99) in females. In the univariate analyses, no significant associations were found between hypertension and PD in the total population, and among males and females, respectively.

Age (years) and vascular predictors were involved in the multivariate logistic regression models of the total, the male and the female populations (**Table 3**). The common analysis of the factors

showed that the odds of diabetes mellitus was higher ($OR_{total}=2.86$, 95% CI: 2.19–3.73; $OR_{male}=2.72$, 95% CI: 1.90–3.89; $OR_{female}=3.24$, 95% CI: 2.16–4.84), while the odds of dyslipidemia was lower ($OR_{total}=0.58$, 95% CI: 0.46–0.75; $OR_{male}=0.48$, 95% CI: 0.33–0.69; $OR_{female}=0.70$, 95% CI: 0.50–1.00) among PD patients than in the control group. Hypertension showed a different pattern by gender: the odds of registered hypertension was significantly lower in female PD patients ($OR_{female}=0.68$, 95% CI: 0.48–0.98), whereas in males the result was not significant ($OR_{male}=0.95$, 95% CI: 0.69–1.32).

Discussion

The results of our case-control study showed that diabetes mellitus was positively, while dyslipidemia was negatively associated with PD in males and females, whereas hypertension was negatively associated with PD only in females.

The association between diabetes mellitus and PD has been described in several studies^{5, 16–18}. The

Table 3. Multivariate logistic regression models of vascular factors associated with Parkinson's disease in the case-control study

Parameters	Males		Multivariate Females		Total	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Diabetes mellitus		<0.001		<0.001		<0.001
Yes	2.72 (1.90–3.89)		3.24 (2.16–4.84)		2.86 (2.19–3.73)	
No	1.00		1.00			
Dyslipidemia		<0.001		0.050		<0.001
Yes	0.48 (0.33–0.69)		0.70 (0.50–1.00)		0.58 (0.46–0.75)	
No	1.00		1.00			
Hypertension		0.773		0.039		0.101
Yes	0.95 (0.69–1.32)		0.68 (0.48–0.98)		0.82 (0.64–1.04)	
No	1.00		1.00		1.00	

*Adjusted for age.

OR: odds ratio, CI: confidence interval

diagnosis or the ongoing treatment of diabetes has significantly been associated with an increased risk of PD in a Danish population-based case-control study⁵. Diabetes has been positively correlated with the severity of the disease as well (OR=1.5) in a Greek cross-sectional study¹⁶. Another case-control study in the USA has also found a significant relationship between PD and diabetes mellitus; the results of the study show a difference between the two genders: men with diabetes mellitus had a significantly lower risk of PD (OR=0.52) than men without diabetes, whereas the association in women was not significant¹⁷. Nonetheless, a large meta-analysis has found negative association with future PD (OR=0.75) and diabetes mellitus¹⁸. Our findings are in accordance with the Danish, Greek and USA studies showing a considerable relationship between diabetes mellitus and PD.

The relationship between PD and cause of diabetes mellitus has been studied many times. One explanation is the inborn error of the insulin receptor expression in substantia nigra¹⁹, but oxidative stress and mitochondrial disorders were linked to the disease process as well.

Similarly, studies about the complex problem of elevated lipid levels and PD relationship have been published, as well. A large prospective study has described that high dietary intake of cholesterol increased the risk of PD²⁰, while high levels of cholesterol, triglycerides, total lipids and mean systolic and diastolic blood pressures have been less frequent in PD patients than in controls in a case-control study in Italy²¹. The Honolulu–Asia Aging Study has also revealed an inverse association between LDL cholesterol and PD risk²². In another

prospective study, PD has not been significantly associated with hypertension, high cholesterol level, or diabetes, but it modestly declined with the increasing blood cholesterol level²³. The association between blood pressure and the risk of PD has also been analyzed in other studies. High blood pressure is associated with PD only in females in the National FINRISK Study; the results indicate the importance of optimal blood pressure control to reduce the risk of PD¹⁵. The protective effect of antihypertensive medications, such as centrally acting L-type calcium channel blockers of the dihydropyridine class in PD have been described by Ritz et al.¹⁴.

Numerous animal experiments and human observational studies supported that a higher intake of cholesterol can reduce the risk of developing PD. The reason for this may be the increased cholesterol turnover in the brain, which promotes central nervous system repair processes thus reducing the risk of developing PD²⁴.

Many studies – including our study – have found inverse causal relationship of cholesterol level and risk of PD, which cannot be explained by lifestyle and dietary habits of the population, thus this may be an element of the process of PD. The possible causal relationship explored in some studies suggests that certain chronic neurodegenerative disorders – such as PD – are associated with impaired cholesterol homeostasis²⁵.

In case of males, our results correlated with the previous findings related to the protective effect of abnormal lipid levels: we found negative association between dyslipidemia as a comorbidity and a risk of PD. The effect of hypertension was contro-

versarial, and it was also different by gender similarly to the findings of National FINRISK Study¹⁵; according to the multivariate analyses, hypertension in females is associated with a lower risk of PD, while in males no association has been found.

The strength of the present study is that prior to this study, little research had been conducted about the association between PD and some vascular risk factors in Hungary.

Our study also has at least three limitations. First, the onset of PD and vascular risk factors/comorbidity is not clear because of the retrospective type of the study. Second, all diagnoses (PD, diabetes, hypertension, and dyslipidemia) were determined by the ICD codes gained from the MedSolution program of the hospital. Third, we lacked information regarding medications taken

(e.g., antihypertensive drugs, statins, antidiabetics).

This retrospective case-control study showed considerable relationship between diabetes mellitus and PD. The association between dyslipidemia and hypertension seemed to be gender-dependent. Further prospective studies are needed to confirm these findings and to characterize their role in the prevention or therapy of PD (e.g. assessment of hypertension, diabetes and dyslipidemia).

ETHICS STATEMENT

The study protocol was approved by the Human Institutional and Regional Biomedical Research Ethics Committee, University of Szeged (Registration number: 164/2012).

REFERENCES

1. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9).
2. Bokor M. In: Epidemiology of movement disorders, in: Takáts A (ed). Parkinson's disease and other movement disorders. Budapest: Melania Kiadó; 2001. p. 59-72.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-422>
3. Balogh S, Papp R, Józán P, Császár A. Continued improvement of cardiovascular mortality in Hungary – impact of increased cardio-metabolic prescription. *BMC Public Health* 2010;10:422.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-422>.
4. Scheuing N, Best F, Dapp A, Dreyhaupt I, Filz HP, Krakow D. Multicentre analysis of 178,992 type 2 diabetes patients revealed better metabolic control despite higher rates of hypertension, stroke, dementia and repeated inpatient care in patient with comorbid Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:687-92.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.03.011>.
5. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care* 2011;34:1102-8.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1333>.
6. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2011;34:910-15.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1922>.
7. Kotagal V, Albin RL, Müller ML, Koepppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:522-6.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.016>.
8. Santiago JA, Potaskin JA. Integrative network analysis unveils convergent molecular pathways in Parkinson's disease and diabetes. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083940>.
9. Cassani E, Cereda E, Barichella M, Madio C, Caccialanza R, Caccialanza R, Zini M, Cilia R, Pezzoli G. Cardio-metabolic factors and disease duration in patients with Parkinson's disease. *Nutrition* 2013;29:1331-5.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.04.013>.
10. Mounika P, Venkat A, Chaitanya P, Dev K. Meta-analysis of Parkinson's disease risk with hypertension, serum total cholesterol, and diabetes mellitus. *Value Health* 2012;15:519-20.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.1785>
11. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A, Mailman R, Chen H. Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: Results from DATATOP. *PloS One*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022854>.
12. Gang H. Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease: A review for some new findings. *Parkinson's Dis*.
<http://doi.org/10.4061/2010/836962>.
13. Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. On behalf of the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group: Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease, essential tremor and dementia: A population-based prospective study (NEDICES). *Neuroepidemiology* 2009;33:286-92.
<https://doi.org/10.1159/000235641>.
14. Ritz B, Rhodes SL, Qian L, Schernhammer E, Olsen JH, Friis S. L-Type calcium channel blockers and Parkinson's disease in Denmark. *Ann Neurol* 2010;67:600-6.
<https://doi.org/10.1002/ana.21937>.
15. Qiu C, Hu G, Kivipelto M, Laatikainen T, Antikainen R, Fratiglioni L, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease. The National FINRISK Study. *Hypertension* 2011;57:1094-100.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171249>.
16. Konitsiotis S, Bostantjopoulou S, Chondrogiorgi M, Katsarou Z, Tagaris G, Mavromatis I, et al. Clinical characteristics of Parkinson's disease patients in Greece A multicenter study. *Int J Neurosci* 2012;22:10-16.

- ter, nation-wide, cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2014;343:36-40.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.003>.
17. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism and Relat Disord* 2006;12:185-9.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.09.004>.
 18. Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ. Diabetes and risk of Parkinson's disease: An updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085781>.
 19. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991;36 (5):343-62.
[https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90015-S](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90015-S).
 20. Hu G, Antikainen R, Jousilahti P, Kivipelto M, Tuomilehto J. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2008;70(21):1972-9.
<http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312511.62699.a8>.
 21. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006;37:1184-8.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000217384.03237.9c>.
 22. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia aging study. *Mov Disord* 2008;23:1013-8.
<https://doi.org/10.1002/mds.22013>.
 23. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and the risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2007;69:1688-95.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a>.
 24. Dietschy JM, Turley SD. Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:105-12.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23453>.
 25. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech* 2012;5:746-55.



A KREATIVITÁS ARCULATAI A BIPOLÁRIS HANGULATZAVAR TÜKRÉBEN

SZAKÁCS Réka

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0063>www.elitmed.hu

THE FACETS OF CREATIVITY IN THE LIGHT OF BIPOLAR MOOD ALTERATIONS

Szakács R, MD, PhD

Idegygyogy Sz 2018;71(1-2):63-71.

A kreativitás, mint az emberi teljesítmény legmagasabb szintű megnövülési formája, és a bipoláris hangulatzavarok közötti kapcsolat a tudományos vizsgálatok és kutatások fókuszába került. Az irodalom, zene- és képzőművészeti kimagasló alkotói között ugyanis lényegesen nagyobb arányban fordulnak elő affektív betegségek, különösen a bipoláris hangulatzavarok, mint az átlagnépességben, másfelől a bipoláris II. körisméjű betegekben (hypomania és depresszió), illetve a bipolaritás legenyhébb formáját mutató személyekben (cyclothymia) magasabb az alkotókésztség. Felmerül tehát, hogy a bipoláris hangulatzavarok egyes formái és hangulati állapotai, különös tekintettel a hypomaniára, kognitív, érzelmi-hangulati, motivációs előnnyel járnának a kreativitást illetően.

A jelen esetismertetés célja egy kiemelkedő alkotókészsegű, egyben bipoláris II. kedélyzavar körismével kezelt beteg kreatív megnövülési formáinak (irodalmi, vizuális művészeti, tudományos), illetve a kreatív teljesítménynek (irodalmi és tudományos publikációk, műalkotások, kiállítások száma, elismerések, díjazások) a bemutatása a klinikailag diagnosztizált hangulati állapotok tükrében. Az affektív állapotok elemzése során azt találtuk, hogy a hypomaniás epizódok szoros kapcsolatban állnak a vizuális művészeti (képző- és fotóművészeti) alkotókészseggel és elismert teljesítménnyel, valamint a tudományos produktivitással, míg az enyhe-középsúlyos depresszív állapotokban az irodalmi kreativitás a meghatározó. Súlyos depresszió és

The link between creativity, as the highest expression form of human achievement, and bipolar disorder came into focus of scientific investigations and research. Accomplished writers, composers and visual artists show a substantially higher rate of affective disorders, predominantly bipolar mood disorders, comparing to the general population. Then again, patients afflicted with bipolar II subtype (hypomania and depression), as well as persons presenting the mildest form of bipolar mood swings (cyclothymia) possess higher creative skills. It evokes therefore that certain forms and mood states of bipolar disorder, notably hypomania might convey cognitive, emotional/affective, and motivational benefits to creativity. The aim of this paper is to display expression forms of creativity (writing, visual art, scientific work) as well as productivity (literary and scientific work output, number of artworks and exhibitions, awards) in the light of clinically diagnosed mood states at an eminent creative individual, treated for bipolar II disorder. Analysing the affective states, we found a striking relation between hypomanic episodes and visual artistic creativity and achievement, as well as scientific performance, whereas mild-moderate depressed mood promoted literary work. Severe depression and mixed states were not associated with creative activities, and intriguingly, long-term stabilised euthymic mood, exempted from marked affective lability, is disadvantageous regarding creativity. It seems, thereby, that mood functions as a sluice of creativity. Nevertheless, it is likely that there is a complex interaction between bipolar mood disorder spec-

Levelezési cím (correspondence): Dr. SZAKÁCS Réka, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika; 6725 Szeged, Kálvária sgt. 57. Telefon: (06-62) 341-600, e-mail: szakacs.reka@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0003-0998-052X>

Érkezett: 2017. október 10. Elfogadva: 2017. november 5.

a kevert állapotok nem járnak kreatív tevékenységgel, és meglepő módon a jelentős hangulatingadozástól mentes, tartósan euthym hangulat is előnytelen az alkotóerő szempontjából. Úgy tűnik tehát, hogy a hangulati fekvés az alkotókézség zsílipjeként működik. Mindazonáltal valószínű, hogy a bipoláris hangulatzavar spektrum és az alkotókézséget meghatározó pszichés tényezők bonyolult interakciójáról van szó, ahol a hangulati állapot mellett a betegség egyéni variabilitásai, úgymint a gyógyszerelés, komorbid állapotok, betegséglefolyás is befolyásolják a kreativitást.

Kulcsszavak: kreativitás, bipoláris hangulatzavar, hypomania, depresszió, vizuális művészet, tudományos teljesítmény, irodalom

trum and psychological factors promoting creativity, influenced also by individual variability due to medication, comorbid conditions, and course of disorder.

Keywords: creativity, bipolar mood disorder, hypomania, depression, visual art, scientific performance, writing

Az alkotókézség mibenléte, azon lélektani tényezők együttállása, ami az alkotás folyamatát feltételezi, illetve végső soron a műalkotást, a műremeket létrehozza, a mindenkor ember érdeklődésének, utóbb pedig a tudományos igényű megfigyeléseknek és szisztematikus vizsgálatoknak a tárgyat képezi. A kreativitás ismérvei közé tartoznak jól körülírható kognitív stílusjegyek és folyamatok, motivációs elemek, hangulati tényezők, vélhetően bizonyos személyiségekkel, és ennek megfelelően az alkotókézség pszichometriai tesztelésére különféle, nemzetközileg validált mérőszközök, kreativitásskálák állnak rendelkezésre¹⁻⁴. A kreativitástervezek mérhetik az alkotókézség egyes kognitív összetevőit (komplexitáspreferenciákat, divergens gondolkodást, asszociatív képességeket), az alkotókézség motivációs és hangulati aspektusait, valamint a személyiségeket. A kreatív személyiségre jellemző sajátosságok között fellehető az újdonságok iránti nyitottság, a rugalmasság, gondolkodásbeli önállóság, nonkonformitás, a kétértelműséggel szembeni tolerancia, feladat iránti elkötelezettség és kitartás, önérvényesítés, dominanciára törekvés, függetlenség, játékosság, humorkedvelés⁵⁻⁷. Mindazonáltal e személyiségekkel nem áll elő egy olyan mintázat, mely a kreatív embereket, mint csoportot írná le, elkülönítendő a kevésbé kreatívaktól, a kreatív egyénekre jellemző egységes személyiségprofil tehát nem rajzolható meg⁸. Azaz, más megvilágításból nézve, a kreatív személyiség mint olyan, kaleidoszkópszerűen komplex és paradox, egyszerre érzékeny, rugalmas, toleráns, ugyanakkor feladataiban kitartó és mereven következetes, szociabilis, de egyidejűleg függetlenségre törekvő, empatikus, ugyanakkor nonkonform és erősen önérvényesítő, mivel lényege éppen az ellentétes pólusú kvalitások integrálódásá-

ban rejlik⁹. A kreativitás megragadására törekszünk tehát a kognitív, motivációs, hangulati összetevőket, illetve személyiségeket mérő kreativitásskálák révén. A kreativitást azonban mi sem ragadja meg és méri jobban, mint maga a műalkotás.

Az alkotókézséget befolyásoló tényezők közül a *hangulat* szerepe – a tapasztalati tényeken és megfigyeléseken túlmenően – az utóbbi évtizedekben a tudományos vizsgálatok és kutatások fókuszába került¹⁰. A hangulat emelkedése egy bizonyos szintig ugyanis serkenti az alkotóerőt, az extrém fokú hangulatemelkedés azonban már rontja a kreativitást, vagyis az alkotóerő és a hangulat kapcsolata fordított U alakú függvényhez hasonlítható. Lényegében ezt a fordított U alakú hipotézist állították fel a kreativitás és a hangulat vonatkozásában azon vizsgálat alapján, ahol a bipoláris hangulatzavar különböző súlyosságú formáit mutató személyek kreatív teljesítményét vizsgálták¹¹. A bipoláris hangulatzavar enyhe, szubklinikus formáiban, azaz a cyclothymiát mutató személyekben (hypomania-enyhe depresszió), valamint a bipoláris személyek egészséges első fokú rokonai esetében magasabb az alkotókézség, mint a bipoláris kockázatot nem hordozó normálkontroll populációban, illetve a kedélyzavar súlyosabb formáit mutató mániás-depressziós betegekben. Az I. típusú bipoláris hangulatzavar (mánia és depresszió) tehát már nem előnyös a kreativitás szempontjából. A bipoláris II. kedélyzavart (hypomania és major depresszió) mutató személyek művészeti alkotókézsége meghaladja az I. típusú bipoláris hangulatzavar körisméjű betegek alkotókézségséget egy másik vizsgálat szerint is¹². Olybá tűnik tehát, hogy kétpólusú hangulatzavar enyhébb formái előnyt jelentenek az alkotókézséget illetően mind a normálnépességhöz, mind a betegség erőteljesen manifesztálódó formáihoz

viszonyítva. Adódik is a sarlósejtes vérszegénység analógiája¹¹, noha a bipolaritás genetikai háttere vélhetően jóval komplexebb, mind sarlósejtes anaemíához vezető pontmutáció. Sarlósejtes vérszegénységen a mutációra homozigóta egyének a hemoglobinaggregáció súlyos, gyakran korai halált okozó következményeitől szabadulnak, míg a hibás gént egy példányban *hordozó*, jórészt tünetmentes heterozigóták ellenállóbbak a maláriát okozó plasmodiumfertőzéssel szemben. Ezen analógia értelmében mind a sarlósejtes anaemia, mind a bipolaritás kevésbé manifesztálódott formái kompenzátoros előnyt jelentenek az egyén számára¹¹: az előbbi a fertőzéssel szembeni védeottság révén az életkilátásokat, az utóbbi az alkotókészsgé révén az emberi lét minőségét javítja. Ez végső soron nem csak az egyén, de a populáció, az emberi társadalom szempontjából is előnyös.

A bipoláris hangulati spektrum egyes formái (cyclothymia, bipoláris II. kedélyzavar) magasabb kreativitással járnak tehát a súlyosabb kórformához (bipoláris I.)^{11, 12}, illetve a normálnépességhez viszonyítva¹¹, a bipoláris betegek jelentős része ugyanakkor nem rendelkezik kiemelkedő képzelő- és alkotóerővel. Másfelől az eminens alkotók zöme nem szabad visszatérő hangulatingadozásuktól, beleértve a bipoláris zavart¹³, noha a bipolaritás különböző súlyosságú formái lényegesen (egyes adatok szerint akár 10-20-szor) gyakoribbak írók és képzőművészek körében, mint az átlagnépességen^{10, 13-15}. Az alkotókészsgé és a különböző súlyosságú hangulatzavarok kapcsolata, együtt járása, egymásra hatása nem kerüli el a klinikusok és kutatók figyelmét. Az emelkedett, pozitív hangulat alkotókészsgéget fokozó hatása mindenkorban hangulatzavaruktól függetlenül, egészségesekben is ki-mutatható¹⁶. A pozitív hangulat ugyanis kiszélesít a figyelem mezjét, a külvilág ingereinek több aspektusát engedi befogadni, illetve kombinálni, lehetővé téve a látszólag eltérő, egymástól távol eső percepciók és képzetek összekapcsolását. Az asszociativitást segíti a pozitív hangulat hatására az emlékezethen tárolt információk mennyiségeinek és skálájának fokozott hozzáférhetősége, mely végső soron érzeteket, képzeteket, gondolatokat szabotál, újszerű módon hozhat közös kontextusba (vesd össze metaforaképzés), ami az alkotókészsgé lényegi kognitív összetevőjének tekinthető. Másfelől figyelemre és említésre méltó, hogy a hypomaniás epizód DSM-IV és DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000 és 2014) szerinti diagnosztikus kritériumai között szerepel a disztraktibilitás, azaz a figyelem lényegtelen vagy irreleváns külső ingerek által könnyen felkelhető és terelhető volta, valamint a gondolatrohanás, gon-

dolattorlódás szubjektív élménye. Mindez a benyomások és ideák bősége révén az idioszinkráziás, szokatlan társítások nagyobb valószínűségét, az új, eredeti teremtésnek lehetőségét hordozza, amint az a hypomaniás betegeknél a klinikai gyakorlatban gyakorta észlelhető: rímek, hangzási asszociációk, alliterációk, újszerű szótársítások, szellemes szóújdonságok. Hypomaniás betegek egyébként mintegy háromszor gyakrabban használnak idioszinkráziás kifejezéseket, valamint jóval gyorsabban sorolnak szinonimákat, avagy képeznek szóasszociációkat, mint a normálisnak tekintett átlag¹³. Úgy tűnik, hogy hypomaniában a gondolkodás gyorsulása egyben a gondolkodás minőségi változásával is együtt jár, ami az eredeti asszociációk, új ötletbetörések révén a kreativitás alapja. Megjegyzendő, hogy nem pontosan ismert, hogy mi vezet a kognitív folyamatok e minőségi változásához hypomaniában.

Az emelkedett hangulat – akár egészségesekben, akár a bipolaritás kontextusában – kedvező tehát a kreativitásra nézve. A bipolaritás, az emelkedett hangulat, valamint az alkotókészsgé interakciójával kapcsolatos érdekes vizsgálat során, melyben egyetemi hallgatók körében pszichometriai skálával mértek a mániás hajlamot, valamint a távoli társítások tesztje révén a kreativitást, azt találták, hogy a magas bipolaritás átlagos (kontroll)helyzetben nem eredményez magasabb kreatív teljesítményt, hangulatemelő élmény és hangulatmelkedés azonban igen. A bipoláris hajlam önmagában tehát nem elegendő az alkotókészsgé kibontakozásához, ehhez a hangulat emelkedése is szükséges¹⁷.

Másrészről a depresszív hangulati eltolódás nem vezet szükségszerűen az alkotókészsgé megszűnésséhez. A depresszióval együtt járó befelé fordulás, Hamvas Béla szavával „a lélek sötét éjszakáján”¹⁸, az emberi tudat és tudás peremvidékein a lét és nemlét végső kérdéseivel való közvetlen szembeszűlés megrendítő élménye ugyanis kifejezési formát keres és talál. Hasonló következtetésre jutottak Schildkraut és munkatársai¹⁹, akik a 20. századi New York-i Iskola absztrakt-expresszionista képzőművészéinek körében vizsgálták a hangulatzavarok előfordulását. A szabad asszociáció alapuló pszichés automatizmus technikáját alkalmazó képzőművészek a tudattalan tartalmak kifejezésére törekedtek a teremtés, születés, élet és a halál spiritualitásának megragadásával. E képzőművészek mintegy feléhér találtak depressziót vagy bipoláris depressziót, gyakran alkohol abúzussal társultan, az öngyilkosság pedig sokszorosa (13-szorosa) volt körükben az amerikai átlagénak. A szerzők vélekedése szerint a depresszió elkerülhetetlenül a befelé forduláshoz vezet, melyben a lét értelmével és a

halál lehetőségevel való fájdalmas szembenézés, végső soron a létezés és a halál nagy kérdései révén a művész azzal a megmagyarázhatatlan misztériummal találkozik, mely az absztrakt-expresszionizmus „tragikus és időtlen” művészeti lényege¹⁹. Úgyszintén a halál tragikus misztériumával való magányos és megrendítő szembesülés élményéből születtek Rembrandt 1642-es, önarcképnek tekinthető rézkarcai: *Szent Jeromos egy sötét szobában* (*Saint Jerome in a Dark Chamber*) és *Asztalnál ülő tudós gyertyafényben* (*A Scholar at a Table by Candlelight*). Schildkraut és munkatársainak vizsgálata szerint²⁰ a vélhetően bipoláris hangulati spektrumba sorolható művész felesége 1642-ben bekövetkezett halálát követően klinikai depresszióban szenvedett. Mindazonáltal a depresszív állapot is kifejezési formát talál Rembrandtnál, ahol a hangulati fekvést tükrözi a sötét tónus, az ábrázolt én testtartása, sőt a szeretett és gyászolt lény, az elhunyt feleség képe is fellelhető lenne a rézkarcok egyikén²⁰.

A depresszív hangulat tehát nem vezet feltételelnél az alkotókészség kihunyásához, a hangulati fekvés inkább a kreativitás szűrőjének tűnik. Erre utalhat az a vizsgálat is, melyben a szerzők a „hangulat mint input” modellt alkalmazva értelmeztek olyan helyzeteket és lélektani állapotokat, ahol a negatív hangulat elősegíti, míg az emelkedett hangulat gátolja az alkotói teljesítményt²¹. Olyan munkakörben, ahol elvárás az eredeti design létrehozása és kivitelezése, azaz a munka a kreativitás közvetlen kiaknázásán alapul, a negatív hangulat akkor jár kreatív teljesítménnyel, amikor e teljesítményt elismerés és jutalmazás kíséri, valamint jelen van az érzések nagyfokú tisztasága is (hangulati metafolyamat). A szerzők szerint a pozitív hangulat alkotói teljesítményt csökkentő hatása ugyanezen tényezők fennállásával magyarázható²¹.

Számos vizsgálat irányul tehát a kreativitás és a kedélyállapot polaritásainak összefüggéseire, hiszen az irodalom, zene- és képzőművészet kimagasló alkotói között lényegesen gyakoribbak a bipoláris affektív betegségek, mint az átlagnépes ségen^{13–15}, másrészt a bipolaritás bizonyos formái magasabb alkotókészséggel társulnak¹¹. E vizsgálatok és tanulmányok jelentős része az eminens alkotók életrajzainak retrospektív feldolgozásán alapul^{22, 23}, a pszichopatológiát és körlefolyást a rendelkezésre álló dokumentumok, forrásanyagok, olykor anekdotikus információk^{14, 19} alapján igyekszik rekonstruálni, valamint a bipoláris kedélyzavar valószínű körisméjét felállítani²⁴. Az egyes alkotók esetében ily módon rekonstruált mentális állapot-hoz hozzárendelhető alkotások mennyisége lehetővé teszi a hangulati fekvés és a kreativitás összefüg-

géseinek elemzését, mint például Robert Schumann¹³ vagy Giacomo Rossini²⁴ esetében. Az élő alkotóművészek strukturált interjún és rendszerezett pszichiátriai diagnosztikán alapuló vizsgálata a bipoláris affektív zavar spektrum körisme egzakt felállítását teszi lehetővé, illetve e kedélybetegség normálpopulációhoz viszonyított gyakoriságát vizsgálja eminens alkotók körében^{14, 15, 24}, azaz az epidemiológia irányából közelíti meg a hangulatavar és az alkotókészség összefüggéseit. A vizsgálatok másik vonulata a diagnosztizált bipoláris affektív zavar körisméjű betegek alkotókészségét vizsgálja különböző kreativitást mérő skálák segítségével¹¹.

Jelen tanulmány ismereteink szerint egyedülálló abban a vonatkozásban, hogy egy kiemelkedő, sokoldalúan kreatív, ugyanakkor bipoláris II. kedélyzavar körismével szisztematikusan kezelt beteg kreatív megnyilvánulási formáit (verbális-irodalmi, vizuális művészeti, tudományos) és alkotói teljesítményét a klinikailag diagnosztizált hangulati állapotok tükrében mutatja be és kíséri meg elemezni.

Módszer

A Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika ambulanciáján 2006. január 25-től rendszeresen kezelt, illetve akutfekvőbeteg-osztályán három alkalommal hospitalizált beteg orvosi dokumentációt (ambuláns kezelőlapok és zárójelentések) vettük alapul, különös tekintettel a 2006. január és 2009. április közötti időszakra, melyet a hangulatingadozások és a kreativitás kapcsolatának vonatkozásban a leginformatívabbnak vélünk.

Az első pszichiátriai vizsgálat, illetve klinikákon történt gondozásbavétel időpontjában a biológus végzettségi beteg 25 éves, kutatólaboratóriumban dolgozik, PhD-jének megszerzéséhez kutatásait az idegtudományok területén végzi. Hajdon, szomatikus kórelőzményében lényeges megbetegedés nem szerepel. Pszichiátriai anamnézise egy négy évvel korábbi konzultációra korlátozódik, a Neuropszichiátriai és Alvásdiagnosztikai Szakrendelésen két alkalommal észlelték, alvászavar és szorongás tünetei miatt néhány napig zolpidemet javasoltak, majd rövid ideig (néhány héttig, változó rendszerességgel) clonazepamot szedett. Az ezt követő időszakban gyógyszermentes, ismételt orvosi vizsgálatra nem került sor intézetünkben történt észleléseig.

Klinikánkon a beteg első pszichiátriai szakvizsgálatát, illetve a továbbiakban a rendszeres kont-

rollvizsgálatokat, beleértve a gyógykezelést és az orvosi dokumentáció vezetését – mind a járóbetegellátás keretein belül, mind fekvőbetegosztályon – a 2006. január és 2009. március közötti időszakban ugyanaz a pszichiáter szakorvos végezte. Ebből az időszakból a rendelkezésünkre álló részletes, szisztematikus és diagnosztikus klinikai vizsgálati leletek alapján megrajzoltuk a bipoláris II. hangulatavar kórismével kezelt beteg hangulati görbéjét. A II. típusú bipoláris zavar diagnózis felállítása a hosszmetszeti kép alapján a DSM-IV kritériumainak figyelembevételével történt. A klinikai vizsgálatok során az aktuális keresztmetszeti képnek megfelelő kórismét a klinikai gyakorlatnak megfelelően a diagnosztikus explorálásra alapozva, a részletes pszichopatológia dokumentálásával, a DSM-IV-nek az affektív zavarokra vonatkozó diagnosztikus irányelvezet követve, a BNO-10 szerint állítottuk fel. Egy adott kórismén belül (például bipoláris affektív zavar, súlyos depresszió pszichotikus tünetek nélkü), a hangulati fekvés mértékének viszonylag pontosabb megbecsülésére a részletes pszichopatológiai leírásokat vettük alapul (pszichomotilitás, figyelem, gondolkodás, akarati élet, vegetatívum, alvásszabályozás, szociális funkciók érintettségének fokozatait a megtartott működéstől az enyhe zavaron át a súlyos működészavarig vagy kiesésig (vesd össze hypo- vagy abulia). Így például a meglassult pszichomotorium a figyelmi funkciók és akarati élet jelentős zavarával, a gondolkodás kifejezett meglassulásával, súlyosan deprimált hangulat öngyilkossági gondolatok állandó megléte mellett a major depresszív állapoton belül súlyosabb, mint megtartott figyelmi funkciók és akarat mellett fennálló ugyanezen tünetek visszatérő suicid fantáziákkal társultan. Fentiek alapján a hangulati állapotokhoz – minden pozitív, minden negatív irányban – hozzárendelhető egy tízes becslőskálán belüli érték. Az euthym állapotot, mely természetesen megenged normálisnak tekinthető hangulatingadozásokat, mindenkor irányba, a vízszintes tengelyre vetítettük.

Az időtengelyen ily módon ábrázolt hangulati állapotgörbe pozitív, illetve negatív irányú kilengéseihez hozzárendeltük ezen időszak jellemző kreativitási formáit (verbális-irodalmi, vizuális művészeti, tudományos), illetve alkotói teljesítményét (megjelent irodalmi és első szerzős tudományos publikációk, díjazott alkotások, kiállítás, elismerések). Megjegyzendő, hogy a tudományos publikációk esetében nem a megjelenés idejét, hanem a kézirat benyújtásának időszakát tekintettük relevánsnak a kreatív teljesítmény vonatkozásában. Hasonló megfontolásból a művészeti díjak, elismerések esetében a művek megalkotásának idejét vettük alapul, nem a díj elnyerésének dátumát. A kiállítások

esetében azokat a korábbi periódusokat is számításba vettük, amikor a kiállított munkák létrejöttek.

Az adott időszakokban alkalmazott gyógyszeres kezeléseket is feltüntettük a hangulat-kreativitás ábrán, noha a gyógyszeres terápia és a kreativitás közvetlen kapcsolata nem tekinthető vizsgálatunk tárgyának.

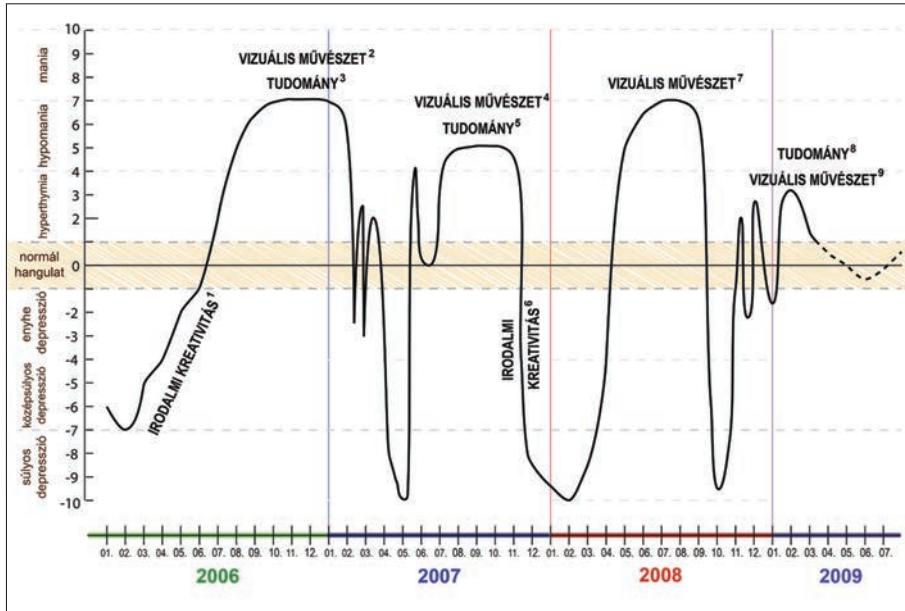
A 2009. áprilist követő időszakban a hangulati állapot és az alkotókézség fentiek szerinti ábrázolása nem informatív, tekintettel arra, hogy ezen időszaktól számítva a kisebb hangulatingadozásoktól eltekintve a hangulat stabilitása jellemző, lényegében euthymmá válik, a hangulati görbe elsimulásával egyidejűleg pedig megszűnik a kreativitás korábbi sokarcúsága és a kiemelkedő kreatív teljesítmény. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az alkotóerő korántsem szűnik meg teljesen, bár intenzitása és teljesítménye kétségtelenül jelentősen elmarad a korábbitól.

Eredmények

Az 1. ábrán szerepelnek a pozitív és negatív hangulati eltérésekhez társuló jellemző kreativitási formák. A különböző súlyosságú hangulati állapotok és az alkotóerő összefüggéseinek elemzése során azt találtuk, hogy a hypomaniás epizódok szoros kapcsolatban állnak a vizuális művészeti alkotókézséggel és kreatív teljesítménnyel, valamint elősegítik a tudományos produktivitást, míg az enyhe-középsúlyos depresszív állapotokban az irodalmi kreativitás a meghatározó. A felhangoltság enyhébb formája, a hyperthymia, a hypomaniához hasonlóan a vizuális alkotókézségnak és a tudományos tevékenységnak kedvez, azonban a teljesítmény ez esetben elmaradt a hypoman epizódok kreatív teljesítményétől. Súlyos depresszió és a kevert affektív állapotok nem járnak alkotótevékenységgel, és meglepő módon a jelentős hangulatingadozástól mentes, tartósan euthym hangulat is előnytelen az alkotóerő szempontjából. A 2009. áprilist követő időszakra jellemző tartós hangulati stabilitást, ahol a hangulatingadozás – a gyógyszeres kezelés révén – a normáltartományon belül marad, az időtengely végén jelzésszerűen tüntettük fel, mivel ezen időszaktól kezdve, olykor éveken keresztül, nincs avagy ritka az alkotói megnyilvánulás.

Az egyes, viszonylag jól behatárolt időszakoknak megfelelő hangulati epizódok kreatív teljesítménye tételesen is szerepel az **1. táblázatban**, illetve feltüntettük az alkotókézség hiányát bizonyos affektív állapotokban (súlyos depresszió, kevert affektív epizód, depressziós kevert állapot).

A hangulati állapot polaritásai és a kreativitás



1. ábra. Hangulatgörbe a jellemző kreativitási formákkal. Az adott időszak kreativitási teljesítményét a számindexnek megfelelően az 1. táblázatban részletezzük. Az időtengely a vizsgált (2006. január és 2009. április közötti) időszakra terjed ki, havi léptékben. A 2009. áprilist követő időszakot, ahol a hangulatingadozás a normáltartományon belül marad, az időtengely végén jelzésszerűen, szaggatott vonallal tüntetik fel. A függőleges tengely a hangulatibecslőskála, a pozitív és negatív irányú hangulati eltolódások mértékét jelzi. A hangulatgörbén a rapid fázisváltásokkal társult kevert affektív epizódok (2007. 02–03. és 2008. 11 – 2009. 01.) ábrázolása az áttekinthetőség megőrzése érdekében szimbolikus formában („cyclothym” görbeként) történt

szembetűnő kapcsolata, illetve a gyógyszeres kezelés révén elérte hangulati stabilitás és a kreativitás jelentős csökkenése miatt a gyógyszeres terápia feltüntetése is indokoltanak tűnt, illusztrálálandó a hangulati stabilitás elérése érdekében történt terápiás próbálkozásokat (**2. ábra**). Bár az egyes farmakonok és/vagy kombinációik, valamint a kreativitás esetleges összefüggéseinek elemzésére e vizsgálat nem hivatott, az azonban megállapítható, hogy a terápiás arzenálból végül „megtalált”, hatékony és tolerált gyógyszeres kezelés által elérte tartós normothymia kedvezőtlen az alkotókésztségre nézve.

Megbeszélés

Esetünk jól illusztrálja azt, hogy a bipoláris II. kedélyzavar az átlagosnál magasabb kreativitással jár, másfelől illeszkedik az eminens alkotók körében gyakori bipolaritás paradigmájába^{10, 13–15}.

Eminens alkotó, egyben bipoláris II. kedélyzavar kórisméjű betegünk kreatív megnyilvánulási formáinak és teljesítményének vizsgálata ugyanakkor megerősítőt ad a feltevést, hogy a hangulati fekvés a kreatív folyamatok egyfajta szűrőjeként mű-

ködik (vesd össze „hangulat mint input” modell²¹). Az emelkedett hangulat a vizuális művészeti és tudományos alkotókésztséget, a negatív hangulati eltolódás (egy bizonyos mértékig) az irodalmi kreativitást segíti, a hangulat tehát mintegy más mederbe tereli át az alkotókésztség pszichológiai összetevőit. Úgy is értelmeznék, hogy a hangulati fekvés a kreativitás zsírlipje, azaz, amint a hajózsílip a vízi járművek eltérő magasságú vízfelületek közti felemelésre és lesüllyesztésére szolgál a különböző csatornákon, úgy zsírlipeli át a hangulat a kreativitás sokkomponensű „hajóját” más mederbe.

A hypomaniára jellemző kognitív és nem kognitív folyamatok a vizuális művészeti alkotókésztségenek és a tudományos produktivitásnak kedveznek. A hypomania kognitív stílusjegyei, melyek némelyike egyszersmind a hangulati epizód diagnosztikai kritériumai között is szerepel, így a figyelem ébersége, a gondolatok áramlásának, mennyiségenek növekedése, az emlékezetben tárolt információk hozzáférhetősége, a fokozott asszociativitás, a szokatlan, eredeti társítások, ötletbetörések, tehát a gondolkodás minőségi változása, a vizuális művészeti alkotókésztség és tudományos teljesítmény termékeny talaja és feltétele. Érdekes momentum, hogy a fokozott asszociativitás konkrét képi megnyilvánulási formája esetünkben a fotomontázs és a vegyes technikák alkalmazása a hypomaniás epizódok vizuális művészeti alkotói periódusaiban (**1. táblázat**), azaz a társítások gondolati és technikai szinten egyaránt megvalósulnak. A hypomania nem kognitív tényezői, úgymint az energikusság, a magatartási repertoár és az érzelmek skálájának kiszélesedése, a technikai-mesterségbeli eszközök és ismeretek merész, szabad felhasználása, nagyban elősegítik az asszociativitást, mely az új és újszerű teremtésének eszköze a művészettel.

A depresszív hangulati eltolódás a figyelem mezőjének és a külvilág ingereire adott érzelmi-viselkedési repertoárnak a szűkülményével jár, magával vonva az egyén befelé fordulását és az introspekciót a kognitív stílusjegyek és élménymód olyan jellegzetességei mellett, mint a negatív preferenciák. Mindez gyakorta tükröződik a téma-választásban

1. táblázat. A bipoláris beteg hangulati állapotának és kreativitásának időrendi táblázata

Iďoszak	Hangulati fekvés	Kreativitási forma	Kreatív teljesítmény
2006. 01. – 06.	középsúlyos-enyhe depresszió	irodalmi kreativitás ¹	írások kulturális témaiban, kritikák, interjúk a Newton(e)*-ban
2006. 07. – 2007. 01.	hypomania	vizuális művészeti ² (fotó, fotómontázs, tűrajz és vegyes technika)	Látványos Tudomány fotópályázat, Tudomány és művésztek kategória, 2. díj Mánia című munka) 2007-es A Kutatók Éjszakája** önálló kiállítás munkái egy részén megalkotása*** Szeged Város Művészeti pályakezdői támogatása*** az ekkor készült alkotások alapján Benyújtja és novemberben közönsére elfogadja kéziratát a Neuroscience (megjelenik: 2007. 02.)
2007. 02. – 03.		keveret affektív epizód, rapid fázisváltások	
2007. 04. – 05. 02.		depressziós keveret állapot, majd súlyos depresszió (04. 26. – 05. 02. klinikai osztályos kezelés)	–
2007. 05. – 11. 09.		hypomania (kétfeltes euthym időszak júniusban)	vizuális művészeti ⁴ tudomány ⁵
2007. 11. 10. – 11. 21.		enyhe-középsúlyos depresszió	irodalmi kreativitás ⁶
2007. 11. 22. – 2008. 03.		súlyos depresszió (2008. 01. 29. – 02. 11. klinikai osztályos kezelés)	–
2008. 03. – 09.		hypomania	vizuális művészeti ⁷ (fotó, fotómontázs, tűrajz és vegyes technika)
2008. 10. – 2009. 01.		súlyos depresszió, majd kevert affektív epizód (2008. 10. 07.–17. klinikai osztályos kezelés)	Epson 40 years of Innovation fotópályázat díja, megjelenés a Photokino kiállításon Németországban. A visegrádi államok az első világháborúban fotópályázat, Pécs, 1. díj (Reflexiók egy effelejett háborúról című fotómontázs)
2009. 02. – 03.		hyperthyrmia	tudomány ⁸ vizuális művészeti ⁹

*A Szegedi Tudományegyetem Természettudomány Karának lopja

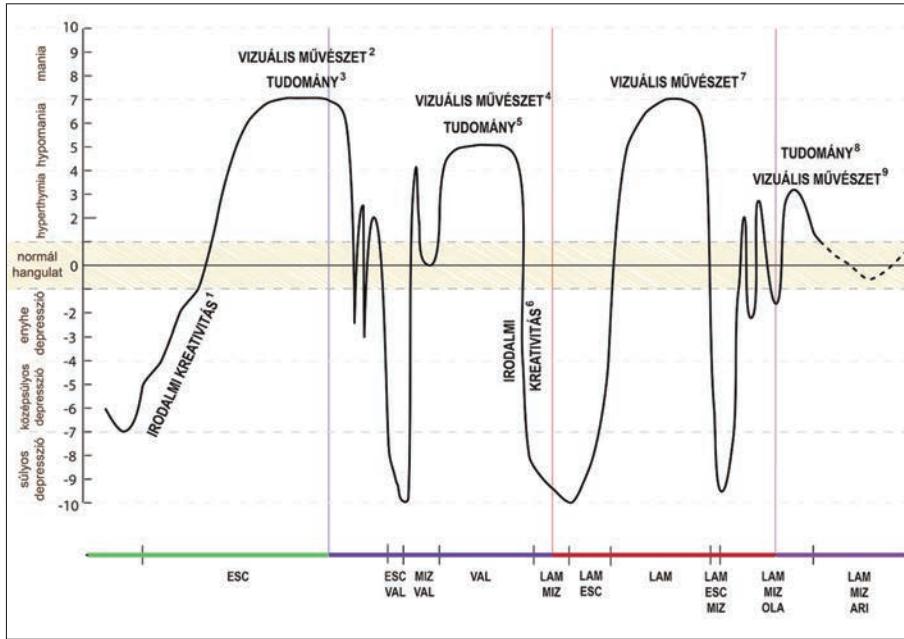
**Kutatók Éjszakája 2007. 09. 28.

***Szeged Megyei jogú Város Önkormányzata Művészeti pályakezdői támogatás 2007. 05.

****Bolyai Kutatási Öszöndíj 2009.-2012., a pályamunka címe: A nem hormonális és a DHEA hatása a rövid távú memóriara. Finomszerkezeti és magatartás vizsgálatok.

A számidexek nem irodalmi hivatalozások, hanem a szakaszok jelölése

benyújtja márciusban pályamunkáját a Bolyai Kutatási Öszöndíjra *** Csongrád Megyei Kortárs Fotóművészeti fotókiállításon részvétel



2. ábra. Hangulatgörbe az egyes időszakokban alkalmazott gyógyszeres kezelés feltüntetésével. A hangulati stabilitás elérése érdekében történt terápiás próbálkozásokat az időtengelyre vetítettük

ESC: escitalopram, VAL: valproat, MIZ: mirtazapin, LAM: lamotrigin, OLA: olanzapin, ARI: aripiprazol

(például a lét és nemlét fájdalmas kérdései felé fordulás), valamint más mederbe tereli az alkotókészességet. A verbalitás, az irodalom nyújt olyan eszközöt, ami alkalmas a depresszív állapotra jellemző élménymód, a valósághiány, a lét negatívumainak kifejezésére (vesd össze a depresszív kognitív struktúra ontológiai síkjáról a konkrét állítások fenomenológiai síkjára tevődik át²⁵). Súlyos depressziós állapotban az elviselhetetlen lelki szenvedés már nem kifejezési formát, hanem kiutat keres akár az öngyilkosságban is, a gondolkodás és az élménymód olyan mértékben beszűkül, ahol már megszűnik minden alkotókészesség. A kevert affektív állapot és a gyors (akár napszaki) fázisváltások

szintúgy megfosztják kreativitásától az alkotót, ebben a közérzet súlyos fokú, öngyilkossággal fehnyegető romlása a meghatározó. Mindemellett lehetetlenne válik a célirányos, csatornázott tevékenység, ami minden alkotótevékenység feltétele, hiszen a hangulat zsilipje rendszertelenül, kaotikusan működik, dobálva-rángatva a kreativitás „hajóját”.

A hangulat szélsőségektől mentes polaritásai előnyösnek mutatkoznak az alkotókészesség szempontjából, a hangulat szélsőséges változásai és extrém kilengései azonban az egyén súlyos szenvedését, az életminőség számottevő romlását, gyakorta az egyén közvetlen veszélyeztetettségét jelentik. A terápiás próbálkozások célja a hangulati állapot kiegensúlyozása, a hangulatingadozások széles amplitúdójának mérséklése, ezáltal az egyén szenvedésének és veszélyeztetettségének csökkenése. A hangulati stabilitás és az élet-

minőség javulása azonban, ezúttal, kedvezőtlennek tűnik az alkotókészességre nézve. Lehetséges lenne, hogy a hangulat nem csupán a kreativitás zsilipje, de az egyén jól-létéé is? A bipoláris hangulatzavar a kreativitás kulturális előnyével jár, aminek a társadalom a haszonélvezője, de ennek ára gyakorta az egyén szenvedése lenne¹⁴. Mindazonáltal esetünkben valószínű, hogy a bipoláris hangulatzavar és az alkotókészesség összetevőinek bonyolult interakciójáról van szó, ahol a hangulati állapot és a gyógyszerelés mellett a betegség(lefolyás) egyéni variabilitásai, itt nem vizsgált pszichés folyamatok és esetleges komorbid tényezők is befolyásolják a kreativitást.

IRODALOM

- Schuldberg D. Schizotypal and hypomanic traits, creativity, and psychological health. *Creativity Res J* 1990;3: 218-30.
<https://doi.org/10.1080/10400419009534354>
- Harrington DM. Effects of explicit instructions to “be creative” on the psychological meaning of divergent thinking test scores. *J Pers* 1975;43:434-54.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1975.tb00715.x>
- Eysenck HJ. Creativity and personality: suggestions for a theory. *Psychol Inquiry* 1993;4:147-78.
https://doi.org/10.1207/s15327965pli0403_1
- Richards R, Kinney DK, Benet M, Merzel APC. Assessing everyday creativity: Characteristics of the Lifetime Creativity Scales and validation with three large samples. *J Personal Social Psychol* 1988;54:476-85.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.3.476>

5. Sternberg RJ. Implicit theories of intelligence, creativity and wisdom. *J Pers Soc Psychol* 1985;49:606-27.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.49.3.607>
6. Necka E. On the nature of creative talent. In: Cropley AJ, Urban KK, Wagner H, Wieczorkowski WH (eds). *Giftedness: A continuing worldwide challenge*. New York: Trillium; 1986. p. 131-40.
7. Eysenck HJ. Creativity and personality. In: Runco MA (eds.). *The creativity research handbook*. New York: Hampton Press; 1997. p. 41-66.
8. Helson R. In search of the creative personality. *Creativity Res J* 1996;9:295-306.
https://doi.org/10.1207/s15326934crj0904_1
9. Urban KK. Modelling creativity: the convergence of divergence or the art of balancing. In: Chan J, Li R, Spinks J (eds). *Maximizing potential: lengthening and strengthening our stride*. Hong Kong: Social Science Research Centre, The University of Hong Kong; 1997. p. 39-50.
10. Janka Z. Hangulatzavarok befolyása a kreativitásra. *Idegy Szle/Clin Neurosci* 2006;59:236-40.
11. Richards R, Kinney DK, Lunde I, Benet M, Merzel APC. Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects. *J Abnormal Psychol* 1988;97:281-8.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.3.281>
12. Akiskal HS, Akiskal K. Reassessing the prevalence of bipolar disorders: Clinical significance and artistic creativity. *Psychiatr Psychobiol* 1988;3:29s-36s.
13. Jamison KR. Manic-depressive illness and creativity. *Sci Am* 1995;2:44-9.
14. Andreasen NC. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am J Psychiat* 1987;144:1288-92.
<https://doi.org/10.1176/ajp.144.10.1288>
15. Jamison KR. Mood disorders and patterns of creativity in British writers and artists. *Psychiatry* 1989;52:125-34.
<https://doi.org/10.1080/00332747.1989.11024436>
16. Isen AM, Daubman KA, Nowicki GP. Positive affect facilitates creative problem solving. *J Personal Soc Psychol* 1987;52:1122-31.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.6.1122>
17. Fodor EM. Subclinical inclination toward manic-depression and creative performance on the Remote Associates Test. *Personal Indiv Diff* 1999;27:1273-83.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00076-8)
18. Hamvas B. *Silentium/Titkos jegyzőkönyv/Unicornis*. Szentendre: Medio Kiadó; 2006.
19. Schildkraut JJ, Hirshfeld AJ, Murphy JM. Mind and mood in modern art, II: Depressive disorders, spirituality, and early death in the abstract expressionist artists of the New York School. *Am J Psychiat* 1994;151:482-8.
<https://doi.org/10.1176/ajp.151.4.482>
20. Schildkraut JJ, Cohn MB, Hawkins H. Then melancholy, now depression: a modern interpretation of Rembrandt's mental state in midlife. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:3-9.
<https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000252263.74369.15>
21. George JM, Zhou J. Understanding when bad moods foster creativity and good one don't: the role of context and clarity of feelings. *J Appl Psychol* 2002;87:687-97.
<https://doi.org/10.1037/0021-9010.87.4.687>
22. Gerevich J. Gulácsy Lajos festőművész akut pszichózisa (Adalék a heveny téboly genezisének kérdéséhez). *Orv Hetil* 1981;122:1083-6.
23. Németh A. József Attila pszichiátriai betegségei. Budapest: Filum; 2000.
24. Janka Z. Művészeti kreativitás és bipoláris kedélyzavar. *Orv Hetil* 2004;145:1709-18.
25. Tringer L. A diszfunkcionális attitűdök. In: Tringer L. A pszichiátria tankönyve: Budapest: Semmelweis Kiadó; 2001. p 141-6.