

CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2018. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Szemléletváltás a szédüléssel és egyensúlyzavarral járó kórképek ellátásában (Hungarian)

Mike Andrea, Tamás T. László

Az izocitrát-dehidrogenáz-mutációk szerepe a glioblastoma biológiájában és a terápiás döntéshozatalban (English)

Kálovits Ferenc, Tompa Márton, Nagy Ádám, Kálmán Bernadette

Az új antiepileptikumok alkalmazásának szempontjai felnőttkori epilepsziákban (Hungarian)

Nikl János

Korai tapasztalataink thoracolumbalis gerinc sérülések minimálinvazív műtéti kezelésével (Hungarian)

Varga Ádám, Veres Róbert, Elek Péter, Mencser Zoltán, Rideg Zoltán, Barzó Pál

Strukturált koponya-MR-leletezés neonatalis hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában – a fejlesztés speciális kérdései és első tapasztalatok (English)

Lakatos Andrea, Kolossváry Márton, Szabó Miklós, Jermendy Ágnes, Bagyura Zsolt, Barsi Péter, Rudas Gábor, Kozák Lajos R.

Lehet a magas húgysavszint a nagyér-atherosclerosis következtében kialakuló akut ischaemiás stroke független rizikófaktora? (English)

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras, Sıdika Sinem Gül,

Bilgehan Atılğan Acar

Atipikus Hirayama-kór: betegségkezdet a felső végtag proximalis részén (English)

Zeynep Özözen Ayas, Kırıyasettin Asil

Paradigm shift in management of patients with vertigo and imbalance (Hungarian)

Andrea Mike, T. László Tamás

Isocitrate dehydrogenase mutations in defining the biology of and supporting clinical decision making in glioblastoma (English)

Ferenc Kálovits, Márton Tompa, Ádám Nagy, Bernadette Kálmán

Strategies of using the new antiepileptic drugs for epilepsy in adults (Hungarian)

János Nikl

Early experience with minimal invasive treatment of thirty-one thoracolumbar injury cases (Hungarian)

Ádám Varga, Róbert Veres, Péter Elek, Zoltán Mencser, Zoltán Rideg, Pál Barzó

Novel structured MRI reporting system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – issues of development and first use experiences (English)

Andrea Lakatos, Márton Kolossváry, Miklós Szabó, Ágnes Jermendy, Zsolt Bagyura, Péter Barsi, Gábor Rudas, Lajos R. Kozák

Can high uric acid levels be an independent risk factor for acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis? (English)

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras, Sıdika Sinem Gül,

Bilgehan Atılğan Acar

Atypical type of Hirayama disease: Onset of proximal upper extremity (English)

Zeynep Özözen Ayas, Kırıyasettin Asil



CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2018. JÚLIUS 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 Gyermeckneurológiai 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

Bodoss 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
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztanyi 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

Ideggyógyászati 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 Ideggyógyászati
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.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Húvösvölgyi 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, Kazai Anita
Korrekter: 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

Szemléletváltás a szédüléssel és egyensúlyzavarral járó kórképek ellátásában (Hungarian)221
Mike Andrea, Tamás T. László

Az izocitrát-dehidrogenáz-mutációk szerepe a glioblastoma biológiájában és a terápiás döntéshozatalban (English)237
Kálovits Ferenc, Tompa Márton, Nagy Ádám, Kálmán Bernadette

Az új antiepileptikumok alkalmazásának szempontjai felnőttkori epilepsiákban (Hungarian)249
Nikl János

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Korai tapasztalataink thoracolumbalis gerincsérülések minimálinvazív műtéti kezelésével (Hungarian)259
Varga Ádám, Veres Róbert, Elek Péter, Mencser Zoltán, Rideg Zoltán, Barzó Pál

**Strukturált koponya-MR-leletezés neonatalis hypoxiás-
ischaemiás encephalopathiában – a fejlesztés speciális
kérdései és első tapasztalatok (English)265**
Lakatos Andrea, Kolossváry Márton, Szabó Miklós,
Jermendy Ágnes, Bagyura Zsolt, Barsi Péter, Rudas Gábor,
Kozák Lajos R.

**Lehet a magas húgysavszint a nagyér-atherosclerosis
következtében kialakuló akut ischaemiás stroke
független rizikófaktor? (English)279**
Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras, Sıdika Sinem Gül,
Bilgehan Atılğan Acar

ESETISMERTETÉS

**Atipikus Hirayama-kór: betegségkezdet a felső végtag
proximalis részén (English)284**
Zeynep Özözen Ayas, Kiyasettin Asil

REVIEW ARTICLES

**Paradigm shift in management of patients with vertigo
and imbalance (Hungarian)221**
Andrea Mike, T. László Tamás

**Isocitrate dehydrogenase mutations in defining the
biology of and supporting clinical decision making
in glioblastoma (English)237**
Ferenc Kálovits, Márton Tompa, Ádám Nagy,
Bernadette Kálmán

**Strategies of using the new antiepileptic drugs for
epilepsy in adults (Hungarian)249**
János Nikl

ORIGINAL ARTICLES

**Early experience with minimal invasive treatment of
thirty-one thoracolumbar injury cases (Hungarian)259**
Ádám Varga, Róbert Veres, Péter Elek, Zoltán Mencser,
Zoltán Rideg, Pál Barzó

**Novel structured MRI reporting system in neonatal
hypoxic-ischemic encephalopathy – issues of
development and first use experiences (English)265**
Andrea Lakatos, Márton Kolossváry, Miklós Szabó,
Ágnes Jermendy, Zsolt Bagyura, Péter Barsi, Gábor Rudas,
Lajos R. Kozák

**Can high uric acid levels be an independent risk factor
for acute ischemic stroke due to large-artery
atherosclerosis? (English)279**
Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras, Sıdika Sinem Gül,
Bilgehan Atılğan Acar

CASE REPORT

**Atypical type of Hirayama disease: Onset of proximal
upper extremity (English)284**
Zeynep Özözen Ayas, Kiyasettin Asil



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

UCB Hungary Kft. (2. borítóoldal), Goodwill Pharma Kft. (220. oldal), Biogen Hungary Kft. (236. oldal),
Richter Gedeon Nyrt. (248. oldal), Merck Kft. (277. oldal), Roche Magyarország Kft. (278. oldal),
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, EBSCO

SZEMLEÉTVÁLTÁS A SZÉDÜLÉssel ÉS EGYENSÚLYZAVARRAL JÁRÓ KÓRKÉPEK ELLÁTÁSÁBAN

MIKE Andrea¹, TAMÁS T. László²

¹Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Győr

²Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Osztály, Győr



☐ Hungarian ☐ <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0221> ☐ www.elitmed.hu

PARADIGM SHIFT IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VERTIGO AND IMBALANCE

Mike A, MD, PhD; Tamás TL, MD

Ideggyógy Sz 2018;71(7-8):221-235.

A szédülés az orvoshoz fordulás egyik leggyakoribb oka. A szédülő beteg mind a háziorvosi, mind a sürgősségi, mind a szakambulanciái ellátás számára kihívást jelenthet, mert a látszólag homogén klinikai megjelenés mögött számos eltérő etiológiájú kórok állhatnak. Az utóbbi két évtized kutatásai számos új ismerettel szolgáltattak a vestibularis rendszer élettani és patofiziológiai működéséről. Bővebb tudás áll rendelkezésre a fejmozgásokat és a gravitációt érzékelni képes labirinthról, a vestibularis afferens információ idegi feldolgozásáról, a reflexes szemmozgás- és testtartás-szabályozásról, a vestibularis rendszer regenerációs képességéről. Az elméleti ismeretek birtokában új, betegágy melletti vizsgálómódszerek kerültek kidolgozásra, ilyenek az egyes félkörös ivjartokba jutott ectopiás otolithkristály igazolására szolgáló pozicionális provokációs tesztek, a vestibuloocularis reflex működését vizsgáló fejimpulzusteszt, vagy a perifériás és centrális eredetű akut vestibularis szindrómák elkülönítését szolgáló HINTS+ teszt. Technikai fejlesztésnek köszönhetően a videookulográfiás szemüveg-gel és a vestibularis kiváltott myogen potenciálokkal lehetséges mind a hat ivjart és a két otolithszerv működésének szelektív, oldalspecifikus vizsgálata. A szédüléssel és egyensúlyzavarral járó kórképek patomechanizmusának pontosabb ismerete, a diagnosztikai lehetőségek fejlődése több vestibularis kórkép esetében (vestibularis migrén, Ménière-betegség, benignus paroxysmalis pozicionális vertigo, perzisztáló posturalis-perceptuális szédülés, bilaterális vestibulopathia) új diagnosztikus kritériumrendszer felállítását vagy annak pontosítását tette lehetővé. Bővült a vestibularis kórképekben alkalmazható terápiák skálája is, magába foglalva a benignus paroxysmalis pozicionális vertigo kezelésére szolgáló különböző repozíciós manővereket, új gyógyszeres kezelési módokat, a vestibularis rehabilitációt, és pszichoterápiás lehetőségeket. A szerzők célja a legújabb otoneurológiai ismeretek összefoglalása.

Kulcsszavak: szédülés, fejimpulzusteszt, benignus paroxysmalis pozicionális vertigo, stroke, vestibularis migrén

Dizziness is one of the most common causes of medical visits. Management of the dizzy patient may be challenging both for the general practitioner, in emergency departments, and special clinics, as behind a seemingly homogeneous clinical presentation several very different etiologies may occur. Research of the last two centuries enriched our knowledge about physiology and pathophysiology of the vestibular system. Much knowledge is now available about the labyrinth being able to sense head motions and gravity, processing of afferent vestibular stimuli, reflexory oculomotor and postural control, or recovery of the vestibular system. Based on scientific results new bedside tests have been introduced including provocation maneuvers for detecting ectopic otoliths in different semicircular canals, head impulse test to examine function of the vestibulo-ocular reflex, and the HINTS+ battery for differentiation of peripheral or central origin of an acute vestibular syndrome. Technical innovations like videooculography and vestibular evoked myogenic potentials enable us to selectively and side-specifically examine the function of all six semicircular canals and two otolith organs. Pathomechanism of disorders with vertigo and dizziness became more clear resulting in the development or amendment of diagnostic criteria of several vestibular disorders including vestibular migraine, Ménière's disease, benign paroxysmal positional vertigo, persistent postural-perceptual dizziness, bilateral vestibulopathy. Broader knowledge about the pathomechanism promoted the development of new therapeutic methods like different repositioning maneuvers in benign paroxysmal positional vertigo, pharmaceutical therapies, vestibular rehabilitation, and psychotherapy. We aimed to summarize the novelties in the field of oto-neurology.

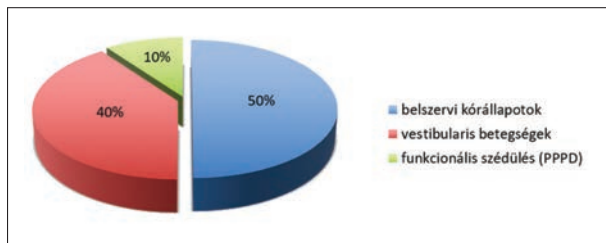
Keywords: vertigo, head impulse test, benign paroxysmal positional vertigo, stroke, vestibular migraine

Levelező szerző (correspondent): Dr. MIKE Andrea, Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Neurológiai Osztály; 9024 Győr, Vasvári Pál u. 2-4. Telefon: (06-20) 477-6937, fax: 06-96-507-971, e-mail: andrea.mike9@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-5498-6843>

Érkezett: 2018. április 12. Elfogadva: 2018. május 18.

A szédülés jelentkezése az orvoshoz fordulás egyik leggyakoribb oka¹. A szubjektív jellegű szédülésérzetet azonban számos eltérő etiológiájú, de meglehetősen átfedő klinikai megjelenést mutató kórfolyamat okozhatja, amelyek azonosításához a szédülést eredményező különböző belgyógyászati, a perifériás vestibularis rendszert, és egyéb központi idegrendszeri struktúrákat érintő kórfolyamatok integrált ismerete és komplex interdiszciplináris megközelítése szükséges. A szédülő beteg vizsgálatára gyakran a sürgősségi ellátás keretein belül kerül sor, ahol egyszerre gyors és hatékony döntési algoritmusra van szükség a pontos diagnózis felállításához és a megfelelő kezelés elindításához. A szédüléssel járó kórképek helyes diagnózisa és adekvát kezelése alapvető fontosságú mind a betegség rövid távú kimenetele, mind a hosszú távú életminőség szempontjából: a vertebrobasilaris területi stroke-ok 10-20%-a progresszív lefolyású és életveszélyes állapot kialakulásával járhat^{2,3}, de a benignusnak tekinthető kórképek felismerésének elmulasztása és nem megfelelő kezelése is az életminőség jelentős romlását vonhatja maga után⁴. Perzisztálóan fennálló szédülés korlátozó hatású lehet a hétköznapi fizikális aktivitásban⁵, magában hordozva az elesés kockázatát, ami főleg időskorban jelent veszélyt⁶. A krónikusan fennálló szédülés negatív hatással lehet a szociális életre is, és sokszor társul szorongással és egyéb pszichiátriai betegségek kialakulásával^{4,5}.

Az utóbbi bő 15 év kutatásainak eredményeként a vestibularis rendszer patofiziológiai ismereteinek, a szédüléssel járó kórképek diagnosztikájának és kezelési lehetőségeinek területén jelentős előrelépések történtek. Napjainkban új betegágy melletti és műszeres vizsgálómódszerek állnak rendelkezésre, amelyek alkalmazásával a szédüléssel járó állapotok jelentős hányadában a diagnózis felállítható. A Bárány Társaság az elmúlt években több szédüléssel járó kórkép diagnosztikus kritériumrendszerét dolgozta ki⁷⁻¹¹. A differenciáltabb diagnosztika következtében hatékonyabb kezelési módok váltak elérhetővé.



1. ábra. Szédülés háttérében álló kórfolyamatok

PPPD: perzisztáló perceptuális-pozicionális szédülés

Módszerek

A szerzők célja a nemzetközi tudományos folyóiratokban a neurootológia területén publikált újabb ismeretek közül azok összefoglalása, melyek a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából fontosak és ott közvetlenül alkalmazhatóak.

Eredmények

A SZÉDÜLÉS EPIDEMIOLOGIÁJA

A szédülés meglehetősen gyakori, éves prevalenciája az átlagpopuláción belül 20–60%¹. A háziorvosi gyakorlatban a konzultációk 1–2%-a történik szédülés miatt¹². Sürgősségi osztályokon szédülés a fő panasz az összes vizit 3–6%-ában^{13,14}. Sürgősségi osztályon neurológiai konzíliumot leggyakrabban szédülés miatt kérnek, az összes kérés 12–13%-a történik szédülés miatt¹⁵. A szédülés előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával emelkedik¹, és kétszer gyakrabban érinti a nőket, mint a férfiakat¹.

SZÉDÜLÉS HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ KÓRÁLLAPOTOK

A szédülés panaszával járó számos kórképet etiológiájuk szerint három fő csoportba sorolhatjuk (**1. ábra**). Az esetek 50%-ában a szédülés háttérében valamilyen belszervi kórfolyamat áll (**1. táblázat**)¹³. Ezek között több is sürgősségi ellátást igényel életet veszélyeztető potenciálja miatt. Az utóbbiak közül kiemelendők a malignus ritmuszavarok, a súlyos hypovolaemia, és az akut intoxikációk. A szédüléssel járó esetek 40–45%-át a vestibularis rendszer kórképei okozzák. Végül a betegek 5–10%-ában az egyensúlyérzet krónikus funkcionális zavara áll fenn, amit a jelenlegi nomenklatura perzisztáló posturalis-perceptuális szédülésnek (PPPD) nevez¹⁰.

A VESTIBULARIS RENDSZER ÉLETTANI MŰKÖDÉSE ÉS PATOFIZIOLÓGIÁJA

A vestibularis rendszer fő élettani funkciói az egyensúly fenntartása, a térbeli tájékozódás, valamint a tekintet stabilizációja, ami a gyors fejmozgások alatt az éles látás fennmaradását biztosítja reflexes szemmozgások kiváltása révén¹⁶. A vestibularis rendszer funkciói részben átfedőek más szenzoros rendszerekével, legfőképpen a látórendszerével és a proprioceptív rendszerével, de azokéval sem helyettesíthetők. A labirinth otolithapparátusában és a félkörös ívjáratokban elhelyezkedő szőrsej-

1. táblázat. Szédülést okozó belszervi kórállapotok

Cardiovascularis okok:		
Praesyncopés szédülés:	ortosztatikus hipotenzió	
Arritmiák	vasovagalis attack	
	paroxysmalis ritmuszavarok	
	bradycardia	
Hipotenzió		
Metabolikus eltérések:	hypoglykaemia	
	elektrolitzavar	
Hematológiai eltérések:	anaemia	
	polycytaemia	
Intoxikáció:	gyógyszer:	carbamazepin
		benzodiazepinek
	alkohol	
	koffein	
	szén-monoxid	
Gyógyszermellékhatás:	antiarritmiás, antihipertenzív gyógyszerek	
	ortosztatikus hipotenziót okozó szerek	
	bradycardiát okozó szerek	
Húgyúti infekció		

tek sztereo- és kinociliumai a gravitáció vagy a 0,1–10 Hz frekvenciatartományú fejmozgások hatására az endolymphában elmozdulnak, a létrejövő idegi impulzusokat a labyrinth primer afferensei továbbítják a központi idegrendszer felé. A perifériás vestibularis rendszerből (labyrinth és nervus vestibularis) érkező információ a központi idegrendszerben integrálódik és részben az egyensúly és a tekintet stabilizációját szolgáló gyors és tudattalan spinalis és agytörzsi reflexek működtetéséhez használódik fel, részben agytörzsi szupranukleáris központokhoz és a cerebellumhoz jut el, melyekkel együttműködve a szemmozgás és az egyensúly finomabb szabályzásában vesz részt. A vestibularis információ emellett thalamocorticalis pályán keresztül a térbeli tájékozódásban részt vevő agykérgi területekhez továbbítódik, valamint eljut az autonóm idegrendszer szabályzóközpontjaihoz és az emocionális rendszer struktúráihoz is¹⁷.

A vestibularis rendszer folytonosan érzékeli a gravitáció testre gyakorolt hatását, ennek révén az idegrendszer úgy tudja beállítani reflexesen az extensor izmok tónusát, hogy a testtartások (például álló helyzet) automatikusan fenntarthatóak legyenek. Szintén a gravitáció érzékelése teszi lehetővé, hogy a hirtelen kibillent posturalis egyensúlyt az idegrendszer egyéb szenzoros információ hiányában is gyorsan, automatikusan képes legyen korrigálni. Elégtelen vestibularis működés esetén zavart szenved a járás és a testtartás szabályozása. Az automatikus gyors egyensúlykorrekció hiányában a vestibularis laesióban szenvedők könnyebben esnek el, emiatt járás közben anticipátorosan hasz-

nálják a látórendszerből érkező információkat, merevebben járnak, gyakran támasztékot használnak¹⁶.

A fej térbeli mozgásait érzékelő vestibularis információ segítségével tudunk különbséget tenni saját mozgásunk és a külső környezet mozgása között. Vestibularis kiesésben a sajátmozgás érzékelése elégtelenné válik, emiatt a betegek elkerülik a gazdag, komplex vizuális információval bíró környezetet (például szupermarket, közösségi közlekedés, lépcsőn járás), mert nehézséget jelent a környezet mozgásainak elkülönítése a sajáttól.

A tekintet stabilizálását szolgáló vestibuloocularis reflex (VOR) a perifériás vestibularis rendszer és a szemmozgató magok között biztosít direkt összeköttetést a vestibularis magokon keresztül. A VOR a fejmozgás érzékelésekor 8 milliszekundumos latenciával a fej elmozdulásával ellentétes irányú, de pontosan azonos sebességű és amplitúdójú konjugált szemmozgást vált ki, így a stationer vizuális környezet fixált képe stabilan az éles látás helyén, a retina foveájában marad. Elégtelen vestibularis működés esetén a VOR teljesítménye csökken, a betegek a gyors fejmozgások alatt (például járás közben) nem látják élesen vizuális környezetüket (dinamikus látásélesség-csökkenés), és a környezet képeinek látszólagos mozgását élik meg (oscillopsia)¹⁶.

Összességében tehát a vestibularis rendszer permanens funkciózavara az automatikus gyors korrekciós mozgások elégtelenségével jár, ami a mindennapi életben a dinamikus látásélesség romlásához, egyensúly-bizonytalansághoz vezet, eleséstől

való félelemmel jár. Az automatikus korrekciós mozgások hiánya miatt az egyensúly megtartása, a járás, és az intuitív térbeli tájékozódás kérgi működést igénylő feladattá válik, aminek következtében a betegek fokozottan függenek a vizuális ingerek elérhetőségétől, rosszul tolerálják a mozgó vizuális ingereket tartalmazó környezetet, továbbá a fokozott kognitív igénybevétel fáradékonysággal és a szellemi funkciók romlásával járhat¹⁸.

A vestibularis rendszert érintő károsodás hatására azonnal beindul az úgynevezett vestibularis kompenzáció: olyan neuronális plaszticitási és magatartási alkalmazkodási folyamatok, amelyek a vestibularis laesio okozta funkciózavar mérséklését célozzák¹⁹. Vestibularis sérülés után a felépülés időbeli lefolyására és sikerességére a külső tényezők és az egyén egyedi tulajdonságai egyaránt jelentős hatással bírnak, a felépülés jelentős egyéni különbségeket mutathat. A vestibularis kompenzáció folyamata összetett és jelenleg még nem teljesen feltárt. A kutatások eredményei arra utalnak, hogy mind helyreállító folyamatok (a szőrsejtek regenerációja, a nervus vestibularis maradék rostjaiból új afferens terminálisok kinövése, a perifériás vestibularis szinapszisok regenerációja, és a megmaradó vestibularis bemeneti információ súlyának növekedése), mind kisebb jelentőségű habituációs folyamatok, és legfőképpen adaptációs mechanizmusok vesznek benne részt¹⁹. Az adaptáció során az elveszett vestibularis működés helyére más idegrendszeri működési módok lépnek, más szenzoros rendszerek ingerei kerülnek súlyozottan felhasználásra, továbbá a hiányzó vestibularis működés pótlását célzó központi idegrendszeri stratégiák alakulnak ki. Akut féloldali vestibularis laesio után a statikus (mozdulatlan betegnél észlelhető) tünetek vestibularis kompenzációja hatékony és gyors, ezért a heves szédülés, a nystagmus és a testtartászavar általában napok alatt megszűnik, a teljes kompenzáció három hónap-egy év időtartam alatt megy végbe. Ezzel szemben a dinamikus, azaz a fej és a test térbeli mozgásai alatt működő vestibularis funkciók (tekintetstabilizáció, egyensúlyszabályzás kihívást jelentő helyzetekben) kompenzációja lassú és nem teljes. Adaptációs és habituációs folyamatok révén azonban új szem- és fejkoordinációs stratégiák fejlődnek ki, melyek képesek kiküszöbölni a vestibularis deficit okozta korlátozottságot. Egyes betegekben azonban a kialakult kompenzatórikus stratégiák nem hatékonyak vagy nem fejlődnek ki, ami a szédüléssel kapcsolatos panaszok elhúzódásához, az életminőség krónikus romlásához vezethet. A tanulmányok arra utalnak, hogy a vestibularis kompenzáció minél teljesebb végbemenetelét és a maladaptív stratégiák kialakulásának elkerülését hatékonyan

segíti a beteg megfelelő pszichoedukációja, a társuló szorongás csökkentése, és korán megkezdett vestibularis torna végzése¹⁹.

Az akut kezdetű féloldali vestibularis kiesés heves szédüléssel és nystagmussal jár. A vestibularis rendszer lassú féloldali vagy szimmetrikus kétoldali romlása esetén azonban nem észlelhető sem akut szédülés, sem nystagmus, a betegnek azonban mégis jelentős funkciókieséssel kell szembenéznie egyensúlyzavar, a fejmozgásokkal szembeni intolerancia, és kognitív deficittünetek kialakulása miatt^{11, 18}.

A SZÉDÜLŐ BETEG VIZSGÁLATA

Szédülés panaszával érkező beteg esetében a diagnózis felállításában meghatározó a részletes anamnézisfelvétel és a finom okulomotoros tünetek vizsgálatát magába foglaló fizikális vizsgálat^{3, 20}. Az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján az esetek nagy többségében további vizsgálatok végzése nélkül is diagnózishoz juthatunk. Belső szervi eredet irányába rutin labor- és EKG-vizsgálatot kell végezni, a vestibularis és a központi idegrendszer folyamataira utaló klinikai kép esetén megerősítésül vagy pontosítás céljából további képalkotó és otoneurológiai eszközös vizsgálatokra lehet szükség³.

Az anamnézis felvétele

Az anamnézis felvételénél a szédülés három fő aspektusát kell feltérképezni: 1. a szédülés időbeli lefolyása, 2. a szédülést kiváltó vagy fokozó tényezők, 3. a szédüléshez társuló panaszok. Fontos emellett tekintetbe venni a beteg életkorát és társbetegségeit is. Régebben a szédülés szubjektíve megélt jellegének nagy jelentőséget tulajdonítottak. Az újabb vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a beteg által leírt érzés mind inter-, mind intraindividuálisan meglehetősen változékonnyal, pontosan nehezen megfogalmazható, betegségsspecifitása emiatt igen kicsi, és általában nem segíti az egyes kórképek elkülönítését³.

Nagyon lényeges a szédülés időbeli lefolyásának megállapítása. Szédülés nagyon tág időtartamban jelentkezhet, tarthat másodpercekig, percekig, órákig, napokig, vagy fennállhat perzisztálóan hónapokon át. Fontos megtudni, hogy a szédülés epizodikus fellépésű volt-e, azaz 24 órán belül megszűnt vagy hosszabban, folytonosan áll-e fenn. Epizodikus szédülés esetén tisztázni kell, hogy egyszeri vagy visszatérő eseményről van-e szó.

A beteg kikérdezése során tájékozódunk kell, hogy a szédülés spontán lépett-e fel, vagy megfigyelhető volt valamilyen kiváltó tényező. A szédü-

2. táblázat. A szédülő beteg betegágy melletti fizikális vizsgálata

Vizsgálat	Fiziológiás lelet	Patológiás lelet
deviációs próbák: Bárány-teszt, Romberg-helyzet, vakjárás fej helyzete egyenes előretekintés (fixációval, fixációgátlással)	nincs deviáció egyenes normál tág szemrész konjugált szemállás nincs spontán nystagmus stabil tekintet	félremutatás, lateropulzió, ataxia, deviáció dőntött ptosis diszkonjugált szemállás spontán nystagmus szakkádbetörések, szakkadikus oszilláció, opsoclonus skew deviáció
alternáló szemtakarási teszt	nincs vagy csak horizontális irányú látens strabizmus	
követő szemmozgás	minden irányba szabad konjugált szemmozgás sima	tekintésgyengeség, -bénulás diszkonjugált szemmozgás szakkadikus (időskorban nem kóros)
tekintet tartása széli helyzetben	stabil	tekintés kiváltotta nystagmus, rebound nystagmus
szakkád szemmozgás	gyors, pontos	latenciával, lassult, pontatlan (szakkád paresis, hipo-, hipermetriás szakkád)
fejimpulzusteszt VOR vizuális szuppresszió optokinetikus reflex fejrázási nystagmus pozicionális nystagmus	fiziológiás megtartott normális nincs nincs	korrekciós szakkád korrekciós szakkádok nem váltható ki nystagmus provokálható nystagmus provokálható

VOR: vestibuloocularis reflex

lést gyakran fej- vagy testhelyzet-változtatás, vagy ortosztatikus helyzetváltoztatás váltja ki. Általában elmondható, hogy akut féloldali vestibularis laesio esetén testhelyzet-változtatásra a szédülés mindig fokozódik, emiatt a betegek mozdulatlan testhelyzet felvételére törekednek. Ez azonban nem egyenlő azzal, amikor a szédülést a testhelyzet-változtatás váltja ki, ezt a testmozgás aggráviáló hatásától el kell különíteni. Előfordulhat az is, hogy a szédülés specifikus környezetben, bizonyos szociális helyzetekben lép fel.

Az akut féloldali vestibularis funkciózavar szinte minden esetben heves vegetatív tünetekkel (hányinger, hányás, verejtékezés, tachycardia) társul. Fontos rákérdezni, hogy észlelt-e a beteg a szédülés mellett hallással kapcsolatos panaszt (fülzúgás, fülben teltség érzés, halláscsökkenés); társult-e a szédüléshez fejfájás, foto-, fonofóbia; jelentkezett-e hátsó skála laesióra utaló panasz (kettős látás, dysarthria, dysphagia, arczsibbadás, végtaggyengeség). Érdemes tájékozódni a beteg járásképeségének romlásáról, az elesések gyakoriságáról is.

A társbetegségek kikérdezésekor lényeges meg tudni, hogy vannak-e a betegnek vascularis rizikófaktorai, migrénes-e, volt-e fejsérülése, milyen gyógyszereket szed, és van-e pszichiátriai társbetegsége.

A szédülő beteg fizikális vizsgálata

Az általános neurológiai vizsgálaton túl szédülés panasz esetén kiemelten hangsúlyos a finom okulomotoros tünetek keresése (**2. táblázat**). Az agytörzset és a cerebellumot érintő laesiók több mint 90%-ában észlelhető szemmozgászavar vagy nystagmus (**3. táblázat**), a krónikus progresszív kórképekben pedig jelenlétük sokszor korai, figyelemfelkeltő jel²⁰. A centrális és perifériás patológia elkülönítésében az egyszerű betegágy mellett elvégezhető okulomotoros tesztek érzékenyebbek bizonyultak, mint a diffúziósúlyozott méréssel (DWI) végzett mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI)^{3, 20}. E tesztek egyes esetekben pontosabb topográfiai diagnosztikai értékkel is bírnak²⁰. Az okulomotoros tünetek mellett vizsgálni kell a lateralizációs próbákat (Bárány-próba, Romberg-helyzet, vakjárás) és keresni kell egyéb agytörzsi vagy cerebellaris tünet fennállását is.

A nystagmus vizsgálata

A nystagmus három fő típusát különböztethetjük meg: 1. spontán nystagmus, 2. tekintés kiváltotta nystagmus, 3. pozicionális nystagmus. Emellett vizsgálhatjuk egyéb provokációra megjelenő nystagmus jelenlétét, ilyen a fejrázási nystag-

3. táblázat. A cerebellaris laesio okulomotoros tünetei

Fizikális vizsgálat	Patológiás jel
a nystagmus vizsgálata	spontán downbeat nystagmus tekintés kiváltotta nystagmus minden irányban rebound nystagmus periodikus alternáló nystagmus centrális pozicionális nystagmus fejrázási cross-coupling nystagmus
követő szemmozgás	szakkadikus
szakkád szemmozgás	pontatlan (szakkád-dysmetria)
VOR vizuális szuppressziója	hiányzik
alternáló szemtakarási teszt	skew deviáció

VOR: vestibuloocularis reflex

mus vagy a hiperventiláció indukálta nystagmus^{20, 21}.

Spontán nystagmusnak nevezzük a tekintet irányától függetlenül fennálló nystagmust. Spontán nystagmus mind perifériás, mind centrális vestibularis laesióban előfordulhat. A perifériás vestibularis spontán nystagmus mindig horizontorotátoros és követi az Alexander-szabályt, ami szerint a nystagmus intenzitása a gyors komponens irányába tekintéskor fokozódik. A perifériás spontán nystagmust a vizuális fixáció gátolja, emiatt előfordulhat, hogy a fixáció gátlása nélkül a fizikális vizsgálat során a nystagmus nem látható vagy csak a gyors komponens irányába tekintéskor jelenik meg, ez utóbbit I. fokú perifériás spontán nystagmusnak nevezünk. Intenzívebben fennálló perifériás spontán nystagmus esetén a nystagmus észlelhető lehet a vizuális fixáció gátlása nélkül is előretekintésnél (II. fokú nystagmus) vagy akár a gyors komponenssel ellenirányba tekintésnél is (III. fokú nystagmus). A perifériás spontán nystagmus a beteg számára szubjektív panaszt nem okoz. A centrális spontán nystagmust a vizuális fixáció általában nem gátolja, és előfordulhat, hogy hatására a nystagmus intenzitása fokozódik, emiatt általában egyenesen előre tekintéskor is észlelhető. A betegek gyakran megélik a nystagmus jelenlétét (oscillopsia). Iránya szerint a centrális spontán nystagmus lehet tisztán vertikális (lefelé vagy felfelé ütő), tisztán horizontális vagy tisztán rotátoros, ritkább formái a szerzett pendularis nystagmus, a periodikus alternáló nystagmus, vagy a see-saw nystagmus.

A *tekintés kiváltotta nystagmus* széli helyzetű tekintésnél jelenik meg. Iránya változhat a tekintés irányával, de előfordulhat, hogy csak egy adott irányú tekintésnél észlelhető. Az utóbbit az I. fokú

perifériás vestibularis spontán nystagmustól kell elkülöníteni, amiben segíthet, hogy az egyirányú tekintés kiváltotta nystagmus esetében a lassú követő szemmozgás szakkadált és a VOR-szuppresszió általában kóros. A tekintés kiváltotta nystagmus lehet fiziológiás, ekkor azonban csak maximális széli helyzetben jelenik meg, szimmetrikus, horizontális irányú, enyhe intenzitású, és 20 másodpercen belül kimerül. Tekintés kiváltotta nystagmus jelentkezhethet intoxikációban (alkohol, antiepileptikum, benzodiazepin), ekkor minden irányba tekintésnél észlelhető. Agytörzsi laesiókban a tekintet tartásáért felelős neuralis integrátor (a nucleus prepositus hypoglossi a horizontális, a nucleus interstitialis Cajal a vertikális irányú tekintéstartás centrumai) funkciózavara következtében jelenhet meg, ekkor iránya tisztán horizontális vagy tisztán vertikális²⁰. Cerebellaris (flocculus) laesiókban leggyakrabban minden irányba tekintésnél észlelhető tekintés kiváltotta nystagmus²⁰.

A *pozicionális nystagmus* a fej helyzetváltoztatása váltja ki. Benignus paroxysmalis pozicionális vertigóban (BPPV) paroxysmalis pozicionális nystagmus váltható ki az érintett ívjárat síkjában végzett fejmozgással. BPPV-ben a nystagmus a kiváltó fejmozgás után rövid, körülbelül 5 másodperces latenciával jelenik meg, egy percen belül megszűnik, crescendo-decrescendo lefolyású, és szédülés kíséri. Pozicionális nystagmus centrális laesiókban is előfordulhat, háttérben leggyakrabban cerebellaris laesio áll, de gyakran észlelhető vestibularis migrénes roham alatt is²². A centrális pozicionális nystagmus gyakran perzisztáló, ritkábban paroxysmalis, megjelenhet latencia nélkül, indulása után lehet rögtön maximális intenzitású, kiváltható lehet egymástól eltérő síkokban is, általában nem kíséri szédülés, továbbá a BPPV-vel szemben repozíciós manőverekkel nem szüntethető meg^{21, 22}. Az utóbbi évek kutatásai arra utalnak, hogy pozicionális nystagmust cupulopathia is okozhat, ami a cupula vagy az endolympha fajsúlyának megváltozásával áll összefüggésben²³. Egészségekben a félkörös ívjáratok működése a gravitációtól független, mert a cupula és a körülvevő endolympha fajsúlyja egyenlő. Ha azonban a cupula könnyebbé (könnyű cupula) vagy nehezebbé (nehéz cupula) válik, mint a körülvevő endolympha, a gravitáció hatása alatt a cupula elhajlása jöhet létre. Könnyű cupula esetén a horizontális ívjáratok síkjába eső fejforgatásra (supine roll teszt) latencia nélküli, perzisztáló, geotropikus, irányváltó nystagmus jelenik meg²³. A könnyű cupula pontos patofiziológiai háttere jelenleg még nem teljesen felderített, az irodalomban azonban egyre több light cupulával kapcsolatos közlemény lelhető fel²³.

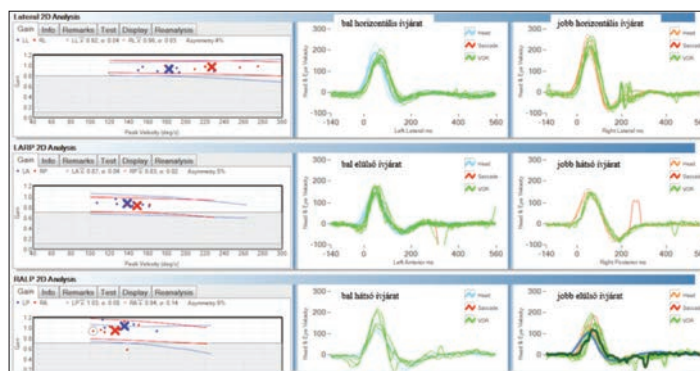
Fejimpulzusteszt

A fejimpulzusteszt a nagy sebességű fejgyorsulás által kiváltott VOR-t vizsgálja²⁴. A horizontális fejimpulzusteszt során az egyenesen előre (például a vizsgáló orrára) fixáló alany fejét passzívan gyorsan ($150^\circ/\text{secundum}$), kis szögben ($\sim 15^\circ$), 5-10 alkalommal előre kiszámíthatatlan irányban jobbra vagy balra mozdítjuk a horizontális félkörös ívjárat síkjában. Fiziológiás működésű VOR esetén az egyén a tekintetét a célponton tudja tartani. A VOR funkciózavarra esetén a laesio irányába kivitelezett fejimpulzusteszt során a tekintet a fejjel együtt fordul, és a betegnek a vizuális refixációhoz agykérgi vezérlésű, kompenzatorikus szakkádok kell végeznie. A refixációs szakkád (más néven overt szakkád) klinikailag jól megfigyelhető és jelzi a VOR funkciózavarát. Perifériás vestibularis laesióban a fejimpulzusteszt mindig patológiás, centrális laesióban az esetek több mint 85%-ában fiziológiás választ kapunk, emiatt a fejimpulzusteszt a perifériás és centrális vestibularis kórképek elkülönítésének legfontosabb vizsgálómódszere, főleg akut esetekben³. Ritkán, bizonyos agytörzsi és cerebellaris struktúrákat érintő laesiók esetén a fejimpulzusteszt patológiás^{3, 21}. Ezek közé a struktúrák közé tartoznak a vestibularis magok, a vestibularis ideg belépési zónája, a nucleus prepositus hypoglossi, a flocculus, és a nodulus²¹. A vestibularis magokat érintő féloldali laesióban a fejimpulzusteszt mindkét oldalra végezve patológiás²¹.

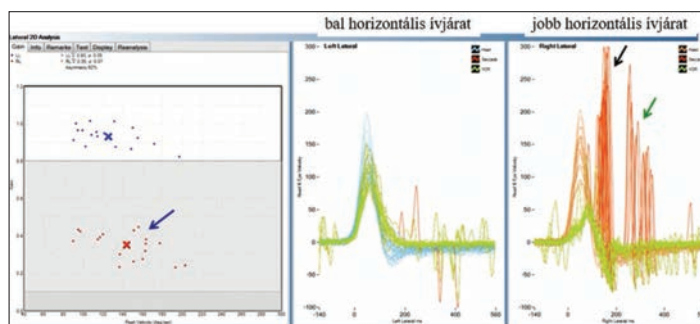
Otoneurológiai eszközös vizsgálatok

Napjainkban a hétköznapi rutinban használható, modern diagnosztikai eszközök állnak rendelkezésünkre, melyekkel objektív, oldalspecifikus, és kvantitatív információt kaphatunk az egyes vestibularis reflexpályák integritásáról. Az eszközös vizsgálatokkal a diagnózis felállítása mellett nyomon követhetjük az egyes vestibularis kórképek lefolyását (például regenerációs folyamat) vagy használhatjuk a kémiai labirinthectomia (például intratimpanalis gentamicin Ménière-betegségben) monitorozására is.

Video-fejimpulzusteszt: Körülbelül 10 éves fejlesztés eredményeként váltak kereskedelmi forgalomban kaphatóvá a VOR teljesítményének kvantitatív mérésére alkalmas hordozható videokulográfias berendezések. Ezek a készülékek a fejen szorosan rögzíthető, könnyű szemüvegből állnak, amibe a fej sebességét mérő giroszkópot és a szemmozgásokat (pupillát) detektáló videorendszert építettek²⁵. A szemüveghez kapcsolódó szoftver a fej és a szemmozgás sebességének pontos kiszámítására alkalmas. A video-fejimpulzusteszt a klinikai

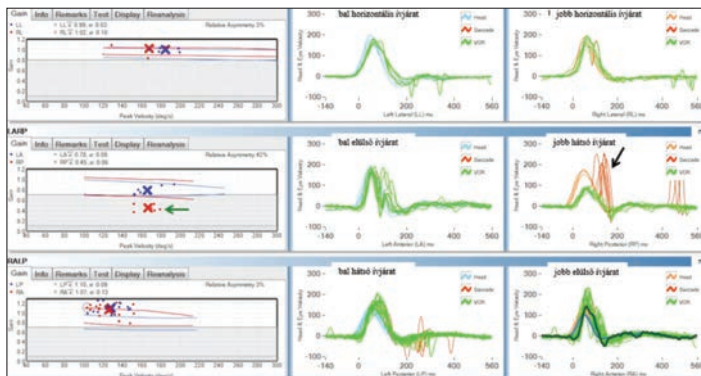


2.A ábra. Video-fejimpulzusteszt normálműködésű félkörös ívjáratok esetén. Az ábra jobb oldalán látható görbék a fej- (bal oldalon kék, jobb oldalon narancs szín) és a reflexes szemmozgások (zöld szín) sebességét ábrázolják a horizontális és a vertikális fejimpulzusteszt kiváltása alatt. Az ábra bal oldalán az ingerelt jobb (piros szín) és bal (kék szín) oldali ívjáratok gain értékei láthatóak. A felső sor a bal és jobb horizontális ívjáratok, a középső sor a bal elülső és a jobb hátsó, az alsó sor a bal hátsó és a jobb elülső ívjárat működését mutatja. Látható, hogy a fej- és szemsebességgörbék fedik egymást, nincsenek refixációs szakkádok, és a gain érték mindegyik ívjárat esetében $> 0,8$



2.B ábra. Video-fejimpulzusteszt jobb oldali perifériás vestibularis laesióban. Az ábra jobb oldalán látható görbék a fej- (bal oldalon kék, jobb oldalon narancs szín) és a reflexes szemmozgások (zöld szín) sebességét ábrázolják a horizontális fejimpulzusteszt kiváltása alatt a bal és a jobb oldali horizontális ívjárat ingerlésekor. Az ábra bal oldalán a jobb (piros szín) és bal (kék szín) oldali horizontális ívjáratok gain értékei láthatóak. A bal horizontális ívjárat működése ép, a fej- és szemsebességgörbék fedik egymást, és nincs refixációs szakkád, a gain $> 0,8$. A jobb horizontális ívjárat esetében a szemmozgás sebessége a fejmozgás sebességénél kisebb, refixációs szakkádok láthatóak (piros szín): overt szakkád (zöld nyíl), covert szakkádok (fekete nyíl), a gain értéke $< 0,8$ (kék nyíl)

gyakorlatban mind a hat félkörös ívjárat VOR-ja gyorsan és szelektíven tesztelhető (2. ábra). A video-fejimpulzusteszt során kiszámíthatjuk a VOR hatékonyságát (VOR gain), ami a szemsebesség-görbe alatti terület és a fejsebesség-görbe alatti terület hányadosa, fiziológiás értéke 1,0 közeli



2.C ábra. Video-fejimpulzusteszt jobb oldali inferior vestibularis neuritisben. Az ábra jobb oldalán látható görbék a fej- (bal oldalán kék, jobb oldalán narancs szín) és a reflexes szemmozgások (zöld szín) sebességét ábrázolják a horizontális és a vertikális fejimpulzusteszt kiváltása alatt. Az ábra bal oldalán az ingerelt jobb (piros szín) és bal (kék szín) oldali ívjáratok gain értékei láthatóak. Látható, hogy a jobb hátsó ívjárat ingerlésekor a szemmozgás sebessége a fejmozgás sebességénél kisebb, és a beteg overt szakkádokat végez (piros szín, fekete nyíl), a gain értéke $< 0,8$ (zöld nyíl). A többi ívjárat vestibuloocularis reflexe normális

érték $(0,8-1)^{25}$. Féloldali vestibularis laesióban a kóros oldal irányába végzett fejimpulzusteszt VOR gain-je csökkent, általában $< 0,8$, valamint kompenzatórikus vagy más néven overt szakkádok detektálhatók (2. ábra). Féloldali vestibularis laesio regenerálódó fázisában egyes betegek adaptív válaszként már a fejimpulzus alatt korrekciós szakkádokat végeznek, ez az úgynevezett „fedett” („covert”) szakkád, mely a klinikai fejimpulzusteszt számára észrevehetetlen²⁵. A video-fejimpulzustesztel azonban a covert szakkád jól detektálható (2. ábra). A videookulográfiás szemüveggel a szemmozgások videoelemzése is elvégezhető, és a legújabb szoftverek már a torziós szemmozgások detektálására is képesek.

Vestibularis kiváltott válasz vizsgálatok: A vestibularis kiváltott myogen potenciálok (VEMP) az otolithműködés reflexpályáinak objektív vizsgálatára alkalmasak. A cervicalis VEMP (cVEMP) a sacculocollicus, az ocularis VEMP (oVEMP) az utriculoocularis reflex működéséről ad felvilágosítást.

A VESTIBULARIS RENDSZER KÓRKÉPEI

A klinikai gyakorlat szempontjából fontos tudni, hogy melyek a vestibularis rendszert érintő nagy gyakoriságú betegségek. A hétköznapiakban leggyakrabban BPPV-vel, vertebrobasilaris (VB) területi stroke-kal, vestibularis migrénnel, vestibularis neuritisszel (VN), és Ménière-betegséggel találkoz-

hatunk. Segíti a diagnózis felállítását, ha ismerjük az egyes betegségek időbeli lefolyását, és jellegzetes életkori kezdetét (4. táblázat).

Benignus paroxysmalis pozicionális vertigo: A BPPV diagnosztikus kritériumait a Bárány Társaság 2015-ben állította fel⁹. A BPPV a visszatérő szédüléssel rohamok leggyakoribb oka. A panaszok kiváltásáért az otolithszervek maculájáról leváló és a félkörös ívjáratban szabadon mozgó (canalolithiasis) vagy a cupulára letapadó (cupulolithiasis) otolithkristályok felelősek. A fej elmozdulásakor a gravitáció hatása alatt az ectopiás otolithkristályok a félkörös ívjáratok afferenseit aktiválják, ami szédüléshez és nystagmushoz vezet. A klinikai képet rövid, egy percen belül szűnő és általában visszatérő epizódok jellemzik, melyeket testhelyzet-változtatás vált ki. Típusos kiváltó helyzetei az ágyban felülés, ágyban megfordulás, előre hajlás, fej hátra hajtása. Időskorban akár eleséssel is járhat. Az esetek többségében a BPPV idiopathiás, de ismert rizikófaktorai a megelőző fejtrauma, ototoxikus gyógyszerek alkalmazása, elhúzódó ágyhoz kötöttség, nyaki hiperextenzió, osteoporosis, korosodás, migrén, és kialakulhat másodlagosan más belsőfülbetegség után is. A BPPV pozicionális próbával diagnosztizálható, mely során szédüléssel roham és paroxysmalis pozicionális nystagmus provokálódik. A kiváltott nystagmus iránya az érintett ívjárat síkjára merőleges tengely körüli. A BPPV egyszerűen és hatékonyan kezelhető az otolithkristályokat a félkörös ívjáratokból kimosztató repozíciós manőverekkel. Az esetek 90%-ában a hátsó, 10%-ban a horizontális félkörös ívjárat érintett. A típusos hátsó félkörös ívjárat BPPV diagnózisa a Dix-Hallpike-manőver segítségével állítható fel. A manőverrel néhány másodperces latenciával geotropikus (a föld felé irányuló), torziós-felfelé ütő pozicionális nystagmus provokálható, ami egy percen belül múlik. Kezelésére az Epley vagy a Sèmont repozíciós manőver alkalmas. Egyetlen Epley-manőver alkalmazásával a betegek 80%-a tehető panaszmentessé, napi négyszer ismételve a hatékonyság 90%-ra emelkedik²⁶. Ritkán az otolithkristály a hátsó félkörös ívjárat distalis, nem ampullaris karjában, a közös szárhoz közel helyezkedik el, ilyenkor rotátoros-lefelé ütő nystagmus provokálható²⁶. Szintén ritkább variáns, amikor az otolithkristály a hátsó félkörös ívjárat rövid karjában, utricularis oldalára kerül, ilyenkor a betegnek nincs provokálható nystagmusa, de felülésnél rövid szédülés jelentkezik és gyakran a törzs retropulziója észlelhető (II-es típusú BPPV)²⁷. Utóbbi a Dix-Hallpike-helyzetből történő felülés többszöri ismétlésével kezelhető²⁶.

A horizontális félkörös ívjárat BPPV a ‘supine roll teszt’ diagnosztizálható, ennek során a

4. táblázat. Szédülést és egyensúlyzavart okozó kórképek felosztása időbeli lefolyás és típusos életkori kezdet szerint

Betegség-lefolyás: Akut kezdetű		Szubakut lefolyású	Krónikus lefolyás		
időtartama másodpercek-napok		progresszió hetek, hónapok alatt	progresszió hónapok, évek alatt		
visszatérő rohamokkal:	egyszeri epizód:		krónikus vestibularis elégtelenség:	egyéb idegrendszeri ok:	pszichiátriai ok:
BPPV	VB stroke	hátsó skála tumorok	szubkompenzált féloldali vestibularis laesio	Parkinson plusz szindrómák (MSA, PSP)	perzisztáló posturalis-percepciószédülés
VB TIA	vestibularis neuritis	posztraumás szédülés	bilaterális vestibulopathia	genetikai betegségek (hereditaer ataxiák, CANVAS, metabolikus tárolási betegségek, mitochondrialis betegségek)	
vestibularis migrén	sclerosis multiplex relapszus	infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek	vestibularis schwannoma	alkoholfogyasztással összefüggő cerebellaris degeneráció	
Ménière-betegség	infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek			infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek	
epizodikus ataxia	Wernicke-encephalopathia			szenzoros neuropathia	
perilymphaticus fistula, felső ívjárat dehiscencia-szindróma	labyrinthcom-motio			ortosztatikus tremor	
epilepsziás vertigo	pánikroham				
Susac-szindróma					
Életkori kezdet:		Fiatal felnőttkori kezdet		Közép- és időskori kezdet	
Gyermekekori kezdetű					
gyermekekori benignus paroxysmalis vertigo		vestibularis migrén		vestibularis migrén	
metabolikus tárolási betegségek		metabolikus tárolási betegségek (Niemann–Pick C típus, Gaucher-kór 3-as típus, late-onset Tay–Sachs-betegség)		Parkinson plusz szindrómák (MSA, PSP)	
recesszív és X-hez kötött hereditaer ataxiák		X-hez kötött hereditaer ataxiák		spinocerebellaris ataxiák, CANVAS	
infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek		infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek		infektív és immunmediált agytörzsi encephalitisek	
Cogan-szindróma		mitochondrialis betegségek		krónikus alkoholfogyasztással összefüggő cerebellaris degeneráció	
		arteria vertebralis disszekció		VB stroke	
		sclerosis multiplex relapszus			

BPPV: benignus paroxysmalis pozicionális vertigo, VB: vertebrobasilaris, TIA: tranzienis ischaemiás attack, CANVAS: cerebellaris ataxia, neuropathia, vestibularis areflexia szindróma, MSA: multiszipstémás atrófia, PSP: progresszív szupranukleáris bénulás

hanyatt fekvő beteg fejét a horizontális síkban balra és jobbra fordítjuk el. Ezzel a pozicionális teszttel irányváltó paroxysmalis nystagmus provokálható. Canalolithasis esetén a nystagmus az alul lévő fül irányába üt (geotropikus nystagmus), a lassú fázis sebessége ipsilaesionalis irányban gyorsabb. A nystagmus latenciája rövidebb, időtartama hosszabb, mint a hátsó félkörös ívjárat BPPV-ben észlelhető, de 90 másodpercen belül ez is kimerül, crescendo-decrescendo mintázatot mutatva. A horizontális félkörös ívjárat cupulolithasisában perzisztáló apogeotropikus nystagmus észlelhető, ami akkor maximális, amikor a nem érintett fül van alul. A horizontális félkörös ívjárat BPPV kezelésére is több, hasonló hatékonyságú repozíciós manőver (barbecue-manőver, Gufoni-manőver) alkalmas⁹.

Vertebrobasilaris területi stroke: A sürgősségi osztályokon előforduló összes szédüléses eset 4–5%-át okozza VB stroke¹³. A VB stroke-ok jelentős arányában, 40–70%-ában jelentkezik szédülés³. A szédüléssel járó VB stroke leggyakrabban az úgynevezett akut vestibularis szindróma (AVS) képét mutatja³. AVS-ban hirtelen kezdetű szédülés jelentkezik, ami tartósan, legalább 24 órán át fennáll, hányinger, hányás, járásbizonytalanság, a fejmozgásokkal szembeni intolerancia kíséri, és a betegnek nystagmusa van. A sürgősségi osztályokon előforduló szédüléses esetek 10–20%-a jelentkezik AVS képében³, ezek 60–90%-a benignus, nem jár súlyos egészségkárosodás kialakulásnak veszélyével^{3, 28}. VB stroke-ban csak az esetek felében észlelhető fokális agytörzsi vagy cerebellaris laesióra utaló góccjel, az esetek másik felében azonban az AVS-t mutató betegnek csak nystagmusa és/vagy finom okulomotoros tünete és/vagy halláscsökkenése van, nincs egyéb nyilvánvaló kórjele. Ez utóbbi eseteket izolált AVS-nek nevezzük³. Izolált AVS-t okozhatnak az arteria cerebellaris anterior inferior (AICA) ellátási területébe eső vestibularis magokat vagy a flocculust, az arteria cerebellaris posterior inferior (PICA) ellátási területébe eső nucleus prepositus hypoglossit és a nodulust, továbbá az arteria cerebellaris superior (SCA) ellátási területébe eső superior vermist érintő kis laesiók²¹. A belső fül vérellátását az arteria auditiva interna adja, ami az AICA-ból eredő végartéria, kevés kollaterálissal; ritkán az arteria basilarisból, 2-3%-ban a PICA-ból ered²⁹. Az arteria auditiva interna területi belső fül ischaemia perifériás vestibularis laesio (pseudovestibularis neuritis) és féloldali hallásvesztés fellépésével jár²⁹. Akut audiovestibularis tünetek jelentkezése tehát elsősorban vascularis eredetre utal, főleg időskorban és vascularis rizikófaktorok jelenléte mellett; a virális eredetű labyrinthitis előfordulása ritka²⁹.

Az izolált AVS képében jelentkező VB stroke-ot elsősorban a VN-től kell elkülöníteni, mert klinikai megjelenésük nagyon hasonló lehet³. A differenciáldiagnosztika a klinikai gyakorlatban sokszor kihívtást jelent, az elkülönítés azonban alapvetően fontos, hiszen a VB stroke magában hordozza a progresszió és a súlyosabb, akár életet veszélyeztető állapot kialakulásának veszélyét, továbbá az adekvát szekunder prevenciók terápia beállításának elmaradásával fokozottan fennáll az ismétlődés, a súlyosabb tünetek fellépésének lehetősége². A VN felismerésének elmulasztása és nem megfelelő kezelése a szédüléshez társuló szorongás erősödéséhez és egyéb ráépülő pszichopatológia kialakulásához vezethet⁴.

VB stroke kialakulását gyakran előzi meg izolált audiovestibularis tünetekkel járó tranziens epizód. A VB tranziens ischaemiás attackok (TIA) felismerése szintén fontos, mert a visszatérő epizódokat heteken belül gyakran stroke kialakulása követi^{3, 29}. Ugyanakkor izolált szédüléses epizódok jelentkezése 3–6 hónapon túl már a panaszok vascularis eredete ellen szól.³

Az izolált AVS képében jelentkező VB stroke diagnózisára az akut koponya-CT-vizsgálat nagyon alacsony érzékenységgű (7–16%)^{2, 3}, hiszen az akut szakban az ischaemiát nem mutatja, továbbá az agytörzs leképezésére a gyakori csontműtermékek miatt alkalmatlan, a korai fázisban lényegében csak a vérzéses stroke kimutatására használható, aminek aránya azonban AVS-ban csak 4%³. Koponya-CT-vizsgálatra lehet szükség, amikor a beteget megelőzően közepes-súlyos fejsérülés ért. A DWI MRI érzékenysége az akut szakban jobb, azonban az esetek 15–50%-ában az első 48 órán belül ez a módszer is álnegatív³. Az utóbbi leginkább a DWI jelzavar kialakulásának időbeli lefolyásával függ össze, emellett az infarktus kis mérete, TIA zajlása, túl vastag szeletvastagság, csak axiális síkban készült felvételek, műtermékképződés okozhat álnegatív leletet. Tekintettel az AVS gyakori előfordulására, a diagnózis felállításához MRI végzése a rutingyakorlatban időigényes és nem költséghatékony. Az izolált AVS differenciáldiagnosztikájára a képalkotó vizsgálatoknál sokkal érzékenyebb, a betegágy mellett egyszerűen elvégezhető vizsgálati módszert dolgoztak ki, amit szerzői 'HINTS+' tesznek neveztek el.³ A HINTS+ teszt három okulomotoros vizsgálatból, 1. fejimpulzus (*head impulse*) tesztből, 2. a *nystagmus* vizsgálatából, és 3. az alternáló szemtakarási tesztből (*test of skew*)²⁰, plusz a hallás vizsgálatából áll, melyek alapján az izolált AVS perifériás és centrális eredete 100%-os szenzitivitással és 99%-os specificitással elkülöníthető, érzékenysége az AVS kezdetétől számított első 48 órán

5. táblázat. A vestibularis migrén diagnosztikus kritériumai⁵

1. Vestibularis migrén
 - A. Legalább öt közepes vagy súlyos vestibularis tünetekkel kísért epizód, ami 5 perc – 72 óra közötti időtartamú
 - B. Jelenleg fennálló vagy az anamnézisben szereplő migrén aurával vagy aura nélkül, ami megfelel a Fejfájásbetegségek Nemzetközi Osztályozásának (ICHD)
 - C. Egy vagy több migrénes sajátosság a vestibularis epizódok legalább 50%-ában:
 - fejfájás legalább kettővel az alábbiakból: féloldali lokalizáció, pulzáló jelleg, közepes vagy súlyos fájdalomintenzitás, rutin fizikai aktivitás aggráváló hatása
 - fonofóbia és fotofóbia
 - vizuális aura
 - D. Másik vestibularis vagy ICHD diagnózisba nem illeszthető jobban
2. Lehetséges vestibularis migrén
 - A. Legalább öt közepes vagy súlyos vestibularis tünetekkel kísért epizód, ami 5 perc – 72 óra közötti időtartamú
 - B. A B és C kritériumokból csak egy teljesül (migrénes anamnézis vagy migrénes sajátosság az epizód alatt)
 - C. Másik vestibularis vagy ICHD diagnózisba nem illeszthető jobban

belül meghaladja a DWI MRI-ét³. Centrális eredetre utal, ha a betegnek fiziológiás a fejimpulzustesztje és/vagy centrális típusú nystagmusa és/vagy skew deviációja és/vagy akut féloldali halláscsökkenése van. Akut féloldali perifériás vestibulopathiában a fejimpulzustesztet a laesio irányába végezve patológiás, a betegnek perifériás spontán nystagmusa van, nincs skew deviációja, és nincs halláscsökkenése.

Izolált AVS képében jelentkező VB stroke-ok video-fejimpulzustesztje során azt találták, hogy a vestibularis magokat érintő féloldali AICA stroke-ban mindkét oldalon jelentősen csökkent gain érték mutatkozik és a kompenzatórikus szakkádok amplitúdója kisebb, mint a VN-ben észlelhetőké²⁵. PICA területi infarktusból (nodulus érintettség) a gain általában normális, de kompenzatórikus szakkádok észlelhetőek²⁵.

Vestibularis neuritis: A VN AVS formájában jelentkezik, de egyéb kísérőjelenség, halláspanasz nem észlelhető. A video-fejimpulzusteszt során az érintett oldalon jelentősen, az ép oldalon enyhén csökken a gain érték, a két oldal között jelentős oldalkülönbség mutatható ki²⁵. Feltételezett patomechanizmusa a vestibularis ganglion látens herpes simplex virus-1 fertőzésének aktiválódása³⁰. Leggyakrabban előforduló formája a *superior VN*, ami a nervus vestibularis felső ágának funkciókiesésével jár^{26, 30}. A felső ág a horizontális és az elülső ívjáratot, valamint az utriculust idegzi be. A betegnek horizontorotátoros perifériás spontán nystagmusa van, ami az ép oldal felé üt, a fejimpulzustesztet a laesio irányába végezve kóros. A video-fejimpulzusteszt a horizontális és az elülső ívjárat funkciózavarát mutatja, míg a hátsó ívjárat működése intakt; az oVEMP az utriculus laesiójára utal²⁶. Ritkább, 10%-ban előforduló formája az újonnan leírt *inferior VN*, ami a nervus vestibularis alsó

idegágának bántalmával jár^{26, 30}. Az alsó idegág a hátsó félkörös ívjáratot és a sacculust idegzi be. Inferior VN-ben AVS mellett előfordulhat fülzúgás és halláscsökkenés is, a betegnek nincs vagy csak diszkrét ferdén lefelé ütő spontán nystagmusa van, és a horizontális fejimpulzustesztet fiziológiás. A klinikai vizsgálat tehát inkább centrális eredetű AVS-re utal. A video-fejimpulzusteszt azonban a hátsó ívjárat (**2.C ábra**), a cVEMP pedig a sacculus funkciózavarát igazolja²⁶. A VN-esetek 9%-ában izoláltan a horizontális ívjárat érintettsége mutatható ki²⁸.

VN-ben az akut kezdetű tünetek napok alatt fokozatosan spontán mérséklődnek. A kórkép vizsgatérésének aránya alacsony, 2–11%³⁰. A betegek 10–15%-ában VN után BPPV alakul ki 1–2 héten belül²⁶. A VN kezelése tüneti, az első három napban antiemetikum, fix kombinációjú dimenhydrinat/cinnarizin, vagy benzodiazepin adható, később azonban adásuk kerülendő, mert gátolják a regeneráció centrális kompenzációs folyamatait. A betegek többségében a panaszok 3–10 nap alatt jelentősen csökkennek, egyharmadukban azonban a kompenzáció folyamata elégtelen, és a beteg tartósan panaszos marad.¹⁹

Vestibularis migrén: A migrénnel oki kapcsolatot mutató, visszatérő szédüléssel epizódokkal jelentkező kórkép jelenlegi elfogadott elnevezése a vestibularis migrén (VM). A VM a spontán ismétlődő szédüléssel epizódok leggyakoribb oka. Bár gyakori, a klinikai rutinban meglehetősen aluldiagnosztizált, annak ellenére, hogy 2012-ben a Bárány Társaság és a Nemzetközi Fejfájás Társaság együtt konszenzus diagnosztikus kritériumrendszert hozott létre⁷ (**5. táblázat**), ami alapján önálló betegségként tekintendő.

A VM élettartam prevalenciája az átlagpopulációon belül 1%, éves prevalenciája 0,9%⁷, migrénes betegek között 10,3%-ban fordul elő³¹. Nőket

6. táblázat. A Ménière-betegség 2015-ben elfogadott diagnosztikus kritériumrendszere⁶

Definitív
Két vagy több spontán szédülési epizód, amelyek mind 20 perc – 12 óra időtartamúak
Az érintett fülön audiometriával dokumentált alacsony vagy középfrekvenciás szenzorineurális halláscsökkenés kimutatása legalább egy alkalommal az egyik szédülési epizód előtt vagy alatt, vagy után
Fluktuáló fülpanaszok (halláscsökkenés, fülzúgás, vagy fülben teltségérzés) az érintett fülön
Más vestibularis diagnózis nem ad jobb magyarázatot
Valószínű
Két vagy több spontán szédülési epizód, amelyek mind 20 perc – 2 óra időtartamúak
Fluktuáló fülpanaszok (halláshallás, fülzúgás, vagy fülben teltségérzés) az érintett fülön
Más vestibularis diagnózis nem ad jobb magyarázatot

1,5–5-ször többször érint, mint férfiakat³¹. Bármely életkorban előfordulhat, átlagos életkori kezdete a 4. évtizedre tehető. Gyakori a családi halmozódás. A migrénes fejfájások általában évekkkel megelőzik a VM-es rohamok jelentkezését, és a szédülési epizódok kezdődhetnek akár hosszabb fejfájásmentes időszak után is, főleg menopauzában. A gyermekkorban benignus paroxysmalis vertigo ekvivalens a VM-mel, migrénes fejfájások általában évekkel később, a szédülési rohamok megszűntével jelentkeznek.

A VM-es rohamot akut kezdetű szédülés jellemzi, gyakran kíséri a fejmozgásokkal szembeni intolerancia. A rohamok időtartalma széles tartományon belül változhat, néhány perctől három napon át tarthat. Fejfájás jelentkezhet a szédülés után vagy egy időben, 30%-ban nincs a roham alatt fejfájás³¹. Ha jelentkezik fejfájás, annak intenzitása változó, gyakran csak enyhébb tarkótáji nyomó érzés jelentkezik. Fono-, fotofóbia, hányinger, hányás szintén társulhat a szédüléshez. A rohamot 38%-ban kíséri fülzúgás, ritkábban halláscsökkenés, fülben teltségérzés is előfordulhat. A roham alatt a betegnek általában nincs kórjele, de különböző típusú nystagmus előfordulhat. A rohamok között legtöbbször nem észlelhető vestibularis tünet, diszkrét okulomotoros jelek azonban ekkor is előfordulhatnak. A VM-et elsősorban a Ménière-betegségtől kell elkülöníteni. A differenciáldiagnosztikát nehezíti, hogy a Ménière-es betegek ötödének van migrénes fejfájása. VM-es rohamot utánozhat az arteria vertebralis disszekciója is, ami heves szédüléssel és fejfájással szokott jelentkezni.

A VM migrén kezelésében alkalmazható szerekkel randomizált klinikai vizsgálat egyelőre nem történt, a jelenlegi terápiás javaslatok elsősorban szakértői tapasztalatokon alapszanak. Tüneti kezelésre antiemetikum, fix kombinációjú dimenhydrinate/cinnarizine készítmény, benzodiazepinek adhatóak. A profilaktikus kezelés a rohamfrekvencia, a rohamidőtartam és a szédüléssúlyosság csökkentésére

irányul, e célból a migrénes fejfájás kezelésében használatos szerek alkalmazhatók³¹.

Ménière-betegség: A Ménière-betegség megújított diagnosztikus kritériumrendszerét 2015-ben publikálta a Bárány Társaság (6. táblázat)⁸. A betegség patofiziológiája nem teljesen ismert, de endolymphaticus hydrops társulása gyakran kimutatható. Az endolymphaticus hydrops a belső fül endolymphaticus terének kóros kitágulását jelenti, amit az endolympha termelődésének vagy felszívódásának zavara okozhat. Ménière-betegség mellett azonban endolymphaticus hydropsot vestibularis migrénes esetekben is észleltek, a patogenetikai összefüggés azonban még nem világos. A Ménière-betegséget spontán visszatérő szédüléssel járó epizódok jellemzik, amelyek általában féloldali fluktuáló szenzorineurális halláscsökkenéssel, fülzúgással, és fülben teltségérzéssel társulnak. A fülpanaszok a rohamok között is előfordulhatnak, nem ritkán a halláscsökkenés már a szédülési rohamok előtt hónapokkal, évekkel kialakul. A hallás-panaszok a szédülési roham után általában csökkennek. Típusosan több szédülési epizód után a halláscsökkenés permanenssé válik, továbbá a közepes és magas frekvenciákon is kialakulhat hallásromlás. A roham alatt előfordulhat, hogy a vestibulospinalis reflexek hirtelen kiesése miatt a beteg eszméletvesztés nélkül hirtelen elvágódik, melyet vestibularis drop attacknak vagy Tumarkin-féle otolithicus krízisnek hívunk. A szédülési roham alatt a heves tünetek miatt a beteg ritkán jut el orvosi észlelésig, vizsgálatára általában már a roham lezajlása után kerül sor. A roham alatt a betegnél intenzív nystagmus észlelhető, ami először az érintett oldal felé (excitátoros nystagmus), majd az ép oldal felé üt (pareticus nystagmus), majd újra az érintett oldal felé irányul (regenerációs nystagmus)²⁶. Az audiometriás vizsgálat a roham alatt szenzorineurális típusú halláscsökkenést mutat az alacsony frekvenciatartományban. A roham alatt mind a VEMP, mind a video-fejimpulzusteszt lehet túlaaktivált vagy

a video-fejimpulzusteszt lehet patológiás²⁶. A rohamok között a video-fejimpulzusteszt fiziológiás, a beteg fül oldalán azonban kalorikus ingerléssel féloldali vestibularis funkciózavar lehet kimutatható. A Ménière-betegség legújabb diagnosztikus vizsgálómódszere az intratimpanikus gadolíniummal készített belsőfül-MRI, ami az endolymphaticus hydrops kimutatására alkalmas³². A betegség kezelése a gyakran jelentkező rohamok megszüntetését és a fenyegető halláscsökkenés kivédését célozza, erre szteroid vagy gentamicin intratimpanalis adását találták hatékonynak. Az intratimpanalis dexamethason adása nem jár tartós egyensúlyzavar kialakulásának rizikójával, de hatékonysága rosszabb, mint az intratimpanalis gentamicinkezelése. Az utóbbi azonban egyensúlyzavar kialakulásának és hallásvesztésnek a veszélyével jár, és adását inkább már fennálló halláskárosodás esetén javasolják. Alacsony dózisz, frakcionált adása csökkenti a halláscsökkenés kialakulásának rizikóját.

KRÓNIKUS EGYENSÚLYZAVAR, KRÓNIKUS SZÉDÜLÉS

A krónikus egyensúlyzavarnak és a krónikusan fennálló szédülésnek számos oka lehet, ilyenek a vestibularis kórképek, a perifériás és központi idegrendszert érintő egyéb betegségek, valamint az egyensúlyérzet funkcionális zavara (**4. táblázat**).

A perifériás vestibularis rendszert érintően az akut féloldali vestibularis laesio elégtelen vestibularis kompenzációja¹⁹ és a bilaterális vestibulopathia okozhat krónikusan fennálló egyensúlypanaszt.

A *bilaterális vestibulopathia* diagnosztikus kritériumait a Bárány Társaság 2017-ben állította fel¹¹. A bilaterális vestibulopathia fő jellemzője, hogy a betegnek ülve, fekvébe nincs panasza, azonban állás és főleg járás közben egyensúly-bizonytalanság jelentkezik, ami sötétben vagy egyenetlen talajon járva tovább romlik. A fej- vagy testmozgások alatt sokszor homályos látás (oscillopsia) jelentkezhethet, és a beteg megállásra kényszerül, hogy élesen lásson. A panaszokat a téri memória és a téri navigáció zavara kísérheti. Szilárd talajon vizsgált állás- és járáspróbákkal nem észlelhető kóros, azonban a proprioceptív rendszer működését kikapcsoló helyzetben (például szivacson állás) a beteg nem tudja megtartani az egyensúlyát. A betegnek mindkét oldalra pozitív a fejimpulzustesztje és csökkent a dinamikus vizuális látásélessége.

A bilaterális vestibulopathia oka az esetek 50%-ban ismeretlen. Gyakori okai közé hereditár betegségek, ototoxikus gyógyszerek, kétoldali Ménière-betegség, és meningitis tartoznak. Hallásromlással társulva superficialis siderosis, leptomeningealis carcinomatosis állhat a háttérben. Proprioceptív

zavarral és cerebellaris tünetekkel társulva spinocerebellaris ataxiára, Friedreich-ataxiára, és CANVAS betegségre³³ kell gondolni (**4. táblázat**).

A szédüléssel járó kórképek 10%-ában az egyensúlyérzet krónikus funkcionális zavara áll fenn, ennek jelenlegi elnevezése a Bárány Társaság nomenklatúrája szerint *perzisztáló posturalis-perceptuális szédülés* (PPPD)¹⁰. PPPD-ben a beteg három hónapon túl, típusosan évek óta többé-kevésbé állandóan fennálló háttér-egyensúlybizonytalanságot érez, emellett szédülés provokálódik álló helyzetben vagy járás közben, aktív vagy passzív mozgások alatt, valamint mozgó vizuális ingerek vagy komplex vizuális mintázatok hatására. A PPPD-t mindig vestibularis kórképek vagy más neurológiai, belszervi vagy pszichiátriai betegségek (például postcommotiós szindróma, ritmuszavar, autonóm betegségek, szorongás és depresszió), vagy erős pszichés stresszhatások váltják ki, azonban a kiváltó tényező oldódása után a PPPD tünetei továbbra is perzisztálóan fennállnak. A PPPD háttérben többféle patomechanizmust feltételeznek. A szorongással kapcsolatos személyiségvonásokat, főleg a neuroticizmust és az introverziót, továbbá a családi vagy a személyes anamnézisben szereplő szorongásos kórképek jelenlétét rizikófaktornak találták. Feltételezik, hogy a PPPD-t kiváltó esemény alatt mutatott erős szorongás és a testi tünetek iránti jelentős éberség a PPPD-t beindító patofiziológia alapja. Megfigyelhető továbbá, hogy a PPPD-s betegek gyakran megváltozott posturalis és okulomotoros startégiákat használnak: testtartás-szabályzási szempontból enyhe fokú kihívást jelentő helyzetekben (például állás, járás) merev testtartást vesznek fel, apró lépésekkel járnak, azaz olyan működési módokat használnak, amelyeket normálisan csak a nagy kihívást jelentő egyensúlyhelyzetekben alkalmazunk (például jégen járás). A tünetek kialakulásához hozzájárulhat a központi idegrendszeri multiszenzoros integráció túlzott eltolódása a vizuális vagy a proprioceptív ingerek iránt, valamint a téri tájékozódás és a veszélyhelyzetet értékelő hálózatok csökkent kérgi integrációja. PPPD-ben fontos a diagnózis mielőbbi felállítása a tünetek további elhúzódásának megállítására. Kezelésében a legfontosabb lépés a beteg megfelelő tájékoztatása, amit követően vestibularis torna, szerotoninerg antidepresszánsok, pszichoterápia, és életmódbeli változtatások hozhatnak tüneti javulást³⁴.

Megbeszélés

A szédülés panaszával jelentkező beteg ellátásában neurológiai, fül-orr-gégészeti, általános belgyógyá-

szati, sürgősségi orvosi ismereteket magába foglaló multidiszciplináris megközelítésre van szükség. A fejlődő diagnosztikai módszerek a kórokok széle-

sebb differenciálását teszik lehetővé, ami révén specifikusabb és hatékonyabb kezelés alkalmazható.

IRODALOM

1. Neuhauser HK, von Breven M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology* 2005;65(6):898-904.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>
2. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol* 2008;7(10): 951-64.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70216-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70216-3)
3. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ* 2011;183(9):E571-92.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.100174>
4. Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, Breuer P, Diener G, Tschan R, et al. Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol* 2008;255(3):420-8.
<https://doi.org/10.1007/s00415-008-0697-x>
5. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2118-24.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2118>
6. Ciorba A, Bianchini C, Scanelli G, Pala M, Zurlo A, Aimoni C. The impact of dizziness on quality-of-life in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(3):1245-50.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4222-z>
7. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterson J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012;22(4):167-72.
8. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res* 2015;25(1):1-7.
9. von Breven M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2015;25(3-4):105-17.
<https://doi.org/10.3233/VES-150553>
10. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017;27(4):191-208.
<https://doi.org/10.3233/VES-170622>
11. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2017;27(4):177-89.
<https://doi.org/10.3233/VES-170619>
12. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, Schmidt L, Hörner K, Beidatsch D, et al. Prevalance, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care – a systematic review. *BMC Fam Pract* 2018;19(1):33.
<https://doi.org/10.1186/s12875-017-0695-0>
13. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(7):765-75.
<https://doi.org/10.4065/83.7.765>
14. Varga C, Nagy F, Drubits K, Lelovics Z, Varga Györfi K, Oláh T. Analysis of the data of patients presenting for emergency treatment with vertigo. *Ideggyogy Sz* 2014;67 (5-6):193-200.
15. Royle G, Ploner CJ, Leithner C. Dizziness in the emergency room: diagnoses and misdiagnoses. *Eur Neurol* 2011;66 (5):256-63.
<https://doi.org/10.1159/000331046>
16. Kingma H, van de Berg R. Anatomy, physiology, and physics of the peripheral vestibular system. *Handb Clin Neurol* 2016;137:1-16.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00001-7>
17. Balaban CD, Jacob RG, Furman JM. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2011;11(3):379-94.
<https://doi.org/10.1586/ern.11.19>
18. Popp P, Wulff M, Finke K, Rühl M, Brandt T, Dieterich M. Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *J Neurol* 2017;264(3):554-63.
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8386-7>
19. Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol* 2016;263 (Suppl 1):S54-64.
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7903-4>
20. Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Böttcher N, Muth C, Yip CW, et al. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *J Neurol* 2014;261(Suppl 2): S542-58.
21. Choi JY, Kim JS. Nystagmus and central vestibular disorders. *Curr Opin Neurol* 2017;30(1):98-109.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000416>
22. Macdonald NK, Kaski D, Saman Y, Al-Shaikh Sulaiman A, Anwer A, Bamiou DE. Central positional nystagmus: A systematic literature review. *Front Neurol* 2017;8:141.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00141>
23. Kim MB, Hong SM, Choi H, Choi S, Pham NC, Shin JE, et al. The light cupula: An emerging concept for positional vertigo. *J Audiol Otol* 2018;22(1):1-5.
<https://doi.org/10.7874/jao.2015.19.1.1>
<https://doi.org/10.7874/jao.2017.00234>
<https://doi.org/10.1159/000465512>
24. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45(7):737-9.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310043015>
25. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The video head impulse test. *Front Neurol* 2017;8:258.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00258>

26. *Welgampola MS, Akdal G, Halmagyi GM.* Neuro-otology-some recent clinical advances. *J Neurol* 2017;264(1):188-203.
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8320-z>
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8266-1>
27. *Büki B, Simon L, Garab S, Lundberg YW, Jünger H, Straumann D.* Sitting-up vertigo and trunk retropulsion in patients with benign positional vertigo but without positional nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):98-104.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199208>
28. *Tamás TL, Garai T, Király I, Mike A, Nagy C, Paukovics Á, et al.* Emergency diagnosis of the acute vestibular syndrome. *Orv Hetil* 2017;158(51):2029-40.
<https://doi.org/10.1556/650.2017.30886>
29. *Kim HA, Lee H.* Recent advances in understanding audio-vestibular loss of vascular cause. *J Stroke* 2017;19(1):61-6.
<https://doi.org/10.5853/jos.2016.00857>
30. *Strupp M, Brandt T.* Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol* 2013;26(1):81-9.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5fd4>
31. *Sohn JH.* Recent advances in the understanding of vestibular migraine. *Behav Neurol* 2016;2016:1801845.
<https://doi.org/10.1155/2016/1801845>
32. *Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al.* Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007;117(3):415-20.
<https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31802c300c>
33. *Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDoughall HG, Halmagyi GM, Storey E.* Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61-8.
<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000215>
34. *Popkirov S, Staab JP, Stone J.* Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol* 2018;18(1):5-13.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001809>

ISOCITRATE DEHYDROGENASE MUTATIONS IN DEFINING THE BIOLOGY OF AND SUPPORTING CLINICAL DECISION MAKING IN GLIOBLASTOMA

Ferenc KÁLOVITS^{1,2}, Márton TOMPA², Ádám NAGY³, Bernadette KÁLMÁN^{2,3}

¹Department of Neurosurgery, Markusovszky University Teaching Hospital, Szombathely

²Graduate Studies in Clinical Neurosciences, University of Pécs, Pécs

³Molecular Pathology, Markusovszky University Teaching Hospital, Szombathely



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0237> www.elitmed.hu

AZ IZOCITRÁT-DEHIDROGENÁZ-MUTÁCIÓK SZEREPE A GLIOBLASTOMA BIOLÓGIÁJÁBAN ÉS A TERÁPIÁS DÖNTÉSHOZATALBAN

Kálovits F, MD; Tompa M, MSc; Nagy Á, MSc;

Kálmán B, MD, PhD, DSc, FAAN

Ideggyogy Sz 2018;71(7–8):237–247.

Background and purpose – Oncogenesis is related to a sequential accumulation of somatic mutations.

Comprehensive characterizations of the genomic landscapes have been completed recently for several tumors, glioblastoma being among the first ones. Our own translational research studies have been focused on defining molecular subtypes of glioblastoma in the clinical setting because of an expected prognostic and therapeutic utility of the information. Somatic mutations in genes of the isocitrate dehydrogenase (IDH) enzyme family appear to be among the best-defined biomarkers that also influence tumor behavior and confer clinical utility.

Methods – We have reviewed the literature including our own results to summarize basic science and clinical correlates of IDH mutations.

Results – The surveyed data reveal genomic, transcriptomic, epigenomic and biochemical consequences of IDH mutations in the context of glioblastoma biology and phenotype. In addition, a few studies highlight the therapeutic potential of targeting IDH, although thus far all tests have only been conducted in the preclinical setting.

Conclusions – Somatic mutations in isoforms of IDH genes represent important biomarkers that correlate with biochemical, biological and phenotypic features of glioblastoma, and may also facilitate the development of new therapeutic strategies complementing the currently available approved protocols.

Keywords: isocitrate dehydrogenase, somatic mutations, biochemistry, glioblastoma, therapy

Háttér és cél – Az onkogenezis sorozatos szomatikus mutációk felhalmozódásához köthető. Számos daganat esetében megtörtént a genomikai háttér átfogó elemzése, és a glioblastoma az elsők között volt. Saját transzlációs kutatásunk célja a glioblastoma altípusainak klinikai környezetben történő meghatározása volt, ennek prognosztikus értéke és terápiás haszna miatt. Az izocitrát-dehidrogenáz (IDH) család génjeinek szomatikus mutációi a legjobban jellemzett biomarkerek közé tartoznak, melyek a tumor viselkedését is meghatározzák, egyben ismeretük klinikailag is hasznosnak bizonyul.

Módszer – Áttekintettük a szakirodalmat, beleértve saját eredményeinket is, hogy az IDH-mutáció alaptudományos és klinikai összefüggéseit összegezzük.

Eredmény – Az áttekintett adatok alapján rávilágítunk az IDH-mutációk genomikai, transzkriptomikai, epigenomikai és biokémiai következményeire a glioblastoma biológiájának és fenotípusának vonatkozásában. Klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatásával utalunk az IDH-t célba vevő terápiás megközelítések lehetőségeire, bár e vizsgálatok jelenleg még preklinikai stádiumban vannak.

Konklúzió – Az IDH-izoformák génjeiben történő szomatikus mutációk értékes biomarkerek, amelyek korrelálnak a glioblastoma fenotípusával, biokémiai és biológiai tulajdonságaival, továbbá ismeretük új irányú, a jelenlegi protokollt kiegészítő terápiás stratégiák fejlesztéséhez vezethet.

Kulcsszavak: izocitrát-dehidrogenáz, szomatikus mutáció, biokémia, glioblastoma, terápia

Correspondent: Prof. B. KALMAN, University of Pécs, Markusovszky University Hospital; 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5. E-mail: Kalman.bernadett@markusovszky.hu

ORCID ID: BK: 0000-0003-2592-3939

Érkezett: 2018. január 2. Elfogadva: 2018. február 21.

Glioblastoma (GBM) is a grade IV glioma as classified by the World Health Organization (WHO). It is the most aggressive brain tumor with a median survival of just over one year with the current standard of care (surgical resection, irradiation and chemotherapy)^{1, 2}. Primary GBM arises *de novo*, while secondary GBM develops from lower grade gliomas. Primary GBM represents 90-95% of all GBMs, and has worse prognosis with shorter survival, higher onset age and different molecular profiles as compared to secondary GBM. Integrated analyses of genomic and transcriptomic data by The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network revealed that GBM segregates into four overlapping molecular subtypes. Taking into consideration the affected differentiation pathways, the subtypes were named classical, mesenchymal, proneural and neural^{3, 4}, from which the “neural” subtype was later abandoned as subsequent studies connected it with normal lineage contamination⁵. The proneural subgroup has the best prognosis, and is characterized by a younger age of onset, frequent occurrence of mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH) gene, high expression of the platelet derived growth factor receptor (PDGFR), distinct copy number

alteration patterns, and a glioma CpG island methylator profile (G-CIMP)⁶. As our survey below demonstrates, these features are not independent of each other in the proneural form of GBM.

Recognizing that molecular characteristics not only complement grades, but also define biological properties of gliomas, the WHO proposed incorporation of some well-established molecular markers into the histological classification of brain tumors in 2016⁷. In this revised and integrated classification, the histologically defined astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma tumors are sorted first into IDH wild type and IDH mutant subgroups (or in case, when genetic testing cannot be done, into a third subgroup named “not otherwise specified” or “NOS”) (**Figure 1**). The IDH mutant lower grade gliomas are then further subdivided: astrocytomas according to ATRX loss and TP53 mutations, and oligodendrogliomas according to the presence of 1p/19q codeletion (**Figure 1**). Beside IDH status, no further molecular subdivisions are proposed by the WHO 2016 revision for clinical classification in GBM (**Figure 1**)⁷. In our recent translational studies, using GBM subgroup defining markers selected from the pivotal

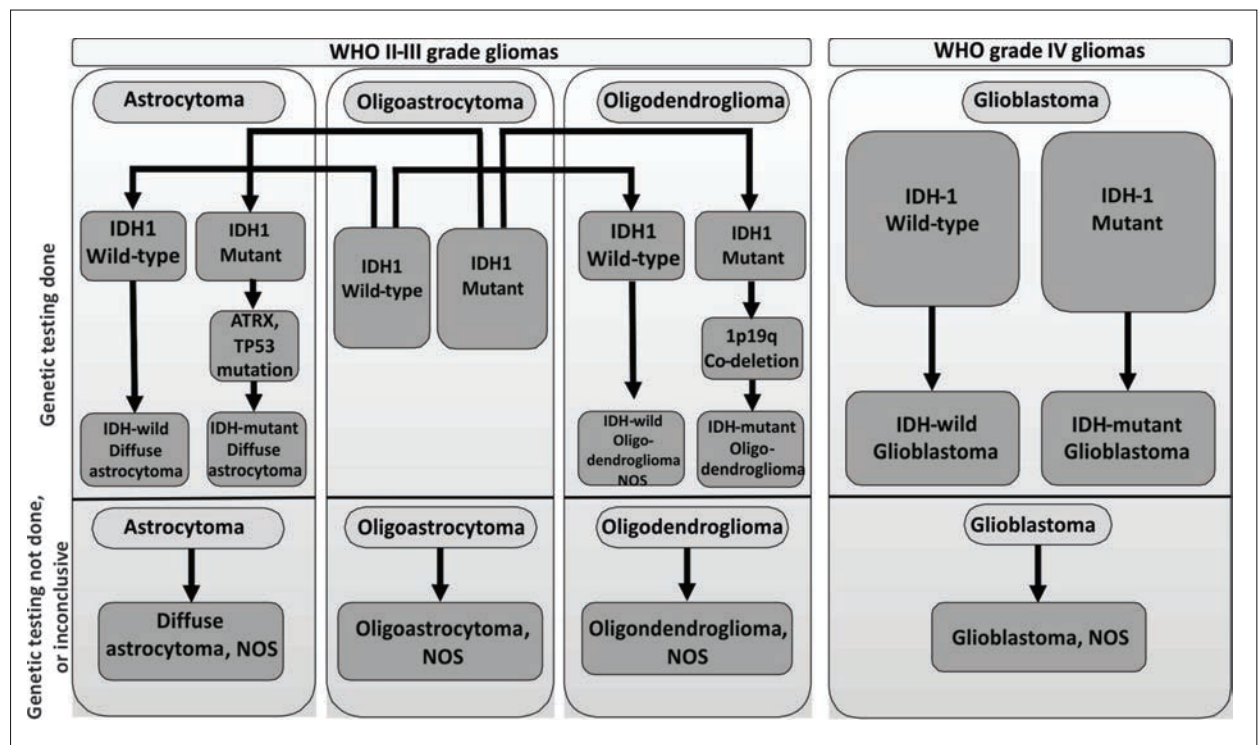


Figure 1. Integration of molecular markers into the 2016 revision of the WHO proposed classification of gliomas⁶

This figure highlights that the 2016 WHO revision of glioma classification proposes determination of the IDH status in the first step of the algorithm for gliomas of grades II-IV (modified from Figure 1, in Louis et al)⁷. See separation of IDH wild-type and mutant astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma groups in boxes 1, 2 and 4, respectively. Oligoastrocytoma is also subdivided into IDH wild-type and mutant subgroups, but its additional molecular profile may overlap with that of the astrocytoma or the oligodendroglioma group.

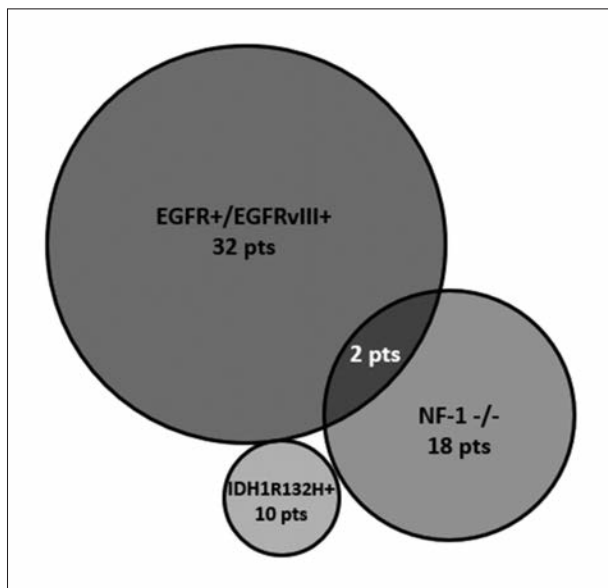


Figure 2. Segregation of glioblastoma tumors into molecular subgroups in our studies

This figure summarizes the results of our own translational analyses of 96 FFPE glioblastoma specimens using subgroup-defining markers from published TCGA data^{3,4} and methods of immunohistochemistry along with pyrosequencing. Results of hierarchical cluster analyses and segregation of specimens based on molecular markers is presented in the figure (modified from Figure 3, in Nagy et al)⁸. This segregation of molecular subgroups in 2/3rd out of 96 cases overlaps with the TCGA-defined proneural, classical and mesenchymal subtypes of glioblastoma, as indicated in the Introduction.

TCGA OMICS studies^{3,4}, and applied in immunohistochemistry (IHC) and pyrosequencing analyses of clinical, formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) glioblastoma specimens, we not only reproduced the IDH-mutation-based separation of the main molecular subgroups, but also demonstrated further segregations of the subgroups, overlapping with the TCGA proneural, classical and mesenchymal subtypes (**Figure 2**)⁸. Our studies showed that this molecular subclassification may be feasible even in the clinical setting, by using FFPE specimens and IHC (with marker - specific primary monoclonal antibodies such as for example the anti-IDH-1 R132H mutation specific antibody) available in any pathology department (**Figure 2**).

The molecular classification of glioblastomas has both prognostic and therapeutic relevance. IDH mutations usually signify a more favorable prognosis in all glioma subtypes. In our own study too, patients with IDH mutant GBM (corresponding to the proneural subtype) had younger age of onset and longer overall survival than those without IDH mutations, in consensus with observations in the literature^{4,7,8}. The European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline details diagnostic and

therapeutic recommendations, also giving much consideration to the IDH status in gliomas of various grades⁹. Focusing here only on glioblastomas and therapy, first surgical removal of the tumor, then temozolomide (TMZ) and radiotherapy, followed by TMZ is recommended for the IDH mutant glioblastomas. For the IDH wild-type glioblastomas similar therapy is proposed only for those younger than 70 years of age, while determination of the MGMT (methyl-guanine-DNA-methyltransferase) methylation status is recommended first for those older than 70 years of age. Then, MGMT unmethylated tumors should be treated by radiotherapy alone (since MGMT is highly expressed when the gene is non-methylated, which results in repair of DNA damage introduced by the alkylating/methylating chemotherapy, TMZ, and thus the effectiveness of TMZ to induce tumor cell death is lost in such glioblastomas). Meanwhile, MGMT methylated tumors (where MGMT expression and thus the enzyme's DNA repair activity is epigenetically blocked) should be treated by TMZ and radiotherapy followed by TMZ⁹. This EANO protocol, based on the incorporation of the patient age and the tumor's IDH mutational status as well as the MGMT methylation status, is a refinement of the original Stupp protocol¹. Further modifications of these protocols may, however, be observed in clinical practice, as evidence suggests that elderly patients even with unmethylated MGMT status may also benefit from adding TMZ to short-course radiotherapy¹⁰.

Even this brief introductory survey reveals that among all molecular markers of GBM, IDH mutations are the easiest to test and clinically the most relevant prognostic and therapeutic decision-guiding markers as of today. Determination of the IDH mutational status has become recently a standard element of the histopathological evaluation of GBM. Because of the basic science and translational importance of IDH, we explore here further genetic characteristics and metabolic, epigenetic, transcriptional and clinical consequences of IDH mutations in GBM.

Biochemical roles and molecular genetics of IDH

Aerobic glycolysis is a key feature of tumor metabolism in general, meaning that glycolysis is the main source of ATP synthesis even in the presence of sufficient oxygen¹¹. During the past few decades, numerous forms of metabolic / mitochondrial alterations have been identified in various tumor cells,

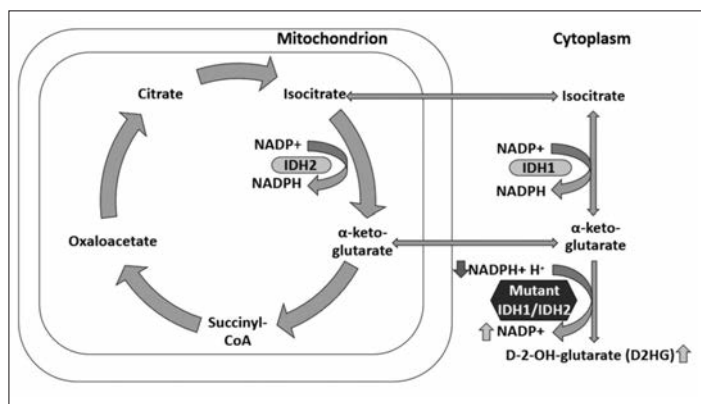


Figure 3. Catalytic activity of wild-type and mutated IDH-1 and IDH-2

The biochemical pathway involving IDH-1 / IDH-2 is schematically depicted here in wild-type and IDH mutated cells¹⁴.

Biological effects of the IDH mutation			
1.	2.	3.	4.
Reduction of the anti-oxidative and detoxifying effects of NADPH	↓ αKG and ↑ D2HG alter proliferation, differentiation and transcriptional profile of IDH-1 / IDH-2 mutant cells	Epigenetic effects of the D2HG oncometabolite by inhibiting members of the αKG-dependent dioxygenases	Collagen hydroxylation

Figure 4. Biological effects of mutations affecting IDH-1 / IDH-2

This figure depicts four main pathways affected by mutations in IDH-1 / IDH-2: 1) Reduction of the anti-oxidative and detoxifying effects of NADPH; 2) Diminished amounts of αKG and increased amounts of D2HG alter proliferation, differentiation and transcriptional profile of affected cells; 3) Altered epigenetic regulation via CpG island methylation and histone modification; and 4) Disturbed collagen maturation and basement membrane formation.

including gliomas¹². Metabolic consequences of certain gene mutations, particularly in the genes of IDH-1 and IDH-2 enzymes, received much attention, since the resultant abnormal metabolites were proven to be not mere consequences of the cancer-associated mutations, but also drivers of further oncogenic transformations, hence called “oncometabolites” (see below).

IDH exists in five isotypes. IDH-1 is a NADP+ dependent enzyme expressed in the cytoplasm, endoplasmic reticulum and peroxisomes. Approximately 5-10% of primary GMB and 70-80% of secondary GBM carry somatic IDH-1 mutation affecting codon 132 (R132) within the isocitrate α- and β-carboxylate binding site. This mutation is the most frequent IDH-1 mutation representing approx-

imately 84-90% of all IDH-1 mutations, which is present not only in GBM and lower grade gliomas, but also in hematological malignancies and a few solid tumors^{13, 14}. IDH-2 is another NADP+ dependent enzyme that is localized to the mitochondria, and its most frequent mutations affect codon 140 (R140) and 172 (R172) in various gliomas. Both IDH-1 and IDH-2 mutations abolish the activity of the enzymes. The IDH-3, IDH-4 and IDH-5 isoforms are localized to the mitochondria and are all NAD+ dependent, but less is known about their roles in defining gliomas¹⁵⁻¹⁷.

IDH-1 and IDH-2 play key roles in the metabolism of tumor cells. In the citric acid cycle, pyruvate → citrate → isocitrate → α-keto-glutarate → succinyl-Coenzyme A are sequentially produced from glucose, where IDH-1 / IDH-2 catalyze the conversion of isocitrate to α-keto-glutarate (αKG) by reducing NADP+ to NADPH^{14, 17}. The somatic mutations in IDH-1 / IDH-2 not only diminish the enzymatic conversion of isocitrate to αKG, but also confer a gain of function effect that results in the cytoplasmic production of D-2-OH-glutarate (D2HG) and NADP+ from αKG and the proton donor NADPH (Figure 3)¹⁸. The R132 IDH-1 mutation correlates with an approximately two-fold decrease of NADP+ dependent IDH activity, but does not affect the activity of NAD+ dependent IDH isotypes¹⁷. Very small amounts of D2HG are present in normal cells as the D2HG dehydrogenase (D2HGDH) converts this toxic metabolite to αKG. It is not clear why the IDH-1 / IDH-2 mutants only produce the D2HG but not the L2HG metabolite. Nevertheless, D2HG accumulates in IDH-1 / IDH-2 mutant gliomas, and in such a high amount that it may be detected *in vivo* by magnetic resonance spectroscopy allowing to suspect the presence of IDH mutations even without molecular testing¹⁴.

Several mechanisms concerning the oncogenesis-promoting effects of the somatic IDH-1 / IDH-2 mutations and the D2HG oncometabolite have been investigated (Figure 4).

1. Reduction of the anti-oxidative and detoxifying effects of NADPH (Figure 4): In the presence of IDH-1 / IDH-2 mutations, the redox state of cells is altered. Not only the generation of NADPH is reduced (isocitrate + NADP+ → αKG + NADPH abolished), but NADPH is even consumed as a proton donor to convert αKG + NADPH → D2HG + NADP+ (Figures 3, 4). Consequently, the anti-oxidative and detoxifying protection conferred by NADPH is diminished, which may make tumor cells more susceptible to chemo- and radiation therapy^{14, 17, 19, 20}. However, the decreased levels of NADPH may contribute to an increase in reactive

oxygen species and oxidative damage to macromolecules that, in turn, may cause somatic deletions or copy number alterations (CNA) of mitochondrial DNA (mtDNA)^{12, 21}. In low grade gliomas, mtDNA copy numbers positively correlated with the presence of IDH-1 and TP53 mutations, while correlated negatively with the PTEN mutation status²¹.

2. *Diminished amounts of α KG and increased amounts of D2HG alter proliferation, differentiation and transcriptional profile of IDH-1 / IDH-2 mutant cells (Figure 4)*: D2HG competes for the α KG binding sites and inhibits several α KG-dependent enzymes^{22, 23}. α KG is involved in the oxygen-dependent degradation of the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) α . D2HG inhibits the prolyl-hydroxylase (PHD) enzymes, which regulate the stability and activity of HIF1 α . In normal conditions, PHD (an oxygen-dependent hydroxylase) hydroxylates HIF1 α , thereby creating a recognition site for a ubiquitin-ligase complex (von-Hippel-Lindau protein ubiquitin-ligase complex), which facilitates proteosomal degradation of the ubiquitinated HIF1 α . In hypoxic condition, the oxygen-dependent hydroxylation and ubiquitination of HIF1 α is diminished, HIF1 α stabilized and the HIF1 α -regulated target genes are upregulated (VEGF, GLUT1, PGK1). These genes contribute to increased cell growth, angiogenesis, metastasis and altered metabolic processes. As the R132H IDH-1 mutation leads to decreased α KG and increased HIF1 α levels in the cells, the transcription factor NF B undergoes activation and nuclear translocation, which then induce the expression of several additional genes involved in cell proliferation (e.g. cyclin D1 and E, c-myc) (Figure 4)^{8, 17, 23–26}.

The effect of IDH-1 mutation on cell differentiation has also been demonstrated by the introduction of IDH-1 mutant into immortalized astrocytes. The transfected cells expressed a stem-cell-like phenotype with decreased expression of the astrocyte-specific marker GFAP (glial fibrillary acidic protein) and increased expression of the neuronal marker nestin, suggesting that the IDH mutation influences differentiation of the glial lineage²⁷.

3. *Epigenetic effects of the D2HG oncometabolite by inhibiting members of the α KG-dependent dioxygenases (Figure 4)*: Epigenetic regulation controls gene expression, and involves several mechanisms such as DNA CpG island methylation, histone modification and expression of non-coding RNAs. Some of these mechanisms are also influenced by IDH mutations. Earlier epigenetic studies of glioblastoma focused on the quantitations of DNA CpG island methylation, but more recent ones also evaluated gene-mutation-related epigenetic

changes in the DNA, modifications of histone proteins and expression of non-coding RNAs.

Epigenetic analyses revealed a decrease in 5-methylcytosine (in CpG islands) genome-wide, which varied from a near normal level to 50% of the normal level in GBM. Overall, about 80% of primary GBMs can be characterized by this global CpG hypomethylation pattern. The severity of hypomethylation correlated with the most aggressive proliferative capability of the tumors that also showed striking hypomethylation of the Sat2 (tandem repeat satellite 2) within chromosome 1, 9 and 16, and less dramatic hypomethylation of the D4Z4 at the subtelomeric regions of chromosomes 4 and 10²⁸. GBMs with hypomethylated Sat2 carried copy number alterations (CNAs) in the adjacent pericentromeric region of chromosome 1, suggesting that hypomethylation of repetitive sequences may contribute to CNAs and chromosome breakage.

CpG hypomethylation allows binding of transcription factors to gene promoters and facilitates gene expression, while hypermethylation by blocking binding sites of transcription factors, negatively affects transcriptional activity. Hypermethylation of tumor suppressor genes is a driving force for the development of many cancers. Several new hypermethylated tumor suppressor genes have been described in GBM²⁹. Similarly, control of cell cycle, DNA repair, apoptosis, angiogenesis, invasiveness and drug response are all related to the methylation status of the involved genes in tumors, including GBM^{30, 31}. Transforming growth factor (TGF)- β signaling exerts pro-oncogenic potential, and is associated with growth properties of GBM. This pro-proliferative effect of TGF- β is mediated by the up-regulation of platelet derived growth factor (PDGF)- β , the gene of which is regulated by promoter methylation. Thus, PDGF- β promoter hypermethylation may prevent its transcriptional up-regulation by TGF- β ^{31, 32}.

A recently discovered, important mechanism regulating DNA CpG methylation and histone modification involves IDH-1 / IDH-2 mutations via the oncometabolite, D2HG.

Among the α KG-dependent dioxygenases, the JmjC domain containing histone demethylases and the TET (ten-eleven-translocation) family of 5'-methylcytosine (5mC) DNA hydroxylases have been closely investigated as targets of the mutant-IDH-generated D2HG^{14, 17}. Over 60 α KG-dependent dioxygenases have been described²³, which convert α KG and O₂ to succinate and CO₂, while attach an oxygen atom to the OH-group of the substrate¹⁷.

The TET family of 5'-methylcytosine DNA

hydroxylases converts 5mC to 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) during DNA demethylation³³. Both the IDH-1 mutation and the oncometabolite D2HG inhibit the activity of TET hydroxylases, which likely contribute to a global DNA hypermethylation profile in the glioma CpG-island methylation phenotype (G-CIMP)⁶. Genome-wide methylation analyses revealed that gliomas with IDH-1 mutation had significantly more extensive methylation within the CpG islands than those without IDH-1 mutation⁶, and gliomas with G-CIMP expressed the proneural, IDH-1 R132H mutant molecular subtype⁴. The role of IDH-1 mutant governing the cells' expression profile and G-CIMP profile was confirmed in a mutant IDH-1 transfected low-grade glioma that showed similar expression profile than astrocytomas with IDH-1 mutants³⁴.

Flavahan et al. investigated the insulator dysfunction and oncogene PDGF receptor α (PDGFRA) activation in IDH mutant gliomas and analyzed further as to how the G-CIMP profile, PDGFR upregulation and IDH mutations relate to each other³⁵. The data showed that the G-CIMP profile includes hypermethylation at the cohesion and CCCTC-binding factor (CTCF) binding sites. This hypermethylation blocks the binding of the methylation-sensitive CTCF insulator protein and leads to the loss of insulation between topological domains. The disruption of domain boundaries causes cross-boundary interactions and decrease intradomain interactions, leading to aberrant gene activation. More specifically, the loss of topological domain insulation (due to CTCF binding site hypermethylation) permits a constitutive enhancer to aberrantly interact with the PDGFRA gene from a different topological domain. Demethylating pretreatment of IDH mutant gliomaspheres partially corrects the insulator function and results in down-regulation of PDGFRA. In contrast, CRISPR-mediated elimination of the CTCF motif in IDH wild type gliomaspheres results in upregulation of PDGFRA along with enhanced proliferation³⁵.

Epigenetic modification of histone proteins also influences gene expression. The α KG-dependent histone demethylases are competitively inhibited by D2HG, and exogenous addition of D2HG to a glioma cell culture, increases H3K9 and H3K79 dimethylation. Further, expression of the R132H IDH-1 mutant results in di- or monomethylation of several histone residues. H3K79 dimethylation levels are increased in IDH-1 mutant compared to non-mutant glioma samples³⁶. Transfection of an astrocytic cell line with the IDH-1 mutant also increased the histone methylation signs, although the exact location of the hypermethylation marks varied

according to the passage numbers²⁷. Histone demethylation has been linked to cell differentiation and gliomagenesis²³.

In accordance with the above data, Ma et al. using cancer cell lines established that D2HG inhibits the α -KG-dependent dioxygenases and D2HGDH overexpression reduces D2HG levels and restores the activity of α -KG-dependent dioxygenases¹⁴. Knockout of the IDH-1-R132C mutant allele abolished D2HG and restored α -KG levels. D2HG was associated with genome-wide hypermethylation (of both histone and CpG) and altered gene expression by inhibiting α -KG-dependent histone and DNA demethylases. Further, D2HG did not affect cell proliferation and migration, but promoted anchorage independent growth *in vitro* and tumor growth *in vivo* in xenografted mouse model. Of note, humans with D2HGDH deficiency and accumulation of D2HG, also seem to have increased risk for malignant brain tumors³⁷.

4. Collagen hydroxylation (Figure 4): Among the substrates of prolyl-hydroxylase domain-containing proteins (PHD), collagen prolyl-4-hydroxylases (C-P4H1-3) and procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenases (PLOD1-3), are HIF1 α and collagen proteins, respectively³⁸. In an IDH R132H brain-specific knock-in mouse model, brain hemorrhage with high D2HG levels but no reactive oxygen species were observed. HIF1 α was stabilized as a consequence of inhibited prolyl hydroxylation, and thus the HIF1 α genes were upregulated. However, collagen maturation and basement membrane formation was disturbed by the D2HG mediated inhibition of PLOD1-3 and C-P4H1-3. This effect may contribute to invasiveness and progression of glioma³⁸. Accumulation of the immature collagen in the endoplasmic reticulum (ER) resulted in ER stress response and embryonic lethality of the mutant mice.

Altogether, these observations highlight some key biological consequences of the most common somatic IDH mutations that underlie tumor, most specifically glioblastoma development.

Clinical observations relevant to somatic IDH mutations

As discussed in the Introduction, it has been recognized that the presence of IDH mutations, most frequently the IDH-1 R132H mutation, favorably influence the biological behaviors of both low-grade and high-grade gliomas, including GBM. Patients with this somatic mutation containing gliomas have typically longer overall survival, but

Table 1. Clinical relevance of somatic IDH mutations in GBM. The table summarizes relevance of somatic IDH mutations in glioblastoma survival, low- to high-grade glioma transformation, tumor associated seizure activity, treatment response to chemo- and radiation therapy and as potential targets in novel treatment strategies

Effects of somatic IDH mutations in GBM	References
Patients with IDH mutant glioblastoma have earlier disease onset and longer survival.	4, 6, 7
IDH mutations facilitate transformation of low grade gliomas into high grade gliomas.	37, 38
The oncometabolite D2HG in patients with IDH mutant gliomas confers increased risk for seizures.	39, 40
IDH mutant gliomas are more sensitive to radiotherapy and chemotherapy.	12, 17, 18, 41
Silencing of IDH-1 with shRNA in GBM tumors results in decreased production of NADPH and increased sensitivity to irradiation both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	48
Selective inhibitions of IDH-1 and IDH-2 mutant molecules result in reduction of D2HG and differentiation of tumor cells both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . IDH-1 inhibition prolongs survival in animals with IDH-1-mutant gliomas.	12, 43, 44, 45, 46

younger age of onset^{4, 7, 8}. However, new information has recently arose about IDH mutations as driving factors in tumorigenesis, modifiers of phenotypes and also as potential markers guiding therapy (**Table 1**).

TRANSFORMATION FROM LOW GRADE TO HIGH GRADE GLIOMAS WITH IDH-1 MUTATION

Tumor progression in gliomas involves various molecular mechanisms with alterations in the regulation of multiple genes, and manifests as linear clonal evolution or branched clonal evolution³⁹. Tumor progression as well as the best choice of therapy may be related to the tumor’s molecular landscape. As an average, 33 somatic mutations were detected in the initial tumors, and about half of them were present in the recurrent gliomas. The shared mutations included IDH-1, TP53 and ATRX mutations³⁹. Generally, IDH-1 mutant tumors showed a higher rate of malignant transformation than their wild-type counterparts. A study by *Leu et al.*⁴⁰ revealed that IDH mutations occur early during gliomagenesis, are associated with the MGMT methylated status as well as a better survival, while also showed that the combination of IDH mutation, MGMT methylation and TP53 immunopositivity has a significant risk for malignant transformation when compared to IDH wild type low grade gliomas⁴⁰.

*Park et al.*⁴¹ longitudinally studied three patients with IDH-1 mutant low-grade gliomas transforming into high grade phenotypes. Clonal evolution during malignant transformation, as revealed by comprehensive analyses of genomic dynamics, involved alterations in the regulatory mechanisms of gene expression, and included the spliceosome complex (U2AF2), transcription factors (TCF12) and chromatin remodelers (ARID1A)⁴¹. In addition,

activation of genes involved in the restoration of stemness of cancer cells was revealed as a consequence of transcriptional profile changes⁴¹. These studies presented direct evidence of genomic, epigenomic and transcriptomic changes responsible for malignant transformation in IDH-1 mutant low grade to high grade gliomas, although the analyses had not specifically tested the driving role of the IDH-1 mutation *per se*. However, the observations were validated by analyzing changes in the mutational profiles of IDH-1 mutant low-grade gliomas and glioblastomas in the TCGA database.

IDH-1 MUTATIONS AND EPILEPSY

Epilepsy induction is more common in grade II-III gliomas than in glioblastoma. One possible explanation is that the frequency of IDH-1 mutations is higher in lower grade gliomas than in glioblastomas (see above). IDH-1-mutant cells produce D2HG which is released to the microenvironment of the producer cells. D2HG shows high degree of structural similarity to the most common excitatory neurotransmitter glutamate, and thus pushes the balance between inhibition and excitation towards the latter via binding to the NMDA receptor, known to be involved in seizure manifestation⁴².

*Yang et al.*⁴³ examined the correlation between IDH-1 mutation and preoperative glioma-related epilepsy. The authors analyzed a series of 170 glioma samples for IDH-1 mutation with IHC and DNA sequencing. The samples consisted of 37.6% grade II, 34.1% grade III and 28.3% grade IV gliomas. Among the grade II and grade III gliomas IDH-1 mutation showed significant association with preoperative seizures, while no significant relationship could be found in case of glioblastomas⁴³.

In another study, IDH-1 mutation status, preoperative seizure history, WHO grade and 1p/19q codeletion were determined in a total of 712 grade II-IV gliomas from 3 separate institutions⁴². Preoperative seizures were observed in 18-34% of the IDH-1-wild type patients while in 59-74% of IDH-1-mutant patients. Multivariable analysis revealed that the IDH-1-mutational status was independently correlated with preoperative seizures. In the complementary *in vitro* studies, rat cortical neurons were grown and their electric activity was measured before and after manipulation with exogenous D2HG. D2HG increased the neuron firing rate 4- to 6-fold, while administration of an NMDA antagonist completely blocked this effect⁴².

IDH-1 MUTATION, DNA REPAIR, PROGNOSIS AND TREATMENT RESPONSE

Lu et al.⁴⁴ recently presented that the metabolic reprogramming and compromised oxidative metabolism in IDH-1 mutant glioma cells lead to decreased NAD⁺ production. Since NAD⁺ is an essential molecule for the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) - mediated single-strand DNA break repair, the decreased NAD⁺ production reduces the effectiveness of PARP-dependent DNA repair. Consequently, IDH1-mutated glioma cells are sensitized to temozolomide treatment⁴⁴. As PARP1 may be itself a treatment target in cancer, its characterization has become the focus of some studies also in GBM. Murnyak et al.⁴⁵ showed that PARP1 gain and mRNA expression are associated with high grade gliomas, particularly with the proneural and classical GBM subtypes⁴⁵. Increased PARP1 expression showed inverse correlation with survival in the classical GBM subgroup, and also associated with ATRX and TP53 mutations as well as with ATRX loss and p53 overexpression⁴⁵. Thus, PARP1 expression level may facilitate to distinguish GBM subtypes and serve as prognostic as well as therapeutic indicator.

INHIBITORS OF IDH MUTANTS IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA

Since mutant IDH enzymes are only found in tumor cells, they may represent ideal drug targets. Several IDH-1 and IDH-2 inhibitors have been tested since their conceptual and experimental introduction⁴⁶.

Rohle et al.⁴⁷ used a selective IDH-1 R132H inhibitor, AGI-5198, for blocking R2HG production in fully transformed cells with endogenous IDH-1 mutations. They accomplished a near-com-

plete R2HG inhibition that resulted in demethylation of histone H3K9me3 and expression of genes associated with glial cell differentiation⁴⁷.

Wang et al.⁴⁸ developed the molecule AGI-6780 that selectively inhibits the IDH-2 R140Q mutant enzyme in tumor cells. Treatment of TF-1 erythroleukemia and primary human acute myelogenous leukemia cells with AGI-6780 induced cell differentiation *in vitro*⁴⁸.

Pusch et al.⁴⁹ transplanted intracerebrally human astrocytoma tumors carrying various IDH-1R132 mutations into mice, then orally treated the recipients with a pan-IDH-1 inhibitor molecule (BAY 1436032), developed in their lab. In two independent experiments, BAY 1436032 significantly prolonged survival of mice. Further, BAY 1436032 reduced 2-HG levels in cells expressing IDH-1-R132H, -R132C, -R132G, -R132S or -R132L mutations, but not in cells with wild-type IDH-1. BAY 1436032 was well tolerated in all *in vivo* studies. Like other IDH-1 inhibitors, BAY 1436032 also induced differentiation of glioma cells *in vitro*⁴⁹.

For blocking activity of mutant IDH enzymes, a number of molecules are currently being investigated (e.g., NCT02073994; NCT02273739; NCT02381886) and a second generation IDH blocker, NCT02481154 is going to be tested in a Phase I. study in 2018⁵⁰.

Nevertheless, it is important to add that 2-HG depletion via mutant IDH-1 inhibition did not uniformly inhibit the growth of IDH-1 mutant solid tumors. To identify other metabolic targets, Tateishi et al. profiled metabolites in IDH-1 mutant cancer cells after IDH-1 inhibition, and found that NAD⁺ depletion resulted in tumor cytotoxicity⁵¹.

IDH-1 SILENCING

Because of the central role of IDH-1 in the synthesis of deoxynucleotides and antioxidants (i.e. NADPH) as well as in the regulation of stress-survival responses (i.e. radiation-induced DNA damage), Wahl et al.⁵¹ have undertaken testing the effect of IDH-1 silencing on tumor cells (with wild-type IDH-1). In these studies, the authors compared the transcript levels of NADPH-producing enzymes in normal brain tissue with GBM tumors and found that IDH-1 was the most upregulated NADPH-producing enzyme in GBM. In GBM cell lines, IDH-1 was further upregulated following irradiation. In cell lines previously resistant to radiation, IDH-1 knockdown significantly sensitized the GBM cells to radiation. In

parallel, intracellular NADPH levels dropped by 50%. The levels of deoxynucleotides that require IDH-1-generated NADPH for their synthesis also dropped. These results were reproduced *in vivo*, when combined knockdown of IDH-1 and radiation therapy were tested. The *in vivo* studies were conducted in a murine xenograft model using U87 tumor cell line that was transfected with a doxycycline-inducible shRNA (short hairpin RNA) containing construct. Upon doxycycline treatment, shRNA in this construct was upregulated and exerted IDH-1 gene silencing via RNA interference (blocking messenger RNA expression) in the tumor cells. When tumors reached 60-80 mm³ in volume, animals were randomized into four treatment groups: (a) radiation alone, (b) doxycycline alone, (c) untreated, (d) combined radiation and doxycycline. Radiation alone and doxycycline alone significantly slowed the tumor growth compared to untreated tumors, and combined radiation-doxycycline therapy (inducing IDH-1 silencing) significantly slowed tumor growth compared to radiation alone or doxycycline alone groups⁵². Altogether, IDH-1 silencing significantly increased therapeutic responses to radiotherapy.

Summary and conclusions

The significance of IDH-1 and IDH-2 somatic mutations in defining the biology and phenotype of glioblastoma has recently been recognized, and consequently these biomarkers have been incorporated into the routine histopathological evaluation of these tumors and lower grade gliomas. Basic science studies greatly improved our understanding as to how these mutations alter epigenomic, transcriptomic, biochemical and biological activities of affected cells. IDH-1 / IDH-2 mutations and the affected pathways may also be amenable to new therapeutic approaches that are already under development. Our survey of the literature has highlighted where basic and clinical sciences currently stand regarding IDH mutations in glioblastoma studies. This is, however, a very dynamic field, and an exponential accumulation of new information may be expected in the coming years.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors have been supported by the University of Pecs, School of Graduate Studies and the Markusovszky University Teaching Hospital.

REFERENCES

1. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
2. Griguer CE, Oliva CR. Bioenergetics pathways and therapeutic resistance in gliomas: emerging role of mitochondria. *Curr Pharm Des* 2011;17(23):2421-7.
3. The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455:1061-8. <https://doi.org/10.1038/nature07385>
4. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17(1):98-110.
5. Wang Q, Hu B, Hu X, Kim H, Squatrito M, Scarpace L, deCarvalho AC, et al. Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. *Cancer Cell* 2017;32(1):42-56.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.003>.
6. Noshmeh H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010;17(5):510-22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.017>
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
8. Nagy A, Garzuly F, Padányi G, Szűcs I, Feldmann Á, Murnyák B, et al. Molecular Subgroups of Glioblastoma-An Assessment by Immunohistochemical Markers. *Pathol Oncol Res* 2017 Sep 26. <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0311-6>. [Epub ahead of print]
9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18(6):e315-e329. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8)
10. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>.
11. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123(3191):309-14.
12. Nagy A, Eder K, Selak MA, Kalman B. Mitochondrial energy metabolism and apoptosis regulation in glioblastoma. *Brain Res* 2015;1595:127-42. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.062>. Epub 2014 Nov 4. Review.

13. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361(11):1058-66.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903840>
14. Ma S, Jiang B, Deng W, Gu ZK, Wu FZ, Li T, et al. D-2-hydroxyglutarate is essential for maintaining oncogenic property of mutant IDH-containing cancer cells but dispensable for cell growth. *Oncotarget* 2015;6(11):8606-20.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.3330>
15. Ying W. NAD⁺/NADH and NADP⁺/NADPH in cellular functions and cell death: regulation and biological consequences. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(2):179-206.
<https://doi.org/10.1089/ars.2007.1672>
16. Yang F, Zhang S, Zhou YJ, Zhu Z, Lin X, Zhao ZK. Characterization of the mitochondrial NAD⁺-dependent isocitrate dehydrogenase of the oleaginous yeast *Rhodospiridium toruloides*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;94(4):1095-105.
<https://doi.org/10.1007/s00253-011-3820-3>
17. Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, Jonker A, Rijkeboer D, Bosch KS, et al. The prognostic IDH1R132 mutation is associated with reduced NADP⁺-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2010;119(4):487-94.
<https://doi.org/10.1007/s00401-010-0645-6>
18. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers E, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2010 Jun 17;465(7300):966.
<https://doi.org/10.1038/nature09132>
19. Koehler A, Van Noorden CJF. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and the higher incidence of pollution-induced liver cancer in female flounder. *Environ Toxicol Chem* 2003;22:2703-10.
<https://doi.org/10.1897/02-364>
20. Reitman ZJ, Duncan CG, Poteet E, Winters A, Yan LJ, Gooden D, et al. Cancer-associated isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) R132H mutation and d-2-hydroxyglutarate stimulate glutamine metabolism under hypoxia. *J Biol Chem* 2014;289(34):23318-28.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.575183>
21. Reznik E, Miller ML, enbabao lu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo S, et al. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife* 2016;5. pii: e10769.
<https://doi.org/10.7554/eLife.10769>
22. Chowdhury K, Yeoh KK, Tian YM, Hillringhaus L, Bagg EA, Rose NR, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases. *EMBO Rep* 2011;12(5):463-9.
<https://doi.org/10.1038/embor.2011.43>
23. Ohba S, Hirose Y. Current and Future Drug Treatments for Glioblastomas. *Curr Med Chem* 2016;23(38):4309-16.
<https://doi.org/10.2174/0929867323666161014132907>
24. Wang XW, Ciccarino P, Rossetto M, Boisselier B, Marie Y, Desestret V, et al. IDH mutations: genotype-phenotype correlation and prognostic impact. *Biomed Res Int* 2014;2014:540236.
<https://doi.org/10.1126/science.1234769>
25. Thompson CB. Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *N Engl J Med* 2009;360(8):813-5.
<https://doi.org/10.1056/NEJMe0810213>
26. Kaelin WG. Cancer and altered metabolism: potential importance of hypoxia-inducible factor and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;76:335-45.
<https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010975>
27. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012;483(7390):474-8.
<https://doi.org/10.1038/nature10860>
28. Cadieux B, Ching TT, VandenBerg SR, Costello JF. Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methyl-ene-tetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. *Cancer Res* 2006;66(17):8469-76.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1547>
29. Götz S, Wolter M, Reifenberger G, Müller O, Sievers S. Frequent promoter hypermethylation of Wnt pathway inhibitor genes in malignant astrocytic gliomas. *Int J Cancer* 2010;126(11):2584-93.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24981>
30. Carén H, Pollard SM, Beck S. The good, the bad and the ugly: epigenetic mechanisms in glioblastoma. *Mol Aspects Med* 2013;34(4):849-62.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.007>
31. Liu Y, Wang F, Liu Y, Yao Y, Lv X, Dong B, et al. RNF135, RING finger protein, promotes the proliferation of human glioblastoma cells in vivo and in vitro via the ERK pathway. *Sci Rep* 2016;6:20642.
<https://doi.org/10.1038/srep20642>
32. Bruna A, Darken RS, Rojo F, Ocaña A, Peñuelas S, Arias A, et al. High TGFβ-S made activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene. *Cancer Cell* 2007;11(2):147-60.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.023>
33. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009;324(5929):930-5.
<https://doi.org/10.1126/science.1170116>
34. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012;483(7390):479-83.
<https://doi.org/10.1038/nature10866>
35. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 2016;529(7584):110-4.
<https://doi.org/10.1038/nature16490>
36. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Xiao MT, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*. 2011;19(1):17-30.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.12.014>
37. Aghili M, Zahedi F, Rafiee E. Hydroxyglutaric aciduria and malignant brain tumor: a case report and literature review. *J Neurooncol* 2009;91(2):233-6.
<https://doi.org/10.1007/s11060-008-9706-2>
38. Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, Elia AJ, Harris IS, Chio II, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 perturbs collagen maturation and basement membrane function. *Genes Dev*. 2012 Sep 15;26(18):2038-49.
<https://doi.org/10.1101/gad.198200.112>. Epub 2012 Aug 27.
39. Johnson BE, Mazar T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 2014;343(6167):189-93.
<https://doi.org/10.1126/science.1239947>
40. Leu S, von Felten S, Frank S, Boulay JL, Mariani L. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma. *J Neurooncol* 2016 Apr;127(2):363-72.

- <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2048-y>. Epub 2016 Jan 16.
41. Park CK, Park I, Lee S, Sun CH, Koh Y, Park SH, *et al*. Genomic dynamics associated with malignant transformation in IDH1 mutated gliomas. *Oncotarget* 2015;6(41):43653-66. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6189>
 42. Chen H, Judkins J, Thomas C, Wu M, Khoury L, Benjamin CG, *et al*. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* 2017;88(19):1805-1813. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003911>
 43. Yang Y, Mao Q, Wang X, Liu Y, Mao Y, Zhou Q, *et al*. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J Clin Neurosci* 2016;31:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.030>
 44. Lu Y, Kwintkiewicz J, Liu Y, Tech K, Frady LN, Su YT, *et al*. Chemosensitivity of IDH1-Mutated Gliomas Due to an Impairment in PARP1-Mediated DNA Repair. *Cancer Res* 2017;77(7):1709-18. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2773>
 45. Murnyák B, Kouhsari MC, Hershkovitch R, Kálmán B, Marko-Varga G, Klekner Á, *et al*. PARP1 expression and its correlation with survival is tumour molecular subtype dependent in glioblastoma. *Oncotarget* 2017;8(28):46348-62. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18013>
 46. Pirozzi CJ, Reitman ZJ, Yan H. Releasing the block: setting differentiation free with mutant IDH inhibitors. *Cancer Cell* 2013;23(5):570-2. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.024>
 47. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, *et al*. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science* 2013;340(6132):626-30. <https://doi.org/10.1126/science.1236062>
 48. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, Penard-Lacronique V, Schalm S, Hansen E, *et al*. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science* 2013;340(6132):622-6. <https://doi.org/10.1126/science.1234769>
 49. Pusch S, Krausert S, Fischer V, Balss J, Ott M, Schrimpf D, *et al*. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. *Acta Neuropathol* 2017;133(4):629-44. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1677-y>
 50. Miller JJ, Curry WT, Cahill DP, Dietrich J. Perspectives on investigational drugs and immunotherapies for glioblastoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25(9):1007-9. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1213242>
 51. Tateishi K, Wakimoto H, Iafrate AJ, Tanaka S, Loebel F, *et al*. Extreme Vulnerability of IDH1 Mutant Cancers to NAD⁺ Depletion. *Cancer Cell* 2015;28(6):773-84. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.11.006>
 52. Wahl DR, Dresser J, Wilder-Romans K, Parsels JD, Zhao SG, Davis M, *et al*. Glioblastoma Therapy Can Be Augmented by Targeting IDH1-Mediated NADPH Biosynthesis. *Cancer Res* 2017;77(4):960-70. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2008>

AZ ÚJ ANTIEPILEPTIKUMOK ALKALMAZÁSÁNAK SZEMPONTJAI FELNŐTTKORI EPILEPSZIÁKBAN

NIKL János

Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Neurológiai Osztály, Zalaegerszeg



Hungarian <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0249> www.elitmed.hu

STRATEGIES OF USING THE NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS FOR EPILEPSY IN ADULTS

Nikl J, MD

Ideggyogy Sz 2018;71(7–8):249–258.

Az új antiepileptikumok nem változtatták meg az epilepsziák gyógyszeres kezelésének alapelveit, de több választási lehetőséget biztosítanak mind a fokális, mind a generalizált formákörökben. Nem szükségszerűen hatékonyabbak a hagyományos szerekénél, de kedvezőbbek farmakokinetikai tulajdonságaik, kevesebb az interakciójuk, jobb a mellékhatásspektrumuk a terápia kezdetén és a krónikus fázisban is. Magzatkárosító hatásuk általában alacsonyabb a standard antiepileptikumokénál, bár a régi szerek közül terhességben a carbamazepin használható, az újak közül például a zonisamid kerülendő.

A fenti jellemzők miatt jól használhatók antiepileptikus biterápiában, de monoterápiában is. A nemzetközi és a hazai ajánlások alapján a lamotrigin és a levetiracetam elsőként választható szer. Jobb tolerálhatóságukkal javítják a betegek együttműködését, az adott terápiához való kötődésüket. A kis teratogenitás miatt különösen alkalmasak fogamzásképes nők kezelésére. Speciális betegcsoportokban szintén eredményesen alkalmazhatók, így post-stroke, poszttraumás, agydaganatokat kísérő, valamint időskori epilepsziákban. Többnyire előnyök azok betegeiben, akiknél pszichiátriai, valamint kognitív károsítottságra utaló tünetek észlelhetők, illetve azok kockázata magas.

The new antiepileptic drugs have not changed the basic pharmacological treatment principles of epilepsy, but they have given greater choice in focal and in generalized epilepsies as well. The new drugs are not necessarily more effective than traditional drugs, but they have favourable pharmacokinetic characteristics, fewer interactions and better adverse effect profile in the acute and chronic phase of the treatment. They generally show a lower teratogenicity risk than the standard antiepileptics, although carbamazepine, one of the standard drugs can be used and zonisamide, a new one must be avoided in pregnancy. Due to characteristics mentioned above they are not only effective as add-on therapy, but in monotherapy as well. On the basis of the international and national recommendation lamotrigine and levetiracetam belong to the first line antiepileptics. The favourable tolerability of the new antiepileptics may improve the patient's compliance and adherence to the given treatment. The low teratogenicity makes them especially suitable for the treatment of women of childbearing age. The new antiepileptic drugs can successfully be used for the treatment of special patients' groups as for the post stroke, posttraumatic epilepsies, for the epilepsies accompanied with brain tumours as well as for epilepsies in the elderly. The new drugs are advantageous for the treatment of such patients who have psychiatric symptoms or signs of cognitive decline and high risk of these symptoms respectively.

Kulcsszavak: antiepileptikumok, akut, krónikus mellékhatások, interakció, mono-, hozzáadott terápia, speciális betegcsoportok

Keywords: antiepileptic drugs, acute and chronic adverse events, interaction, mono- and add-on therapy, special patients' groups

Levelezési cím (correspondence): Dr. NIKL János, Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Neurológiai Osztály; 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1. E-mail: niklj7@t-online.hu <https://orcid.org/0000-0002-5875-5655>

Érkezett: 2018. április 16. Elfogadva: 2018. május 2.

Az epilepszia felnőttkorban a stroke után a második leggyakoribb sürgősségi ellátást, kórházi kezelést igénylő neurológiai kórkép, a leginkább gondozást igénylő neurológiai betegség. Az aktív epilepszia pontprevalenciája 0,4–1% közé tehető, felnőttkorban a prevalencia 0,5%-os. Ez azt jelenti, hogy Magyarországon 50 000 beteggel számolhatunk¹.

Az epilepszia terápiája túlnyomórészt farmakoterápiát jelent a hazánkban is emelkedő nem gyógyszeres beavatkozások, műtétek ellenére is. Az epilepsziás betegek körülbelül 70–75%-a gyógyszeres terápiával tartós remisszióban van, de 25–30%-uk elégtelenül kontrollált, illetve terápiarezisztensnek tekinthető. Így van ez annak ellenére, hogy az intenzív fejlesztéseknek köszönhetően a 80-as évek óta a választási lehetőségek az úgynevezett új antiepileptikumokkal (AE) jelentősen bővültek.

A terápia elsődleges célja a rohammentesség hosszú távú biztosítása. Kétségtelenül ez határozza meg legnagyobb súllyal az életminőséget. Ugyanakkor a roham, s maga a terápia is komplex módon befolyásolja az életminőség egyes elemeit, nem hagyatkozhatunk csak a rohamkontrollra. Az epilepsziák átfogó terápiájának célja a teljes rohammentesség elérése az optimális kognitív funkciók, az emocionális, a fizikai, s az általános jólét biztosítása mellett. A terápiának személyre szabottnak kell lennie, ami nemcsak a hatékonyságot, tolerabilitást jelenti, de magába foglalja a beteg életkorát, nemét, szociális körülményeit, fogamzóképeségét, etnicitását, testi-intellektuális adottságait az adherenciához, a társbetegségeket, és a gyógyszerköltséget is^{2–4}.

Amennyiben kimondható, hogy biztosan epilepsziás rohamról van szó, a legfontosabb kérdés, hogy mikor indítsuk a terápiát. A minden életkorra vonatkozó vizsgálat szerint az első roham után rögtön bevezetett terápia nem javítja a hosszú távú remissziós arányt^{5, 6}. Mindazonáltal az első rohamot követő terápia indítását támogatja, ha a háttérben az agy strukturális károsíthatósága igazolható (stroke, daganat, primer degeneratív dementia stb.), vagy megelőzően biológiai krízisszituációban akut szimptomás roham zajlott, illetve amennyiben az EEG-n epileptiform potenciálok regisztrálhatók^{7, 8}.

Az első fontos lépés az AE kiválasztásában a rohamtípus és lehetőség szerint az epilepsziás szindróma meghatározása. Ez fontos azért is, mert több AE-nak generalizált epilepsziában prokonvulzív hatása lehet⁹. Alapvető a fokális és a szekunder generalizált roham, valamint a primer generalizált roham elkülönítése. A fokális rohamok többnyire szimptomás hátterűek, a primer generalizált rohamok idiopathiás epilepsziákban jelentkeznek. Az

epilepsziás szindrómák nemcsak a gyógyszerválasztást érintik, de prognosztikailag is fontosak, hisz az idiopathiás epilepsziák általában jobban urálhatók.

Az első antiepileptikus kezelés monoterápiát jelent. Jól megválasztott első AE-val a fokális és a szekunder generalizált epilepsziák 60%-a, míg a primer generalizált epilepsziák 75–95%-a kielégítően kontrollálható. Az első kezelésre nem reagálók 13%-a lesz rohammentes másik monoterápiára, és csak 3%-uk az ezeket követő biterápiára^{4, 10}. Prospektív tanulmány ugyan nem áll rendelkezésre, de úgy tűnik, hogy a biterápiák csak mérsékelt anti-convulzív potenciálnövekedést eredményeznek a monoterápiákhoz képest. Izgalmas elméleti kérdés, hogy a terápiarezisztencia per se már a kezdetekkor jelen van-e, vagy az epilepsziás mechanizmus eszkalációja eredményezi.

A racionális politerápia koncepciója az, hogy különböző hatásmechanizmusú antikonvulzívumokat kell kombinálni. Ugyanakkor a különböző AE-k lehetséges szinergisztikus hatásával kapcsolatos tudásunk meglehetősen korlátozott^{11, 12}. A farmakológiai ismereteket nem mindig egyszerű átültetni a klinikai gyakorlatba, több AE hatásmechanizmusa nem ismert pontosan, illetve több támadáspontjuk van. Könnyebb a klinikai döntést arra alapozni, hogy a két AE interakcióba lép-e egymással, illetve hogy milyen az interakció. Ugyanakkor a két szempont találkozhat. Így például a carbamazepin (CBZ), ami kifejezett májenziminduktor, a Na-csatornára hat, racionálisan kombinálható a vesén át kiválasztódó, más hatásmechanizmusú levetiracetammal (LEV) fokális epilepsziákban. A topiramat (TPM) enyhe enziminduktor, ezért középső pozíciót foglal el².

A továbbiakban az új antiepileptikumok használatosságát tekintjük át monoterápiában, racionális biterápiában. Számos előnyük van sajátos, a terápiás döntésekben fokozott körültekintést igénylő betegcsoportokban, így fogamzóképes epilepsziás nők kezelésében, cerebrovascularis kórképeket, traumás agysérüléseket követő, agydaganatokat kísérő epilepsziákban, valamint az időskori betegekben.

Monoterápia

Előjáróban leszögezendő, hogy az új AE-k nem rendelkeznek nagyobb antikonvulzív effektussal, mint a standard molekulák, de tolerálhatóságuk, farmakokinetikai jellemzőik, akut, illetve hosszú távú mellékhatásspektrumuk, gyógyszer-interakciós tulajdonságaik kedvezőbbek^{4, 5}.

Az antikonvulzív terápiát az általános szakmai

elvek szerint a második nem provokált roham után ajánlott elkezdni, ugyanakkor ez nem kőbe véssett szabály, bizonyos kockázatok megléte mellett a terápia az első roham után is megindítható.

Felnőttkorban a terápia kezdetekor az AE kiválasztásához meghatározó a rohamforma vagy az epilepsziás szindróma, figyelembe véve az életkort, foglalkozást, a társuló betegségeket, nőknél a fogamzóképeséget.

Az epilepsziák ellátásáról szóló hazai szakmai irányelv útmutatása szerint fokális epilepsziában elsőként választható szer a CBZ, az újak közül a lamotrigin (LTG), a LEV, generalizált epilepsziában a valproat (VPA) és a LEV. Amennyiben ezekkel a szerekekkel nincs kielégítő rohamkontroll, vagy a mellékhatások nem tolerálhatók, úgy választható a zonisamid (ZNS), az oxcarbazepin (OXC), illetve a gabapentin (GBP). Több új AE választható speciális helyzetekben és ritka epilepsziászindrómákban, így West-szindrómában a vigabatrin (VGB), Dravet-szindrómában a stiripentol (STIR), Lennox–Gastaut-szindrómában a rufinamid (RFM), LTG, LEV, TPM¹³.

Kiemelendő, hogy az LTG, a LEV és a TPM széles spektrumú antiepileptikum, hasonlóan a felbamathoz (FBM), bár ennek használata hematológiai mellékhatása (aplasztikus anaémia), hepatotoxicitása miatt korlátozott. Az **1. táblázat** a fokális-generalizált tengely mentén mutatja be a javallatokat. Különösen a terápia beállításának kezdetén kell szorosan monitorozni az esetleges rohamaggraváló hatást.

Számos új AE (LTG, LEV, OCBZ, TPM, GBP) hasonló hatékonyságú, mint a standard vegyületek, többnyire, mint a CBZ, de az összehasonlító (head to head) vizsgálatok egymással szemben is hasonló effektivitást jeleztek¹⁰. A SANAD vizsgálat azt mutatta, hogy az LTG fokális epilepsziában megegyező hatékonyságú a CBZ-vel, de jobban tolerálható, hasonlóan az OXC-vel, ugyanakkor a GBP effektivitásban a CBZ alatt marad¹⁴.

Két első vonalbeli új AE az LTG és a LEV. Nem provokált rohamban hatékonyságuk megegyezik a standard vegyületekével (például CBZ, VPA). Az összehasonlító vizsgálatokban, ahol a LEV-et gyorsabban titrálták, mint az LTG-t, nem volt szignifikáns hatékonysági, tolerabilitási különbség közöttük, sem fokális, sem generalizált epilepsziákban, azonban a LEV-karon több volt a mellékhatás^{15, 16}. Újonnan indult fokális, időskori epilepsziában az LTG és a LEV között lassú titrálás mellett nem volt érdemi különbség¹⁷. Mindazonáltal a LEV és főként a GBP előnye, hogy többnyire gyorsan titrálható, ami hospitalizációkor költséghatékony, valamint javítja a betegek együttműködését is. Az antiepilep-

tikus terápia beállításakor egyéb szempontokat is mérlegelnünk kell, amihez segítséget nyújt a **2. táblázat**.

Kombinált antiepileptikus terápiák

Kombinált antiepileptikus terápiát akkor alkalmazunk, ha egy, de inkább két monoterápia nem biztosít jó rohamkontrollt. Gondosan meg kell vizsgálni, hogy van-e műtéti indikáció, kimondható-e a terápiaerezisztencia. Ha csak farmakoterápiára van lehetőség, többnyire kompromisszumot kell kötnünk úgy, hogy az AE-k hatékonyságát maximalizálni, a mellékhatásokat minimalizálni kell. A racionális biterápia kialakításához segítséget nyújt az AE-k hatásmechanizmusát bemutató **3. táblázat**.

A biterápiára beállított betegeknél figyelembe kell venni a gyógyszer-interakciók lehetőségét, különösen enziminduktoroknál (PHT, CBZ, PRM, PB), illetve enzimgátlóknál (VPA). Az új AE-knek kevesebb az interakciójuk, kedvezőbb a mellékhatásspektrumuk, sajátos támadáspontjuk révén jó hozzáadott szerekek lehetnek. A TPM mérsékelt enziminduktor, nincs releváns interakciója.

A racionális biterápia (ennél többes kombinációnak nincs javallata) alapelve, hogy különböző hatásmechanizmusú AE-ket kombináljunk. A leg hatékonyabb az egyes támadáspontú – például Nacsatorna – és a többszörös hatásmechanizmusú szerek együttes alkalmazása^{18, 19}. Előnyös kombinációnak tűnik parciális epilepsziában a CBZ + CLB, a CBZ + LEV, idiopathiás generalizált epilepsziában a VPA + LTG, a VPA + LEV, valamint az LTG + LEV kombináció¹³.

Mintegy két éve van piacon a második generációs SV2A ligand, a brivaracetam. Egyelőre nincs kellő mennyiségű adat arról, hogy rendelkezik-e számottevő előnnyel a hatékonyság, tolerálhatóság, biztonság területein a LEV-hoz képest. Hatékonyságban nem haladja meg a LEV-et. Nyitott vizsgálatban, ahol magatartászavar miatt váltottak LEV-ről brivaracetamra a betegek életminőség javult, miközben a rohamkontroll nem változott²⁰.

Az új AE-k tolerálhatósága jobb, mint a hagyományos szereké, azonban nem mentesek a mellékhatásoktól. Ezek közül néhány kiemelő: A rash mint idioszinkráziás akut reakció általában AE-kezelés mellett 2,8%-ban jelentkezik, az LTG-vel kezelt betegekben (úgy tűnik, dózisfüggően) 4,8%-ban, ami alacsonyabb a standard AE-k mellett észleltnél. LTG, OXC terápia mellett ritkán Stevens–Johnson-szindróma, illetve toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma) léphet fel. Az OXC hyponatraemiát okozhat. A FBM aplasztikus anae-

1. táblázat. Az új antiepileptikumok indikációi különböző rohamtípusokban

Antiepileptikum	Fokális	Primer GTR	Absence	Generalizált Myoclonus	Lennox– Gastaut- szindróma	Spasmus	Dravet-szindróma	Rohamaggraváció
Lamotrigin	+	+	+	+	+	+		myoclonus, L-G szindróma,
Topiramát	+	+	+	+	+	+		
Levetiracetám								
Brivaracetám	+	+	+	+	+	+	+	
Zonisamid	+	+			+	+		absence, myoclonus, L-G szindróma, Dravet-szindróma
Rufinamid	+				+	+		
Vigabatrin	+				+	+		
Perampanel	+	+						absence, myoclonus, L-G szindróma
Gabapentin								
Pregabalin	+							absence, myoclonus, L-G szindróma
Lacosamid	+							absence, myoclonus, L-G szindróma
Ox-, eslicarbazepin	+							absence, myoclonus, L-G szindróma
Stiripentol							+	absence
Tiagabin								
Felbamát	+							

GTR: generalizált tónusos-clonusos roham, BCTE: benignus centrottemporalis epilepszia, L-G szindróma: Lennox–Gastaut-szindróma

miát eredményezhet. Az új AE-k alkalmazásának krónikus fázisában kevesebb a mellékhatás, a TPM, a PER, a LEV magatartás- és kogníciós zavart, agressziót okozhat²¹, valamint depressziót idézhet elő. TPM, ZNS terápiakor szem előtt kell tartani a vesekő kialakulásának veszélyét. Az új AE-k egy része vesén keresztül választódik ki, így a vese-funkció beszűkülésekor figyelni kell az esetleges toxikus tünetekre²².

Az új antiepileptikumok döntő többsége fokális epilepszia kezelésére lett kifejlesztve. Fontos kérdés, hogy mennyire használhatók primer generalizált formakörökben.

Az új antiepileptikumok primer generalizált epilepsziákban

Az új AE-k idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) kezelésében betöltött szerepével kapcsolatos evidenciák behatároltak. A különböző típusú vizsgálatok azt mutatják, hogy az LTG, a TPM, a FBM, valamint a LEV hatékony, különösen a primer tónusos-clonusos rohamokban (GTKR))²³. Efektivitásuk az absence vagy juvenilis myoclonusos epilepsziában (JME) vita tárgya. A VPA antikonvulzív potenciálja meghaladja az új szereket. Az LTG használata JME esetén ellentmondásos, mivel myoclonust tud provokálni²⁴.

Mindazonáltal, amennyiben a VPA sikertelen, illetve kontraindikált, az új AE-k terápiás alternatívát

2. táblázat. Az új antiepileptikumok indikációjának egyéb szempontjai

Kórkép, előzmény	Ajánlható antiepileptikumok
rash, allergia	levetiracetam, gabapentin, topiramát
fogamzáskorú nők	lamotrigin, levetiracetam
obesitas	topiramát, lamotrigin, levetiracetam, zonisamid
idősek	lamotrigin, levetiracetam, gabapentin
depresszió	lamotrigin, oxcarbazepin
kognitív hanyatlás	lamotrigin, gabapentin
migrén	topiramát, lamotrigin
neuropathia	pregabalin, gabapentin, lamotrigin
hyperlipidaemia	nem enziminduktor antiepileptikum
komedikáció	nem enziminduktor antiepileptikum

vát jelentenek. A legerősebb klinikai evidenciák az LTG esetében vannak. A TPM széles spektrumú AE, mégis viszonylag kevés adat van arra vonatkozóan, hogy generalizált tónusos-clonusos rohamban effektív-e; nehezen kezelhető gyermekkori generalizált epilepsziás szindrómában hatékony lehet, ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy ezen életkorban kognitív zavart, tanulási nehézséget okozhat²⁵. A LEV szintén széles spektrumú AE, effektivitását IGE-ban kisebb betegszámú vizsgálatok támogatják²⁶. A LEV generalizált epilepsziában hozzáadott terápiaként, de monoterápiában is kezelési opció. Különösen támogatja ezt gyors titrálhatósága és kedvező mellékhatásprofilja.

3. táblázat. A standard és az új antiepileptikumok hatásmechanizmusa

Antiepileptikum	Fő támadáspont	Egyéb támadáspont
fenitoin, carbamazepin, oxcarbazepin, eslicarbazepin, rufinamid	Na-csatorna (gyors inaktiváció)	
lacosamid	Na-csatorna (lassú inaktiváció)	
ethosuximid	T-Ca ²⁺ csatorna	
sulthiam	karboanhidráz-enzimgátlás (?)	
perampanel	AMPA-receptor-antagonista	
fenobarbital, primidon, stiripentol	Cl-csatorna	Na- és K-csatorna
clonazepam, clobazam, vigabatrin	GABA-erg transzmisszió	Na-csatorna
valproat	GABA-erg transzmisszió	
lamotrigin	Na-csatorna	N, P típusú Ca-csatorna GABA-erg transzmisszió
gabapentin, pregabalin	P/Q-Ca-csatorna, $\alpha_2\delta$ alegység	GABA-erg transzmisszió
levetiracetam, brivaracetam	SV2A protein	T típusú Ca-csatorna, AMPA-receptor
topiramát	Na-csatorna, non-NMDA-glutamát receptor	T típusú Ca-csatorna, GABA-erg transzmisszió, AMPA-receptor, non-NMDA glu-receptor
zonisamid	Na-csatorna	T típusú Ca-csatorna, karboanhidráz-gátlás, NMDA-receptor
felbamát	glutamáthatás gátlása	Cl-csatorna, NMDA-receptor

Az új AE-k a fogamzóképes epilepsziás nők kezelésében

A fogamzóképes epilepsziás nőket különösen fontos monoterápiával, a legalacsonyabb dózisu AE-val kezelni, mivel teratogén, valamint a magzat fejlődését negatívan befolyásoló hatásuk dózisfüggő. Az AE kiválasztásakor figyelembe kell venni endokrin hatását is.

Törzskönyvezésekor mindegyik új AE C típusú klinikai evidenciával bírt, azaz etikai okokból nem volt elegendő adat, kontrollált vizsgálat teratogenitását megítélésére. A létező terhesregiszterek 10.000 humán adata alapján úgy tűnik, hogy monoterápiában az új AE-k alkalmazása mellett lényegileg az átlagos populációval megegyező számban jelentkeznek fejlődési rendellenességek. Az észak-amerikai terhességi regiszter adatai szerint LTG mellett a fejlődési rendellenességek aránya 1,8%, VPA mellett 8,6%, továbbá a VPA-val kezelt anya gyermekének intellektuális fejlődése lassultabb²⁷. Mindezek fényében érthető az EMA 2018-as felhívása, ami lényegileg ellenjavallja a valproatot fogamzó képes nők esetében. A jelenlegi adatok alapján az mondható ki, hogy tervezett terhességben a legoptimálisabb antiepileptikum az LTG, a LEV, a standard szerek közül a CBZ. Ugyanakkor az LTG és a LEV szintje terhesség alatt eshet, dózisuk korrekciója szükséges lehet^{2, 28}. A teratogenitást megelőzendő tervezett terhesség előtt már 3 hónappal meg kell kezdeni a folsavpótlást (2,5–4 mg/nap), a terhesgondozás során indokolt a sorozatos ultrahangvizsgálat. A szoptatás megengedett, javasolt!

Az enziminduktorok csökkentik az orális fogamzásgátlók (OAC) biztonságosságát, ezért ezeket kerülni kell. Az új antiepileptikumok (LTG, LEV, GBP) nem befolyásolják az OAC-k hatását. Az OAC-k nem befolyásolják kedvezőtlenül az epilepsziát, de az LTG szérumszintjét csökkenthetik, amit a beállításnál figyelembe kell venni²⁸.

Tüneti epilepsziák

Az összes epilepszia 60%-a tüneti epilepszia. A tüneti epilepsziák az akut ellátás és a gondozás legnagyobb kihívását jelentik, ezért típusaik tárgyalása megkerülhetetlen.

POST-STROKE EPILEPSZIÁK

A stroke a felnőttkori tüneti epilepszia vezető oka, az időskori új epilepsziák körülbelül 1/3-a post-stroke epilepszia. Akut stroke-ban a korai rohamok

(<1 hét) aránya meglehetősen szóródást mutat – 3–33% –, az epileptogenezis termékeként megjelenő késői roham (>2 hét) az összes stroke 2–4%-ában fordul elő az etiológiától függetlenül. A korai rohamok többsége – 80–90%-a – az első 24 órában, a késői rohamok az első évben jelentkeznek, bár a kockázat általában egy évtizedig fennáll^{29, 30}.

Az állományi és a subarachnoidealis vérzés, a haemorrhagiás transzformáció, a corticalis lokalizáció, a diuretikumok által okozott hyponatraemia és a neuronális károsodás kifejezettségét jelző súlyos neurológiai status jelentik a legnagyobb kockázatot mind a korai rohamokra, mind az epilepsziára³¹.

A klinikai epileptológia egyik megoldatlan problémája tüneti epilepsziában az epileptogenezis megelőzése. A stroke akut fázisában primer prevenció célzattal adott AE-k (PHT, CBZ, LEV) egyike sem védi ki az epileptogenezist, az epilepszia kialakulását, ezért rutinszerű adásuk nem ajánlott. Magasabb kockázatú betegekben elnyújtott – 1–2 hét – adásuk kivédheti a korai rohamot. Bár a fenitoin és a foszfenitoin a kognitív kimenetelt rontották, a korai rohamok kivédésében hatékonyabbnak bizonyultak a LEV-nál subarachnoidealis és állományi vérzésben egyaránt^{32, 33}.

A post-stroke epilepszia kezelésének másik nehézségét a kísérő pszichiátriai tünetek jelentik. A stroke betegek 36,2%-a szenved depresszióban³⁴, 26,8–39,5%-uk dementia nélküli kognitív károsodásban, a post-stroke dementia 30%-ban fordul elő³⁵.

Az új típusú AE-k közül az LTG, a GBP szignifikánsan kevesebb pszichés mellékhatást provokál, a LEV kedvezőtlen tulajdonsága, hogy agressziót, pánikattakot, magatartásváltozást okozhat. A TPM és a ZNS intermedier helyet foglalnak el. Az LTG antikonvulzív hatásától függetlenül kedvezően befolyásolja a depresszív tüneteket, feltehetően membránstabilizáló hatása révén. Azoknál a post-stroke betegeknél, akiknél kognitív zavar, pszichiátriai komorbiditás várható, jó választás az LTG és a GBP³⁶.

Főként idős korban a stroke az epilepszia oki tényezője, célszerű ugyanakkor fordított megközelítésből is tárgyalni a kérdést. Lakosság alapú vizsgálatok alapján az epilepszia emeli a stroke kockázatát, a cerebrovascularis esemény bekövetkeztéig eltelt idő epilepsziások között rövidebb az átlagos populáció körében tapasztaltnál. A carotis intima vastagsága pozitívan korrelál az AE terápia tartamával^{37–39}.

A standard, enziminduktor AE-szerek (PHT, PB, PRM, CBZ) a citokróm P450 enzimrendszer révén fokozzák a koleszterin és a többi vascularis kockázati tényező (lipoprotein, homocisztein, CRP) szé-

rumszintjét. Az enziminhibitor VPA növeli a testsúlyt⁴⁰. Az új AE-knak nincs vagy minimális a hatásuk a májenzimre, a TPM csökkenti a testsúlyt.

A magas vascularis kockázatú betegeknél mérlegendő elsőként az új típusú antiepileptikumok alkalmazása.

POSZTTTRAUMÁS EPILEPSZIÁK

Traumás agysérülés (TBI) után a korai roham gyakorisága 3,1%, súlyos agysérülés után 17%, gyermekek esetén 10–20%. A korai roham az agysérülés epifenoméne, a sérülés súlyosságát tükrözi. A késői roham, azaz a súlyos sérülés utáni epilepszia kockázata az első évben 7,1%, az epilepszia veszélye tíz évig fokozott. A kockázati tényezők általában többszörösek, így rohamra hajlamosít a subduralis haematoma, a contusio, a koponyatörés, a több mint egy napig fennálló eszméletlenség vagy amnézia, a 65 évnél idősebb életkor, illetve a gyermekkor^{41, 42}.

A standard AE-k (PHT, CBZ, VPA) képesek védeni az első héten fellépő korai rohamokat, de az epilepszia kialakulását nem⁴³. Hasonló eredményt hozott a LEV-vel végzett vizsgálat is⁴⁴.

A TBI a történés után akár közvetlenül hangulatváltozást, magatartás-, személyiségzavart, kognitív, motoros deficitet, mozgásbetegséget, alvászavart okozhat. A későbbiekben pszichiátriai kórképek – poszttraumás stressz szindróma, depresszió, pszichózis, dementia – alakulhatnak ki⁴⁵.

A fentieket figyelembe véve TBI-t követő epilepsziában is optimális az LTG, valamint a GBP. A mellékhatásspektrumot, az antikonvulzív potenciált is mérlegelve a standard AE-k közül kedvező a CBZ és a VPA³⁶.

AGYDAGANATOK ÉS IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK

Supratentorialis, nem traumás, főként tumoros okból végzett craniotomiák után a korai roham gyakorisága 15–20%. A profilaktikusan alkalmazott LEV és PHT hatékonysága kérdéses. A kevesebb mellékhatás miatt a LEV alkalmasabb szernek tűnik, használata mellett a rohamincidencia is szignifikánsan alacsonyabb a nem kezeltékhez képest⁴⁶.

Egyes adatok szerint az agydaganatos betegek 70%-a a műtét környékén profilaktikus AE-kezelést kap; a hagyományos AE-k (PHT, CBZ, VPA) és az új szerek hatékonyságában nincs különbség. A kezelésben részesülő betegek 27%-a hosszabb időszak után epilepsziássá válik, ami inkább a tumor progressziójával korrelál. Konklúzióként az vonható le, hogy a rutinszerű

antikonvulzív prevenció nem indokolt, mert a rohamkontroll nem javul, a mellékhatások száma viszont szaporodik^{47, 48}.

A benignus, lassú növekedésű agydaganatok környékén az agyszövet epileptogén átalakulására hosszabb idő van, ezért a jóindulatú daganatokat gyakrabban kíséri – túlnyomórészt fokális típusú – epilepszia. Mivel definitív ellátásuk a műtéttel többnyire befejeződik, antiepileptikus terápiájuk speciális szempontot nem igényel, de a kedvezőbb mellékhatásspektrumú AE-k (LTG, LEV, ZNS, LCM, OXC, TPM) előnyben részesítendőek.

A malignus, infiltratív daganat által okozott epilepszia antiepileptikus kezelése speciális megfontolást igényel. Az enziminduktor vegyületek kerülendők a kemoterápiás szerekkel való interakciók miatt, illetve itt is lényeges szempont a kedvező mellékhatásprofil. Az új típusú AE-k e daganatoknál is elsőként választandók. (Meghatározható a tumorszövetben, illetve környékén az SV2A-expresszió, amivel előre jelezhető a LEV általi sikeres rohamkontroll⁴⁹).

A VPA a hiszton-deacetiláz-inhibitor (HDACi) aktivitását fokozza, tumorellenes effektusa van, a glioblastomasejteket szenzitizálja temozolamidra. A sugár-, kemoterápiával és VPA-val kezelt glioblastomás beteg túlélési ideje megnőhet⁴⁷. A jelenlegi adatok alapján a glioblastomás, kombinált tumorellenes kezelésben részesülő betegek epilepsziájára az elsőként választandó szer a VPA.

Kísérleti adatok szerint a LEV potens O(6)-metilguanin-DNS metiltranszferáz (MGMT) hatással. A LEV MGMT-HDACi komplex létrehozásával gátolja a malignus gliomasejtek proliferációját, s növeli temozolamiddal szembeni szenzitivitását⁵⁰. A jövőben a LEV monoterápiában, vagy a szinergizmus reményében VPA-val kombinálva hatékony lehet a malignus agydaganatok okozta epilepsziák kezelésében^{51, 52}.

IDŐSKORI EPILEPSZIÁK

Az időskori epilepszia prevalenciája 1,5%, kétszerese az átlagprevalenciának. 65 év felett az első rohamok incidenciája 127/100 000, 80 év felett 140/100 000. Az új epilepsziák 20–25%-a időskorban jelentkezik; az epilepszia az időskor jellemző betegsége, a stroke és a dementia után a harmadik leggyakoribb központi idegrendszeri (KIR) kórkép⁵³. Az időskori epilepszia etiológiája változatos, 32–54%-ban stroke áll a háttérben, primer degeneratív dementiában az epilepszia kumulatív incidenciája 8%. Időskori epilepsziában az agydaganatok aránya 8%, a koponyatraumáé 3–6%, de kóroki faktorként a KIR gyulladásos betegségei és metabolici-

kus zavarok is szerepelnek. A kórok az esetek harmadában nem tisztázott, kriptogén⁵⁴.

A rohamszemiológiát tekintve a parciális motoros rohamok vannak túlsúlyban, arányuk akár a 2/3-ot is eléri. Ebben szerepet játszhat könnyű felismerhetőségük. Egyes vizsgálatok szerint a komplex parciális rohamok a leggyakoribbak. Ezek diagnózisa nehéz, összekeverhető a konfúzióval, a demencia jeleivel. Ictalis konfúzió a nonkonvulzív roham lehetőségét veti fel. Gondot jelenthet a tranziens globális amnézia is. A rohamok negyede szekunder generalizált^{55–57}.

A terápia megválasztásakor figyelembe kell venni a sajátos időskori farmakokinetikái, farmakodinámiai változásokat: az elimináció általában lassultabb, a szérumban albuminszintje csökkent, így a standard AE-k szabad frakciójának szintje könnyen a toxikus tartományba emelkedik. A komorbiditások miatt alkalmazott politerápia váratlan interakciókhoz vezethet. Sok, stroke-on átesett idős ember szed szalicilátot, ami erősen kötődik fehérjéhez, leszorítja az AE-kat, illetve orális antikoaguláns, aminek nehéz a beállítása enziminduktor AE mellett. Több szempont mellett időskorban az az AE tekinthető optimálisnak, aminek fehérjekötődése alacsony (<75%) és gyorsan titrálható⁵⁸.

Több új AE jobban használható, mint a standard antiepileptikumok; idős korban az elsőként választható szer az LTG, a GBP és a LEV. Az LTG hatásspektruma széles, több rohamtípusnál hatékony; lényeges mellékhatása, a rash lassú titrálással kivédhető. A GBP nem metabolizálódik, gyakorlatilag nincs interakciója; hátránya az alacsonyabb antikonvulzív potenciál. A LEV szintén széles spektrumú szer, antikonvulzív ereje nagy, napi kétszeri adása elegendő; pszichés mellékhatásokat okozhat^{13, 59}.

Következtetések

Az új AE-k megjelenése nem változtatta meg az epilepszia farmakoterápiájának alapelveit, de kibővítette a választási lehetőséget. A vizsgálatok azt mutatják, hogy rohamgátló hatásuk nem nagyobb a

hagyományos AE szereknél, viszont lényegesen kedvezőbb a mellékhatásspektrumuk, farmakokinetikájuk és farmakodinámiájuk; alkalmazásuk esetén kevesebb gyógyszer-interakcióval, idioszinkráziás reakcióval, s mind a terápia akut, mind krónikus fázisában kevesebb mellékhatással kell számolnunk. Nemcsak biterápiára, de gondos mérlegelés után első választott szerként monoterápiára is alkalmasak. A generikumok megjelenésével költségük is megfelelő.

Kedvező tulajdonságaik sajátos klinikai szituációkban jól kihasználhatók. Az LTG, a LEV és a TPM széles spektrumú AE, így többfajta rohammal járó epilepsziában is bevetethetők.

Az LTG, a LEV és a GBP lényegileg nem interferálnak az orális fogamzásgátlókkal, így fiatal epilepsziás nőkben kedvezően alkalmazhatók.

Az LTG és a LEV magzatkárosító hatása alacsony, tervezett terhességnél mindkettő jó választás. Figyelembe kell venni, hogy szintjük a terhesség alatt jelentősen eshet.

Az LTG, a GBP és a LEV farmakokinetikái, farmakodinámiai jellemzőik és jó mellékhatásspektrumuk miatt elsőként választandó szerek lehetnek időskori epilepsziában.

Kedvező tulajdonságaik miatt az új típusú antiepileptikumok jól használhatók post-stroke és poszt-traumás epilepsziában. Malignus agydaganat esetén kemoterápiát igénylő betegekben kihasználható a standard AE VPA daganat (glioblastoma) -ellenes tulajdonsága. Kísérleti adatok alapján a jövőben e vonatkozásban a LEV alternatívát jelenthet.

Az epilepsziák többségét alkotó tüneti kórképekben sem a standard, sem az új AE szerekekkel nem megoldott az epileptogenezis primer prevenciója.

Az új fejlesztésű antiepileptikumoknak ma már csak egy része tekinthető újnak, így széles körű használatukhoz a mindennapi klinikai gyakorlatban elegendő tapasztalattal rendelkezünk.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

A közlemény tartalma a szerző önálló szakmai álláspontját tükrözi.

IRODALOM

1. Rásonyi Gy, Gyimesi Cs, Janszky J. Az epilepsziák epidemiológiája, prognózisa és mortalitása. In: Janszky J, Fogarasi A. Klinikai epileptológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2017. p. 30–3.
2. Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. BMJ Journals. <http://pmj.bmj.com/content/80/948/581>
3. Gilliam FG. The impact of epilepsy on subjective health status. Curr Neurol Neurosci 2003;3:357–62. <https://doi.org/10.1007/s11910-003-0014-0>
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000;342:314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
5. Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs

- after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;50:21-32.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00065-7)
6. *Marson A, Jacoby A, Johnsson A, et al.* Immediate versus deferred antiepileptic treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:2007-13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66694-9)
 7. *Leppik IE.* Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006;47 (Suppl 1):65-70.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00664.x>
 8. *Bergey GK.* Initial treatment of epilepsy. Special issues in the elderly. *Neurology* 2004;63(Suppl 4):S40-S48.
https://doi.org/10.1212/WNL.63.10_suppl_4.S40
 9. *Bauer J.* Seizure-inducing effect of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996;94:367-77.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00047.x>
 10. *Kwan P, Brodie MJ.* Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60(Suppl 4):S2-S12.
https://doi.org/10.1212/WNL.60.11_suppl_4.S2
 11. *Stephen LJ, Brodie MJ.* Seizure-freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002;6:349-51.
<https://doi.org/10.1053/seiz.2002.0711>
 12. *Czuczwar SJ, Borowicz KK.* Polytherapy in epilepsy: the experimental evidence. *Epilepsy Res* 2002;52:15-23.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00181-X](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00181-X)
 13. EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium egészségügyi szakmai irányelve „Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról” 2017. 02. 20.
 14. *Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaich M, et al.* The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7)
 15. *Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, et al.* Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18:281-96.
<https://doi.org/10.2165/00002018-199818040-00004>
 16. *Gilliam FG, Vazquez B, Sackellares JC, et al.* An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998;51:1018-25.
<https://doi.org/10.1212/WNL.51.4.1018>
 17. *Werhahn KJ, Trinka E, Döbesberger J, et al.* A randomized, double-blind comparison of antiepileptics in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56:450-9.
<https://doi.org/10.1111/epi.12926>
 18. *French JA, Faught E.* Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 8):63-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x>
 19. *Giussani G, Beghi E.* Goes mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12:426-33.
<https://doi.org/10.2174/1871527311312030015>
 20. *Wilner AN.* Brivaracetam: a new epilepsy drug for 2016.
<https://www.medscape.com/viewarticle/869575>
 21. *Wiesmann UC, Baker GA.* Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic register. *BMJ* 2013;Open pii:e002564.
 22. *Brodie MJ, Kwan P.* Newer drugs for focal epilepsy in adults. *BMJ* 2012;344:e345.
 23. *Bourgeois BF.* Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 2):S27-32.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s.2.1.x>
 24. *Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, et al.* Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol* 2002;249:1417-22.
<https://doi.org/10.1007/s00415-002-0857-3>
 25. *Wheless JW.* Use of topiramate in childhood generalized seizure disorders. *J Child Neurol* 2000;15:(Suppl 1):S7-13.
<https://doi.org/10.1177/0883073800015001S03>
 26. *Cohen J.* Levetiracetam monotherapy for primary generalized epilepsy. *Seizure* 2003;12:150-3.
[https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(02\)00273-X](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(02)00273-X)
 27. *Barret C, Richens A.* Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Res* 2003;52:147-87.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00237-1](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00237-1)
 28. *Kuzniecky RI, Mortaty K.* Practical strategies for switching to newer antiepileptic drugs. *Rev Neurol Dis* 2005;2(4): 186-92.
 29. *Ryvlin P, Montavont A, Nighogossian N.* Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67 (Suppl 4):S3-9.
https://doi.org/10.1212/WNL.67.12_suppl_4.S3
 30. *Chung JM.* Seizure in the acute stroke setting. *Neurol Res* 2014;36:403-6.
<https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000352>
 31. *Serafini A, Gigli GL, Bregoraci G, et al.* Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a population based study. *Neuroepidemiology* 2015;45:50-8.
<https://doi.org/10.1159/000382078>
 32. *Naidech AM, Garg RK, Liebling S, et al.* Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3810-5.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559948>
 33. *Murphy-Human T, Welch E, Zipfel G, et al.* Comparison of short duration levetiracetam with extended-course phenytoin for seizures prophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2011;75:269-74.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.002>
 34. *Bour A, Rasquin S, Aben I, et al.* A one-year follow-up study into the course of depression after stroke. *J Health Aging* 2010;14:488-93.
<https://doi.org/10.1007/s12603-010-0033-x>
 35. *Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al.* Post-stroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752-9.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0)
 36. *Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, et al.* Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:105-10.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.08.008>
 37. *Wannamaker BB, Wilson DA, Malek AM, et al.* Stroke after adult-onset epilepsy: a population based retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2015;43:93-9.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.028>
 38. *Chang CS, Liao CH, Lin CC, et al.* Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population based cohort study. *Seizure* 2014;23:377-81.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.02.007>
 39. *Tan TY, Lu CH, Chuang HY, et al.* Long-term antiepileptic therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* 2009;50:1579-86.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02024.x>
 40. *Lopinto-Khoury V, Mintzer S.* Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12:300-8.
<https://doi.org/10.1007/s11940-010-0080-y>

41. *Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, et al.* A population based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199801013380104>
42. *Hanaya R, Arita K.* The new antiepileptic drugs: their neuropharmacology and clinical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56(5):205-20.
<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0344>
43. *Temkin NR.* Preventing and treating poszttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):10-3.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.02005.x>
44. *Gabriel WM, Rowe AS.* Long-term comparison of GOS-E scores in patients treated with phenytoin or levetiracetam for poszttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother* 2014;48:1440-4.
<https://doi.org/10.1177/1060028014549013>
45. *Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, et al.* Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease:a metaanalysis. *J Neurosurg* 2015;28:1-16.
46. *Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB.* Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* 2008;71:665-9.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324624.52935.46>
47. *de Oliveira JA, Sanatana IA, Caires IQ, et al.* Antiepileptic drug prophylaxis in primary brain tumor patients: is current practice in agreement to the consensus? *J Neurooncol* 2014;120:399-403.
<https://doi.org/10.1007/s11060-014-1564-5>
48. *Sayegh ET, FAKurnejad S, Oh T, et al.* Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg* 2014;121:1139-47.
<https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132829>
49. *de Groot M, Aronica E, Heimans JJ, et al.* Synaptic vesicle protein 2A predict respons to levetiracetam in patients with glioma. *Neurology* 2011;77:532-9.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228c110>
50. *Bobustuc GC, Baker CH, Limaye A, et al.* Levetiracetam enhances p53- mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolamid. *Neuro-oncology* 2010;12:917-27.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noq044>
51. *Vecht CJ, Wilms EB.* Seizures in low-and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:663-9.
<https://doi.org/10.1586/era.10.48>
52. *Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP.* Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:489-501.
<https://doi.org/10.1007/s00280-011-1569-0>
53. *Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.* Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
54. *Leppik IE.* Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006;47 (Suppl.1):65-70.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00664.x>
55. *Cloyd J, Hauser WA, Towne A, et al.* Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;63:39-48.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.016>
56. *Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM, et al.* Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia* 2007;48:966-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01033.x>
57. *Sheth RD, Dratzkowski JF, Sirven JJ, et al.* Protracted ictal confusion in elderly patients. *Arch Neurol* 2006;63:39-48.
<https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.529>
58. *Nikl J.* Az időskori epilepsziák. *Ideggyogy Sz* 2011;64(3-4):78-87.
59. *Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al.* New onset geriatric epilepsy: randomized study of gabapentin, lamotrigine and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-73.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E>

KORAI TAPASZTALATAINK THORACOLUMBALIS GERINC Sérülések MINIMÁLINVAZÍV MŰTÉTI KEZELÉSÉVEL

VARGA Ádám, VERES Róbert, ELEK Péter, MENCSE Zoltán, RIDEG Zoltán, BARZÓ Pál

Szegedi Tudományegyetem, SZAKK, Idegsebészeti Klinika, Szeged



☐ Hungarian ☐ <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0259> ☐ www.elitmed.hu

EARLY EXPERIENCE WITH MINIMAL INVASIVE TREATMENT OF THIRTY-ONE THORACOLUMBAR INJURY CASES

Varga Á, MD; Veres R, MD; Elek P, MD; Mencser Z, MD; Rideg Z, MD; Barzó P, MD

Ideggyogy Sz 2018;71(7–8):259–264.

A szerzők 31 thoracolumbalis gerinc sérült minimálisan invazív műtéti ellátásával szerzett tapasztalataikról számolnak be. A betegek orvosi dokumentációját, radiológiai (preoperatív CT és MRI, valamint posztoperatív CT három és hat hónap után) képanyagát retrospektíven elemzik. A beavatkozások során minden behelyezett csavar megfelelő pozícióba került, idegrendszeri funkcióromlás és sebfertőzés nem fordult elő. Az utánkövetés során három esetben alakult ki radiológiai korrekcióvesztés, melynek azonban klinikai következménye nem volt. Csavarlazulást, a fémananyag törését nem észleltük. Saját tapasztalataink alapján, a nemzetközi irodalmi adatokkal egybevágóan, a minimálisan invazív módszer alkalmazását a gerinc sérültek ellátása során javasoljuk.

Kulcsszavak: gerincsebészet, gerinctrauma, minimálisan invazív gerincsebészet, thoracolumbalis gerinc sérülés

The authors report on their experience with minimal invasive treatment of thirtyone thoracolumbar injury cases. The medical charts, radiological documentation (preop CT and MRI scans, postop CT scans at 3 and 6 months) were analysed retrospectively. All pedicle screws were inserted appropriately, there was no neurological deterioration or surgical site infection postoperatively. There were three cases of radiological loss of correction, however, these were clinically irrelevant. There were no screw loosening or implant failure observed. According to our experience, which coincides with literature data, this minimally invasive percutaneous pedicle screw technique can be recommended for the treatment of thoracolumbar injury.

Keywords: spine surgery, minimal invasive surgery, thoracolumbar injury, spine trauma

Levelező szerző (correspondent): Dr. VARGA Ádám, Szegedi Tudományegyetem, SZAKK, Idegsebészeti Klinika; 6720 Szeged, Korányi fasor 8–10. E-mail: adamvarga86@gmail.com

Érkezett: 2017. április 2. Elfogadva: 2017. szeptember 28.

Az elmúlt években klinikánkon egyre nagyobb számú, műtéti kezelést is igénylő gerinc sérültet kezelünk. A gerincoszlop törései közül a thoracolumbalis gerinc, elsősorban a thoracolumbalis átmenet sérülése a leggyakoribb. A háti szakasz a bordakosár miatt viszonylag merev, ugyanakkor az ágyéki szakasz mozgékony, így a kettő közötti átmenetet jelentős biomechanikai terhelés éri¹.

Ezen törések általában nagy energiájú sérülésből származnak, legtöbbször közúti baleset, vagy magasból esés következtében. A jelentős erőbehatás miatt nem ritka, hogy a betegek politraumatizáltak.

A sérülések ellátásának jelenleg általánosan elfogadott módszere a középvonali feltárásból végzett transpedicularis csavaros fixáció. A konvencionális,

nyitott műtétek során a paraspinalis izomzat több szegmentumban szélesen leválasztásra kerül. Ennek következtében az izmok, elsősorban a musculus multifidus ischaemiája, denervációja, hegesedése, atrófiája következhet be^{2, 3}. Mivel a sérültek többsége a fiatal korosztályhoz tartozik, így különösen fontos, hogy hosszú távon is jó életminőséget tudjunk biztosítani. A kiterjedt feltárás miatt a műtéti megterhelés nagy, a műtét alatti vérvesztés is jelentős lehet, így rossz állapotú, többszörösen sérült betegek esetében a perioperatív morbiditás emelkedett, a posztoperatív sebfertőzés kialakulását elősegítik. Emiatt a beavatkozást gyakran halasztani kényszerülünk, ami viszont instabil törések esetében még a legnagyobb gondosság mellett is emeli neurológiai tünetek kialakulásának esélyét. A műtétet követő fájdalom nagy, ez a betegek mobilizálását lassítja, a kórházi kezelés idejét növeli^{4, 5}.

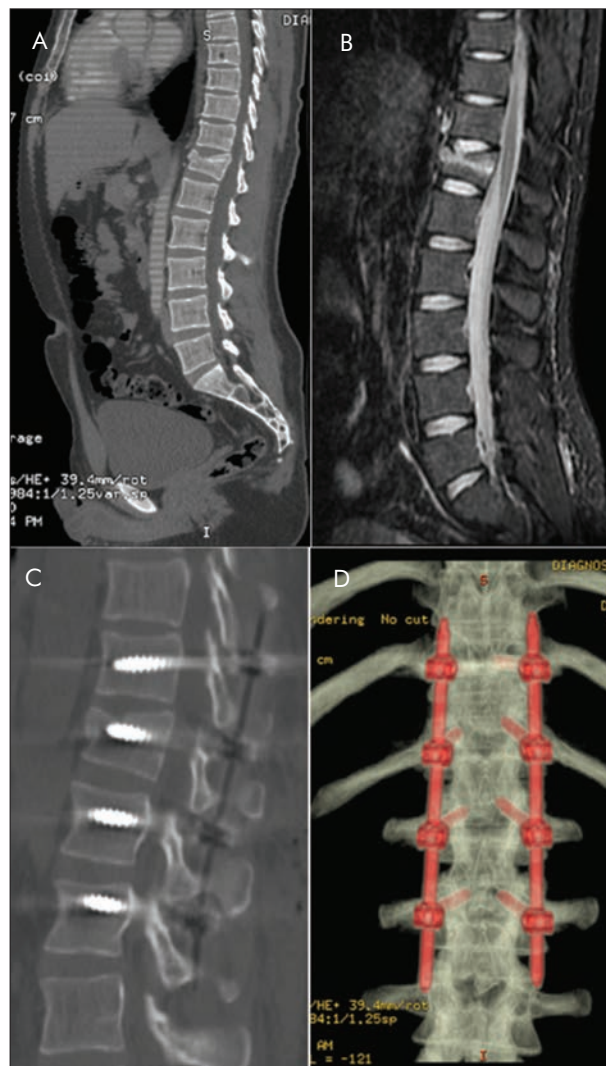
A fentiek miatt a sebészet többi ágához hasonlóan a gerincsérülések kezelésében is egyre inkább előtérbe kerülnek a minimálisan invazív módszerek, melyeket az elmúlt időszakban klinikánkon is rutinszerűen kezdtünk alkalmazni. Ezek közül a percutan transpedicularis csavaros fixációval szerzett tapasztalatainkról számolunk be.

Betegek és módszer

Intézetünkben 31, csigolyatörést szenvedett betegnél végeztünk percutan transpedicularis csavaros-rudas rögzítést. A klinikánkon eleinte AO klasszifikáció⁶ szerinti A2, A3, B1, B2 törések esetében alkalmaztuk a módszert. Tapasztalunk növekedésével az indikációt a poliszegmentális A3 és A4, illetve B3 törésekre is kiterjesztettük. A műtéti javallat felállításához minden esetben CT-vizsgálat történt a csontos elemek megítélésére. Emellett szinte minden esetben MR-vizsgálatot is készítettünk az esetleges szalag-, porckorongsérülések, valamint epivagy subduralis haematoma kizárása céljából⁷. Ellenőrző CT-vizsgálatot a műtétet követő napon, majd három, hat és szükség esetén tizenkét hónap múlva végeztünk (1. ábra). A betegek neurológiai állapotát az ASIA skála⁸ szerint értékeltük. A fájdalmat a vizuál analóg skála (VAS) alapján pontoztuk.

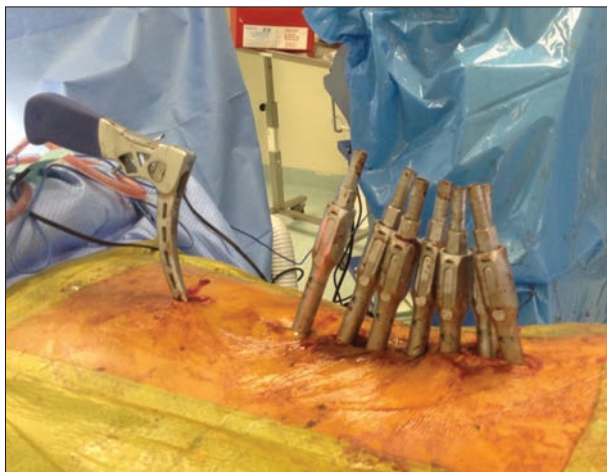
MŰTÉTI TECHNIKA

A műtéteket minden esetben általános anesztéziában végezzük. Gyakran már a fektetés során a műtőasztal megfelelő törésével részleges repozíciót tudunk elérni. A beavatkozás végig kétirányú, anteroposterior és laterális röntgenkép-erősítő

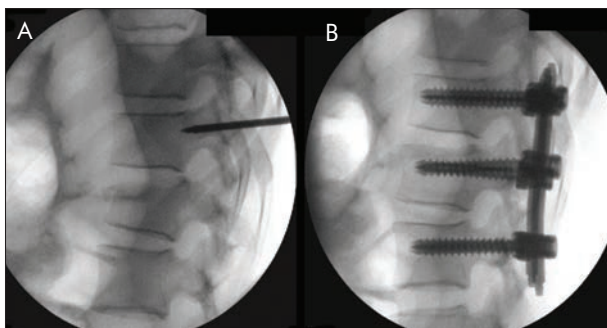


1. ábra. Th.XII. csigolya A3 típusú törése sagittalis CT- (A), illetve FLAIR MR- (B) képen. A C és D képen a műtét utáni állapot látható

használatával történik. Csavaronként kicsiny metszést ejtünk a bőrön, majd Jamshidi-tű segítségével behatolunk a pediculuson keresztül a csigolyatestbe. Ez történhet pusztán röntgen-ellenőrzés mellett, illetve intraoperatív elektrofiziológiával, az adott ideggyök ellátási területét mérő futó elektromiográfiával (EMG) kiegészítve is. A tűn keresztül drótot vezetünk be, majd a tűt eltávolítjuk. Ezt követően az izmokat tompán, fokozatosan feltágítva egy munkacsatornát helyezünk be, majd menetet vágunk, szintén képerősítő és EMG kontrollja mellett. A poliaxiális csavarokat az „extenderekkel” együtt csavarjuk be, közben a vezetődrótot eltávolítjuk. Amennyiben a pediculusk sérülése nem gátolja meg, a törött csigolyába is mindkét oldalra helyezünk csavart. Mivel a műtét során csontos fúziót nem hozunk létre, ezért a



2. ábra. Intraoperatív kép: az „extenderek”, valamint a rúdbehelyező eszköz



3. ábra. Az L.I. csigolya törése, intraoperatív röntgenfelvétel. Az első képen (A) a Th.XII. csigolya pediculában látható a Jamshidi-tű. Jobb oldalon (B) a Th.XII–L.I.–L.II. fixáció ábrázolódik. A törött csigolyatest repozíciója látható

megfelelő stabilitás elérése érdekében a törés típusától, illetve szintjétől függően rögzítést a sérült csigolya alá, fölé, vagy mindkét irányban két szegmentummal terjesztjük ki. Miután a csavarokat behelyeztük, a rudakat külön kis metszéssel keresztül bevezetjük (**2. ábra**). Ezt követően a csavarok közötti tágitással ligamentotaxist alkalmazunk, ezzel érve el a törött csigolya repozícióját⁹ (**3. ábra**).

Azokban az esetekben, amikor a törés kifejezett gerinccsatorna-szűkületet okozott, a stabilizációt a sérült szegmentum minimálisan invazív dekompressziójával egészítettük ki¹⁰.

Eredmények

Klinikánkon harmincegy betegnél végeztünk percutan transpedicularis csavaros-rudas rögzítést.

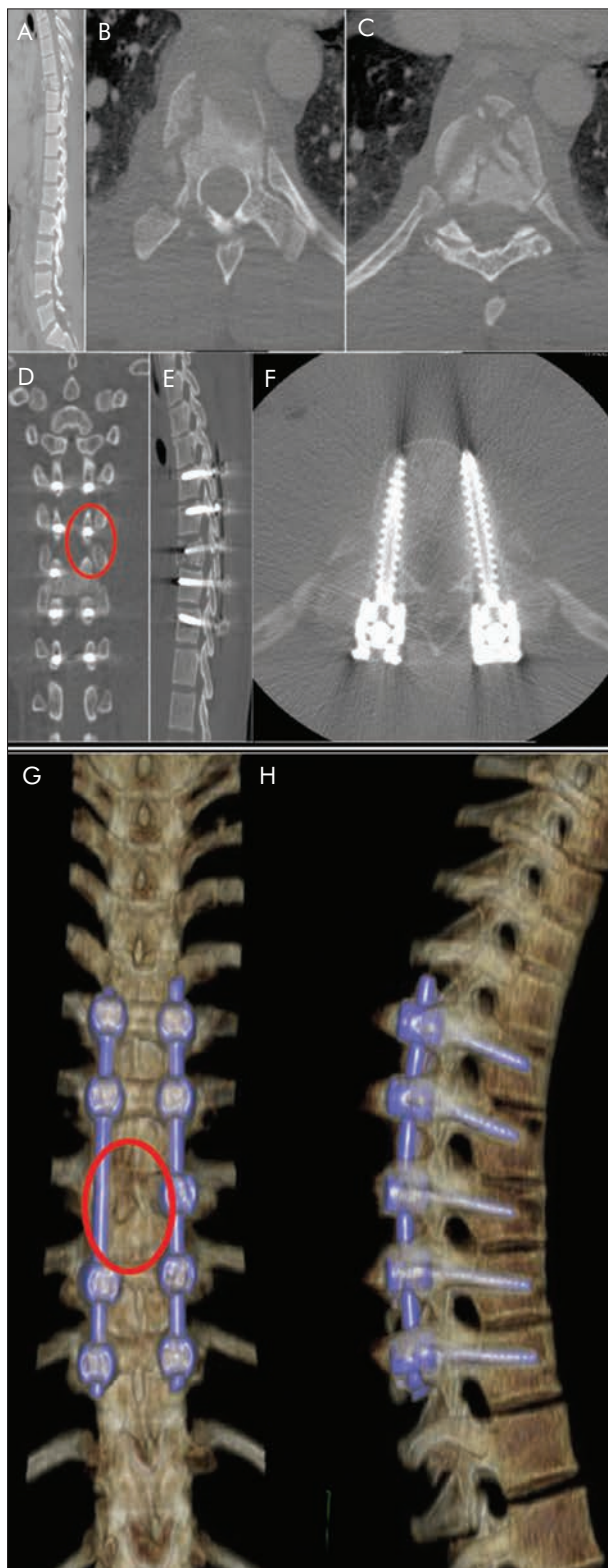
Huszonöt férfi (80,6%) és hat nőt beteget műtöttünk (19,4%). A betegek 58%-a politraumatizált. A betegek életkorát tekintve két beteg (6,4 %) a 10–19 éves, nyolc beteg (25,8%) a 20–29 éves, 11 beteg (35,4%) a 30–39 éves, négy beteg (12,9%) a 40–49 éves, öt beteg (16,1%) 50–59 és egy beteg (3,2%) a 60–69 éves korosztályba tartozott.

Két esetben (6,4%) a Th.VIII., egy esetben (3,2%) a Th.XI., nyolc esetben (25,8%) a Th.XII., kilenc esetben (29,0%) az L.I., három esetben (9,7%) az L.II., egy esetben (3,2%) az L.I. és L.II., négy esetben (12,9%) az L.IV., két esetben (6,4%) az L.IV. és L.V., valamint egy esetben (3,2%) az L.V. és S.I. csigolya törését kezeltük.

A stabilizált szintek száma a következőképpen alakult: négy esetben (12,9%) két szegmentum, hét esetben (22,6%) három szegmentum, 14 esetben (45,2%) négy szegmentum, négy esetben (12,9%) öt szegmentum (**4. ábra**), két esetben (6,4%) hat szegmentum fixációját végeztük.

Az átlagos műtési idő 3,9 óra volt (1,3–8,3 óra). A műtét során a vérvesztés 30 ml és 200 ml közötti, átlagosan 96,6 ml volt (**1. táblázat**). Neurológiai tünetek tekintetében az ASIA skála alapján egy beteg (3,2%) tartozott a B csoportba, műtétet követően állapota nem változott. A C és D csoportban szintén egy-egy beteg volt (3,2-3,2%), a műtétet követően mindketten javulást mutattak, az E csoportba kerültek. Huszonnyolc beteg (90,3%) a műtét előtt tünetmentes volt (E csoport) és a műtét után is az maradt. Neurológiai állapotromlást tehát egyetlen esetben sem tapasztaltunk, javulás 6,4%-ban volt és a betegek 93,9%-ának változatlan maradt a státusza. A sérültek fájdalma műtét előtt átlagosan VAS szerinti 8,3 (6–10 között) volt, a harmadik posztoperatív napon pedig 3,6-re csökkent (2 és 7 között).

A műtétet követő CT-felvételek alapján az összes behelyezett csavar a pediculuson keresztülhaladva a csigolyatestben végződik. Rossz pozíciójú, a gerinccsatornát vagy gyökcsatornát szűkítő, illetve a csigolyán kívüli tartófunkcióval nem rendelkező csavar egyetlen esetben sem igazolódott. Sebgyógyulási zavar két esetben (6,4%) esetben jelentkezett, egyikük súlyos állapotú, elhúzódó intenzív osztályos kezelésben részesült politraumatizált beteg volt. Reoperációra egyetlen esetben sem volt szükség. Egyetlen esetben sem fordult elő posztoperatív sebfertőzés. Az utánkötés ideje átlagosan 10 hónap (2–16 hónap között). A nyomon követés során a három hónapos ellenőrző vizsgálatra három esetben (9,6%) fokozódott a csigolyatest kompressziója, ám ezek a hat hónapos CT-vizsgálat alapján már nem romlottak tovább, ugyanabban a pozícióban gyógyultak.



4. ábra. Th.VII. A4, B2 típusú törés sagittalis (A), valamint axiális (B és C) CT-felvételen. A műtét utáni CT-képeken három síkban (D–F), valamint 3D rekonstrukción (G–H) látható a Th.VI–VII–VIII–IX–X. percutan fixáció, melyet jobb oldali „mini-open” dekompreszióval (piros karika) egészítettünk ki

Megbeszélés

A gerinctörések leggyakrabban a thoracolumbalis átmenetet érintik¹¹. A hagyományos műtéti technikák nagy feltárással és hosszú, széles izomleválasztással járnak, emiatt a műtéti megterhelés nagy, másrészt a paraspinalis izomzat károsodik, ami hosszú távon az életminőség romlásához vezethet. Mint láttuk, a betegek több, mint fele többszörösen sérült, nem ritkán súlyos állapotú. Emiatt sokszor a sérüléstől napok telnek el, mire műthető állapotba kerül. Ez mind a neurológiai kimenetelt, mind az elérhető repozíció mértékét ronthatja. A sérültek döntő többsége fiatal, illetve középkorú, ezért különösen fontos a jó életminőség megőrzése. Az elmúlt évek szemléletváltozása, valamint a technikai fejlődés lehetővé tette, hogy a minimálisan invazív gerincstabilizáló műtéteket tudjunk végezni¹². A percutan transpedicularis csavaros rögzítés segítségével a „damage controll” elv a gerincsérülések esetében is tud érvényesülni, ugyanakkor a korábbiaknál jóval kisebb megterheléssel egyben definitív ellátást tudunk végezni^{13, 14}.

Eddigi tapasztalataink alapján a módszer nagyon biztonságos, a nyílt technikáknál kevesebb a csavar-malpozíciók száma¹⁵. Ez a kétirányú röntgenkép-erősítőnek, valamint az intraoperatív elektrofiziológiának köszönhető¹⁶. Ebből adódik ugyanakkor a műtői személyzet számára legnagyobb hátrány: a sugárterhelés magasabb. Gerincnavigáció használatával ez gyakorlatilag teljesen kiküszöbölhető¹⁷.

A műtét alatti vérvesztés lényegesen lecsökken, vörösvértest-átömlesztésre emiatt gyakorlatunkban nem volt szükség. Eddigi eredményeink alapján a műtéti idő a nyílt technikáknál nem rövidebb, de ez a tapasztalat növekedésével változik: míg a kezdetekkor egy három szegmentumot érintő fixáció tartama meghaladta a 3,5 órát, a legutóbbi műtétnél már csak 80 percet vett igénybe.

A műtét utáni fájdalom általában alacsony, a betegnek nem magas a fájdalomcsillapító-igénye. Amennyiben egyéb sérülés ezt nem gátolja, a betegeket az első posztoperatív napon az ellenőrző CT-vizsgálat után mobilizáljuk és három-négy nappal a műtét után otthonukba bocsátjuk.

Három esetben tapasztaltuk a csigolyatest további zömölését a műtét ellenére. Mivel az eljárás során elülső csontos fúziót, így 360 fokos stabilizációt nem alkalmazunk, ezért ahhoz képest a stabilitása alacsonyabb. Emiatt fontos, hogy a fixációt megfelelő számú szegmentumra kiterjesszük¹⁸ (5. ábra). Emellett a törött csigolya cementtel történő augmentációja is könnyedén kivitelezhető a műtét során¹⁹, bár ezt eddig nem alkalmaztuk.

1. táblázat. Esetszám, műtéti időtartam, valamint vérvesztés a fixált szintek száma alapján

Stabilizált szegmentumok száma	Esetszám	Átlagos műtéti idő (óra)	Átlagos vérvesztés
2	4	3,5	83,3 ml
3	7	3, 2	60 ml
4	14	3,6	85 ml
5	4	4,58	100 ml
6	2	8, 3	130 ml



5. ábra. L.II. csigolya B3 típusú törése (A). Th.XII–LI–II–III–IV. percutan fixáció posztoperatív CT-felvételén (B)

Amennyiben a csontos repozíciót ligamentotaxissal nem lehet elvégezni, kifejezett idegilemi kompresszió van, a műtétet ki lehet egészíteni minimálisan invazív dekompresszióval (például féloldali arco-, flavotomia) (4. ábra). Így a paraspinalis izomzat, valamint a hátulsó csontos, szalagos struk-

túrák károsodása a lehető legszükségesebbre csökkenthető.

A hagyományos nyitott instrumentált gerincrögzítő beavatkozások sebfertőzések irrodalmi adatok szerint 3-6% körül ingadozik, míg minimálisan invazív műtétek esetén ez az arány jóval alacsonyabb (1% alatt). Jelen szeriánkban sebfertőzés nem alakult ki.

A törés gyógyulását követően a rendszer szintén percutan technikával eltávolítható, és mivel csontos fúziót nem végzünk, így a gerinc anatómiai mozgása visszatérhet, ami a fiatal sérültek esetében kiemelten fontos²⁰.

Összefoglalás

A percutan transpedicularis csavaros-rudas rögzítés módszere a thoracolumbalis gerinc töréseinek ellátására hatékony, biztonságos. A kellő tapasztalat gyorsan elsajátítható és így a műtéti idő jelentősen csökkenthető. A korábbi technikákhoz képest a műtéti megterhelés, posztoperatív fájdalom, sebfertőzés előfordulása, kórházban töltött napok száma csökken. A módszer jó funkcionális kimenetelt biztosít.

IRODALOM

- Holmes JF, Miller PQ, Panacek EA, et al. Epidemiology of thoracolumbar spine injury in blunt trauma. Acad Emerg Med. 2001;8:866-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01146.x>
- Verlaan JJ, Diekerhof CH, Buskens E, van der Tweel I, Verbout AJ, Dhert WJ, et al. Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine: a systematic review of the literature on techniques, complications, and outcome. Spine Phila Pa 1976;29:803-14.
<https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000116990.31984.A9>
- Sihvonen T, Herno A, Paljarva L, Airaksinen O, Patanen J, Tapaninaho A. Local denervation atrophy of paraspinal muscles in postoperative failed back syndrome. Spine 1993;18:575-81.
<https://doi.org/10.1097/00007632-199304000-00009>
- Rechtine GR, Bono PL, Cahill D, et al. Postoperative wound infection after instrumentation of thoracic and lumbar fractures. J Orthop Trauma 2001;15:566-9.
<https://doi.org/10.1097/00005131-200111000-00006>
- Verlaan JJ, Diekerhof CH, Buskens E, et al. Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine: a systematic review of the literature on techniques, complications, and outcome. Spine 2004;29:803-14.
<https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000116990.31984.A9>
- Kepler CK, Vaccaro AR, Schroeder GD, Koerner JD, Vialle LR, Aarabi B, et al. The thoracolumbar AO spine injury score. Global Spine J 2016;6(4):329-34.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1563610>
- Tarr RW, Drolshagen LF, Kerner TC, et al. MR imaging of recent spinal trauma. J Comput Assist Tomogr 1987;11:412-7.
<https://doi.org/10.1097/00004728-198705000-00008>

8. American Spinal Injury Association. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. Chicago, IL: American Spinal Injury Association, 1996.
9. Jeong WJ, Kim JW, Seo DK, Lee HJ, Kim JY, Yoon JP, Min WK. Efficiency of ligamentotaxis using PLL for thoracic and lumbar burst fractures in the load-sharing classification. *Orthopedics* 2013 May;36(5):e567-74. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130426-17>
10. Thomé C, Zevgaridis D, Leheta O, Bazner H, Pöckler-Schöniger C, Wöhrle J, et al. Outcome after less-invasive decompression of lumbar spinal stenosis: randomized comparison of unilateral laminotomy, bilateral laminotomy and laminectomy. *J Neurosurg Spine* 2005;3:129-41. <https://doi.org/10.3171/spi.2005.3.2.0129>
11. Grazier KL, Holbrook TL, Kelsey JL, et al. The frequency of occurrence, impact, and cost of musculoskeletal conditions in the United States. Chicago, IL: American Academy of Orthopaedic Surgery, 1984.
12. Schwarcz A, Kasó G, Büki A, Dóczy T. The use of minimally invasive instrumental spinal surgical technique in lumbar diseases of degenerative or traumatic origin. *Ideggyogy Sz* 2013;66(3-4):121-6.
13. McAnany SJ, Overlay SC, Kim JS, Baird EO, Qureshi SA, Anderson PA. Open versus minimally invasive fixation techniques for thoracolumbar trauma: A meta-analysis. *Global Spine J* 2016;6(2):186-94. doi: 10.1055/s-0035-1554777. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1554777>
14. Sun XY, Zhang XN, Hai Y. Percutaneous versus traditional and paraspinous posterior open approaches for treatment of thoracolumbar fractures without neurologic deficit: a meta-analysis. *Eur Spine J* 2016 Oct 18. [Epub ahead of print] Review.
15. Heintel TM, Berglehner A, Meffert R. Accuracy of percutaneous pedicle screws for thoracic and lumbar spine fractures: a prospective trial. *Eur Spine J* 2013;22(3):495-502. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2476-8>
16. Iacopino DG, Certo F, Graziano F, Basile L, Guli C, Visocchi M, et al. EMG-guided percutaneous placement of cement-augmented pedicle screws for osteoporotic thoracolumbar burst fractures. *Acta Neurochir Suppl* 2017; 124:319-25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39546-3_47
17. Ohba T, Ebata S, Fujita K, Sato H, Haro H. Percutaneous pedicle screw placements: accuracy and rates of cranial facet joint violation using conventional fluoroscopy compared with intraoperative three-dimensional computed tomography computer navigation. *Eur Spine J* 2016;25(6):1775-80. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4489-1>
18. McDonnell M, Shah KN, Paller DJ, Thakur NA, Koruprolu S, Palumbo MA, et al. Biomechanical analysis of pedicle screw fixation for thoracolumbar burst fractures. *Orthopedics* 2016;39(3):e514-8. <https://doi.org/10.3928/01477447-20160427-09>
19. Korovessis P, Mpountogianni E, Syrimpeis V. Percutaneous pedicle screw fixation plus kyphoplasty for thoracolumbar fractures A2, A3 and B2. *Eur Spine J*. 2016 Aug 23.
20. Salerni AA. Minimally invasive removal or revision of lumbar spinal fixation. *Spine J* 2004 Nov-Dec;4(6):701-5. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.03.023>

NOVEL STRUCTURED MRI REPORTING SYSTEM IN NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY – ISSUES OF DEVELOPMENT AND FIRST USE EXPERIENCES

Andrea LAKATOS¹, Márton KOLOSSVÁRY^{1, 2}, Miklós SZABÓ³, Ágnes JERMENDY³, Zsolt BAGYURA², Péter BARS¹, Gábor RUDAS¹, Lajos R. KOZÁK¹

¹MR Research Center, Semmelweis University, Budapest

²MTA-SE Cardiovascular Imaging Research Group, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest

³First Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0265> www.elitmed.hu

STRUKTURÁLT KOPONYA-MR-LELETEZÉS NEONATALIS HYPOXIÁS-ISCHAEMIÁS ENCEPHALOPATHIÁBAN – A FEJLESZTÉS SPECIÁLIS KÉRDÉSEI ÉS ELSŐ TAPASZTALATOK

Lakatos A, MD; Kolossváry M, MD; Szabó M, MD, PhD; Jermendy Á, MD, PhD; Bagyura Z, MD; Barsi P, MD, PhD; Rudas G, MD, PhD; Kozák LR, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2018;71(7–8):265–276.

Purpose – To develop an evidence-based, standardized structured reporting (SR) method for brain MRI examinations in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) suitable both for clinical and research use.

Materials and methods – SR template development was based on comprehensive review of the pertinent literature with the basic sections and subdivisions of the template defined according to MRI sequences (both conventional and diffusion-weighted, MR-spectroscopy (MRS), and T2*-weighted imaging), and the items targeted on age-related imaging patterns of HIE. In order to evaluate the usability of the proposed SR template we compared data obtained from the brain MR image analysis of 87 term and 19 preterm neonates with the literature. The enrolled 106 infants were born between 2013 and 2015, went through therapeutic hypothermia according to the TOBY criteria due to moderate to severe asphyxia and had at least one brain MRI examination within the first two weeks of life. Ethical approval was obtained for this retrospective study. Descriptive statistical analysis was also performed on data exported from the structured reporting system as feasibility test.

Célkitűzés – Célunk klinikai és kutatási célokra egyaránt használható, bizonyítékon alapuló, standardizált, strukturált koponya-MR-leletezési rendszer kidolgozása volt neonatalis hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) leletezésére.

Módszerek – A strukturált MR-leletező rendszer tervezése az irodalmi adatok széles körű áttekintésén alapult. A leletező rendszer fastruktúrája részben az „asphyxia MR-protokoll” alapján épül fel, mely T1- és T2-súlyozott, hemodinamikai érzékeny (T2* vagy SWI), illetve diffúziósúlyozott szekvenciákból, valamint MR-spektroszkópiás (MRS) mérésekből áll. A rendszer további alcsoportjai a HIE radiológiai megjelenésén alapulnak, így akár részletekbe menően karakterizálható a HIE-re jellegzetes perifériás és a basalis ganglion-thalamus mintázat, illetve a traumás szülés kapcsán kialakuló, a HIE-hez gyakran társuló intracranialis vérzés. A rendszer tervezése és tesztelése kapcsán, etikai engedélyünk birtokában, a TOBY-kritériumok alapján 2013–2015 között közepes vagy súlyos asphyxiával diagnosztizált, hypothermiával kezelt és az első két élethétben legalább egy MR-vizsgálaton átesett 106 kora- és érett újszülött koponya-MR-leleteit rögzítettük retrospektív adatbázisunkban, majd az adatokat leíró statisztikai módszerekkel elemeztük.

Correspondent: Lajos R. KOZÁK PhD, MR Research Center, Semmelweis University;
1083 Budapest, Balassa u. 6. Telephone/fax: +36-1-459-1580. E-mail: lrkozak@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0368-3663>

Érkezett: 2017. november 30. Elfogadva: 2018. január 2.

Results – The mean gestational age of the study population was 38.3 ± 2.2 weeks; brain MRI was performed on 5.8 ± 2.9 day of life, hence in 78% of our patients after the conclusion of therapeutic hypothermia. Our main imaging findings were concordant to the pertinent literature.

Moreover, we identified a characteristic temporal evolution of diffusion changes. Interestingly 18% ($n=19/106$) of the clinically asphyxiated infants had isolated axial-extraaxial haemorrhage without any imaging sign of HIE.

Conclusion – In this article our approach of reporting HIE cases with our novel SR template is described. The SR template was found suitable for reporting HIE cases, moreover it uncovered time and location dependent evolution of diffusion abnormalities (and pseudonormalization, as well), suggesting its usefulness in clinical research applications. The high number of isolated intracranial haemorrhages, and the changing diffusion pattern emphasizes the importance of early imaging in HIE.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, neonatal, MRI sequences, MRS

Eredmények – A vizsgálatban szereplő betegek átlagosan a $38,3 \pm 2,2$ gestációs héten születtek; a koponya-MR-vizsgálat az esetek 78%-ában a terápiás hypothermiát követően, átlagosan az $5,8 \pm 2,9$ életnapon történt. Az MR-vizsgálatok leletezése során lényegében az irodalmi adatokkal megegyező eltéréseket azonosítottunk, ráadásul megfigyeltük a diffúziós eltérések érdekes időbeli változását is. Az MR-vizsgálatok és klinikai adatok összevetésénél azt tapasztaltuk, hogy a hűtött, klinikailag asphyxiásnak tartott újszülöttek 18%-ánál ($n=19/106$) a HIE MR-jelei hiányoztak, viszont izolált állomány- vagy extraaxialis vérzés volt kimutatható.

Megbeszélés – Közleményünk a strukturált MR-leletezés újfajta megközelítését mutatja be, mely a tesztelés során alkalmasnak bizonyult az újszülöttkori koponya-MR-leletek pontos és szükség szerint részletekbe menő rögzítésére. A tesztelés során végzett adatelemzés érdekes eredményeket mutatott, mint például a diffúziós eltérések evolúciója (pseudonormalizációval egyetemben). Az izolált intracranialis vérzések magas száma, illetve a diffúziós mintázat időbeli változása kiemeli a korai képalkotás jelentőségét HIE-ben.

Kulcsszavak: hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, neonatalis, MR-képalkotás, MRS

Essentials

MRI examinations are more complex compared to other imaging modalities, therefore it can be beneficial to tailor MRI reporting templates to specific clinical indications.

Structured reporting using a standard lexicon aids clinician-radiologist communication by reducing ambiguities, confusions and misunderstanding.

Structured reporting can provide high quality curated dual-use data for clinical and research applications, thus limiting the need of duplicate data input.

Implications for patient care

1. Our structured reporting (SR) template for brain MRI of asphyxiated neonates assists clinician-radiologist communication by highlighting the clinically relevant questions and reducing interpretation ambiguity and misunderstanding with a standard lexicon.

2. The proposed SR template provides easy data management for clinical and research purposes, therefore facilitates the exploration of prognostic factors and promotes individualized patient care.

Supplementary Figure 1. Tree representation of the iSORT template can be found online at Ideggyógyászati Szemle 2018;71(05-06):E001-E002

The radiology report is fundamental in the clinician-radiologist communication. Standardized reports with higher quality and reproducibility allow for better clinical and scientific workflow, therefore facilitate the optimization of individualized patient care, and improve the exploration of possible novel prognostic factors. The term structured reporting (SR) used to describe a wide range of concepts in the literature. It can mean a simple template or macro, or a more complex system with “controlled terminology”. A radiology report communicates important information about the patient to the referring physician and also serves as a legal record, so it should be comprehensive, consistent, “re-readable” for comparison or searchable for scientific purposes¹⁻³. Although the traditional free text reporting affords the radiologist with latitude⁴, it does not always address key clinical questions, and may also contain clinically relevant errors, omissions and ambiguous terms^{3, 5}. Structured reports have the benefit of reducing the incidence of errors, making it easier to extract and compare information, and reducing possible ambiguity (hence misunderstanding) by encouraging the use of a standard lexicon^{3, 4, 6}. Creating a structured reporting template in complex modalities, such as MRI meets several challenges which need to be handled. Compared to other imaging modalities there is more variability in the MR image quality, sequence types and the acquisition parameters. Besides, there are remarkable inter-observer differ-

ences in image interpretation⁷. Our intent was to troubleshoot the above mentioned potential problems and create a clear and consistent reporting template in a user friendly format, providing detailed information and the possibility of easy data extraction. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) was chosen as the target of our template-building efforts as the long-range plan of our work-group of radiologists, neonatologists and information technologists is to build an “asphyxia database”. The goal of such database is to include all relevant data of affected neonates for immediate clinical use while fostering research, as well.

Materials and methods

PATIENTS

Over a 2-year period (2013-2015) 182 infants presented with clinically suspected asphyxia in our university hospital, a tertiary referral center with neonatal intensive care unit. Mildly asphyxiated patients who did not require whole body hypothermia according to the TOBY criteria were excluded from our study, the remaining 128 patients went through therapeutic hypothermia according to TOBY protocol^{8,9}. Further exclusion criteria as the presence of congenital malformations, metabolic disorders, exitus in the early perinatal period and the absence of at least one brain MRI examination disqualified further 22 subjects from inclusion in the study. The brain MRI of the enrolled 106 preterm and term infants were systematically retrospectively evaluated. The institutional review board (Simmelweis University Regional and Institutional Committee of Scientific and Research Ethics, SE TUKEB 62/2016) and the Hungarian Medical Research Council (ETT TUKEB 5705-1/2016/EKU) approved this study. Written informed consent was not required for this study as it was a retrospective trial without any research-oriented intervention.

MR IMAGING

Imaging was performed with a Philips Achieva 3T scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) using an 8-channel SENSE head-coil with T1-weighted 3D spoiled gradient echo [TR=10.68-10.88 ms, TE=4.884-5.258 ms, slice thickness=0.7-1 mm, gap =0.7-1 mm], axial and coronal T2-weighted turbo spin echo [TR=4000 ms (axial), 1489-2766 ms (coronal), TE=100 ms, slice thickness=3 mm, gap=4 mm], axial T2*-weighted

ABBREVIATIONS

DWI: diffusion-weighted imaging
HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy
iSORT: intelligent structured online reporting tool
MR: magnetic resonance
MRS: magnetic resonance spectroscopy
n: number of patients
NAA: N-acetyl-aspartate
PC-MRA: phase contrast MR angiography
ppm: parts per million
PRESS: Point RESolved Spectroscopy
SR: structured reporting
SV-MRS: single voxel magnetic resonance spectroscopy
SWI: susceptibility weighted imaging
TE: time to echo
TOBY: total body hypothermia for neonatal encephalopathy
TOF-MRA: time-of-flight MR angiography
TR: repetition time

gradient echo [TR=554,2-561,5 ms, TE=16,11 ms, slice thickness=3 mm, gap=4 mm] and diffusion-weighted sequences [b-value=1000], and single-voxel proton MR spectroscopy with PRESS (Point RESolved Spectroscopy) acquisition [TE=35, 144, 288ms] obtained from the left thalamus. Total imaging time of the standard protocol did not exceed 30 minutes, however in select cases (neonatal stroke or pending venous sinus thrombosis) arterial time-of-flight MR angiography (TOF-MRA) [TR=17.47ms, TE=3.45 ms, slice thickness=1mm, gap=0.5 mm] and/or phase contrast venous MRA (PC-MRA) [TR=20ms, TE=7.77, sagittal and oblique single slice] was also performed.

IMAGE ANALYSIS

Key MR imaging findings were assessed by re-evaluating the MRI examinations of 106 neonates with the clinical diagnosis of moderate to severe birth asphyxia. The initial free-text reports were written by two radiologists (GR, GV) with at least 10 years of experience in neuro- and pediatric radiology. The retrospective re-evaluation was performed by a pediatric radiologist (AL) with 9 years of experience in radiology. Our reporting standards and the resulting findings were aligned with published evidence, as detailed below.

IMPLEMENTATION OF A NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

To identify the relevant papers, a systematic review of the pertinent literature was performed in

PubMed, Web of Science, and Scopus databases using search terms “infant”, “newborn”, “asphyxia”, “hypoxic-ischemic encephalopathy”, “neonatal encephalopathy”, and “MRI”. Twenty-one review and original articles were considered relevant, after surveying 107 selected abstracts from the 896 search results. Based on the relevant literature the following imaging findings served as the main core of the SR template:

1. *Diffusion characteristics and evolution of diffusion changes over time.* Diffusion-weighted imaging has the highest sensitivity for early detection of hypoxic-ischemic injury by showing diffusion restriction already after the first few hours following the insult^{10–12}. The abnormalities peak at 3–5 days and show a specific evolution^{11, 13, 14}. Over time there are new areas appearing with restricted diffusion, besides simultaneous pseudonormalization at the anatomic regions that had showed diffusion restriction earlier^{11, 13–17}. The evolution of the pattern is different in case of normothermia or hypothermia¹⁶, but early MRI robustly predicts the extent of injury¹⁸. Neonatal stroke is also nicely visualized on DWI^{19, 20}.

2. *Patterns of injury detected on standard anatomic sequences.* T1- and T2-weighted images are not effective in the early detection of cerebral edema and white matter lesions as they show prolonged relaxation times only 1–2 days after the injury^{22–24} and may appear normal during the first days after a hypoxic-ischemic event despite severe brain damage^{11, 21}. Hence the role of conventional sequences is supported by the fact that in many patients, the precise timing of the injury is not known²⁹. T1-weighted images are advocated to be used for the assessment of the basal ganglia and the thalami^{17, 25, 26}, while cortical involvement is best seen with T2-weighting^{13, 27, 28}.

3. *Typical MR-spectroscopy changes in perinatal asphyxia.* Single-voxel proton MR-spectroscopy (PRESS) performed in the basal ganglia and/or thalamus reveals reduced relative concentrations of N-acetyl-aspartate (NAA) and choline and the presence of a lactate peak. The elevation of lactate starts at the time of the hypoxic-ischemic event, peaking at 3 to 5 days, whereas NAA starts to decline around the third day^{11, 13, 26, 29–31}.

4. *Additional findings seen on T2* gradient echo or SWI sequences which might be related or unrelated to HIE, but have a significant therapeutic consequence* as the sequelae of germinal matrix/intraventricular hemorrhage in preterm infants, incidental extra-axial or parenchymal hemorrhage³² or sinovenous thrombosis^{26, 27, 33}. Both T2*-weighted gradient echo and SWI imaging results are included

in the reporting template to accommodate for differences in imaging protocols, e.g. during the reported period of 2013–2015 our protocol included a T2*-weighted gradient echo series, but upon a system update in 2016 we changed our protocol to include SWI instead (data collected after 2015 not presented in this paper).

The above-listed primary attributes designated the most important imaging findings to be included in a radiology report in case of HIE. The reporting template was developed in the iSORT (intelligent structured online reporting tool) software framework created by *Bioscreen Ltd., Debrecen, Hungary*. is commercially available (www.bioscreen.hu) and can be used for developing any kind of structured reporting module.

EVALUATION OF THE NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

In order to test the utility of the reporting template, the initial development and improvement was followed by an evaluation of the SR template with re-reporting of retrospective imaging data. The aim of this re-reporting based data input and basic data analysis on all the 106 patients was to find out whether the proposed system can be used in everyday clinical practice. Imaging findings were recorded in the reporting template during reading. We estimated the time-demand of report-filling and explored whether substantial anatomic regions or statements are missing which should be definitely added in the report. A basic descriptive statistical analysis was also performed to evaluate the temporal evolution pattern of diffusion changes observed during the review of our patient population. Furthermore we aimed to find out whether the clinical diagnosis of asphyxia was supported by MR imaging or not.

Results

IMAGING FINDINGS IN HIE

Our imaging findings regarding the MRI examinations of 106 (19 preterm and 87 term) neonates were concordant with the pathognomonic signs found in the literature.

1. *Diffusion-weighted images:* Early signs of HIE as diffusion restriction were seen in 42% (n=8/19) of the premature and in 32% (n=28/87) of the term infants. Pseudonormalization, showing the temporal evolution of diffusion changes was obvious with follow-up imaging (**Figure 1**).

2. *T1- and T2-weighted images*: The late signs of HIE visible on the conventional sequences appeared less frequently in the examined patient population, presumably due to effective therapeutic hypothermia and the timing of the MRI examination (**Figure 2**).

3. *MR-spectroscopy*: Reduced relative concentrations NAA and choline with the presence of a lactate peak were found in all patients with restricted diffusion (35%) (**Figure 3**). In 4 term infants the MRS abnormality was the only sign of HIE.

4. *T2*-weighted images*: Hemorrhage affected a remarkable share, about 35% of our patient population. In preterm infants subependymal-intraventricular hemorrhage occurred most frequently (n=9/19). Term infants were mainly affected with parenchymal hemorrhage in 15% (n=13/87) and with subdural hemorrhage in 13% (n=11/87), with the latter evolving due to traumatic delivery in most of the cases. Extra-axial hemorrhages as subgaleal (n=2), subarachnoid (n=1) and epidural hemorrhage (n=1) and sinovenous thrombosis were uncommon, seen in only some cases.

IMPLEMENTATION OF A NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

Following multiple appointments with neonatologists, a standard lexicon and the clinical viewpoints were determined with the above-detailed four core radiological principles providing the backbone of the reporting template. The SR template was devised to follow a systematic outline with headings and subheadings in a tree structure (**Supplementary Figure 1**). Separate sections of clinical details, technique, imaging findings and final impression were distinguished (**Table 1**).

The first section is composed of patient data and the technical aspects of the MRI examination. The possible etiologies of HIE, the scanner types, the sequences and acquisition parameters are listed herein with the most frequent answers marked as default options. The length of the scanning and the patient's age at the time of the examination are calculated automatically from the specified data. The second part records signal intensity changes in nested anatomic landmarks. Making subdivisions according to the conventional sequence types, DWI, the MRS pattern and MRA (the latter performed only in select cases) contributes to the lucidity of the system. The third section includes the radiologist's opinion and enables file upload.

The peculiarity of the system is that predefined terms such as anatomic sites, observation descriptors and distinct values appear in divisions and sub-

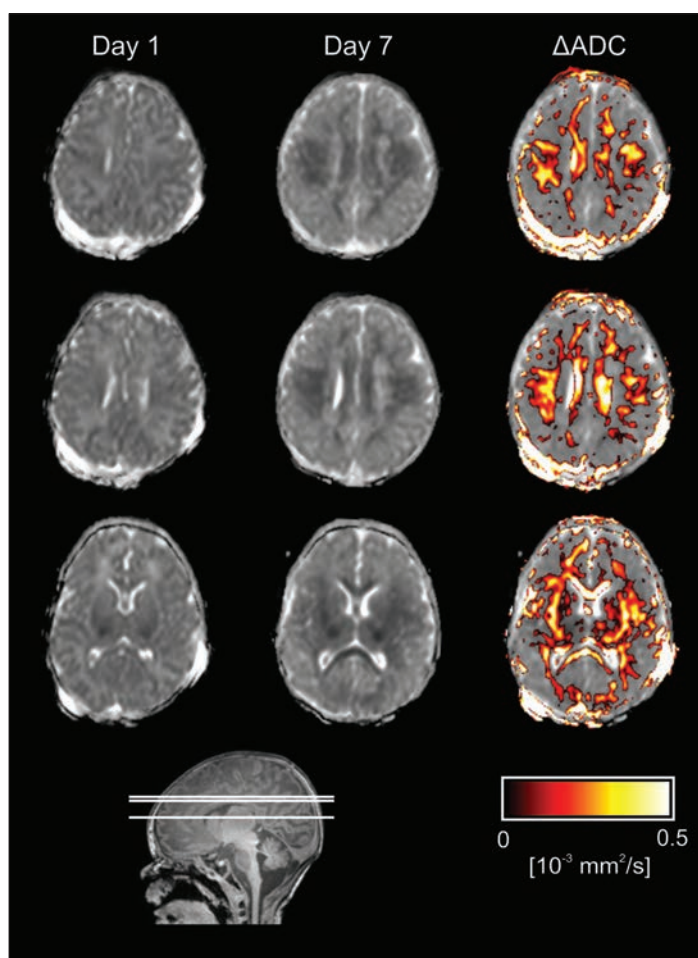


Figure 1. Evolution of the diffusion changes over time. Two sets of ADC-maps at different time points (day 1 and day 7) and the corresponding overlay images (ADC) show the timely pattern of diffusion changes. The first column of images were obtained at the age of 1 day, the second 7 days after birth. The involvement of the thalami and the putamina seen on the 1st day shows expansion to the corpus callosum and the corona radiata on the 7th day

divisions at different levels, starting from a broader range, tapering to a more specific option (**Table 2, 3**), for a full overview of the reporting template, see **Supplementary Figure 1**.

The reporting radiologist has the freedom of choice whether to go into details or not. The reporting form is composed of single- and multiple-choice questions with point-and-click options of the allotted answers. Free text fields are also available to write comments and notes in cases when the predefined answers do not suite the reporting radiologist. The data points are saved to an on-site database where they can be queried and imported into statistical ready format for further analysis. An example of the working version of the template is shown in **Figure 4**. Note, that the iSORT frame-

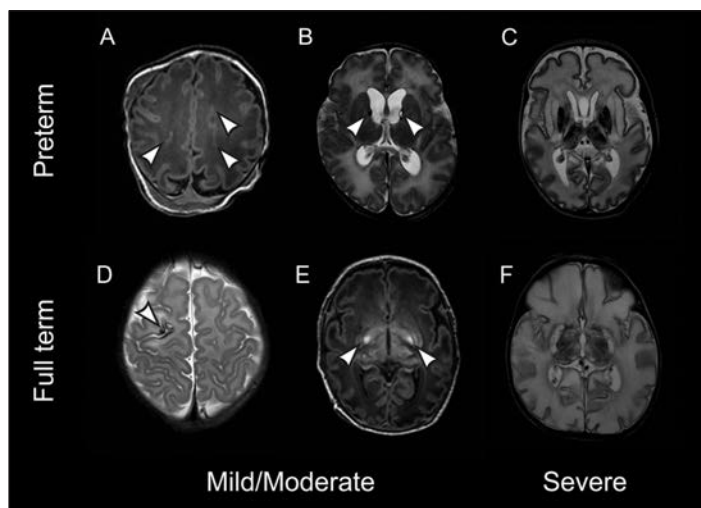


Figure 2. The brief spectrum of MR imaging findings in mild to moderate and severe asphyxia. The upper row (A–C) represents the changes seen in preterm infants. The patterns characteristic for term infants are shown in the lower row (D–F). Axial T1W-image (A) shows multiple bilateral high signal intensity foci in the periventricular white matter (arrows) representing acute periventricular leukomalacia in an infant born on the 34th week of gestation. T2W-image (B) shows bilateral germinal matrix hemorrhage (arrows) in infant born on the 36th week of gestation. The examination was performed on the 28th day of life. Axial T2W-image (C) shows abnormal signal intensity and diminished volume of the white matter, the thalami and the basal ganglia as a result of diffuse neuronal and axonal damage in a preterm infant born on the 34th week of gestation. T2W-image (D) shows cortical laminar necrosis and subcortical damage in the right precentral gyrus and the neighboring superior and middle frontal gyri (arrow) in a three-week-old term infant. These findings are suggestive of the peripheral pattern of HIE. T1W-image (E) of an 8-day-old term infant shows abnormal high signal intensity in the globi pallidi (arrows), and slight signal change in the medial aspect of the putamina in keeping with basal ganglia pattern of HIE. T2W-image (F) of a 2-week-old severely asphyxiated term infant shows the diffuse, extensive gray- and white matter damage involving of the thalami and the basal ganglia

work provides flexibility to extend the template if it becomes necessary based on new clinical evidence or novel research goals.

EVALUATION OF THE NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

The HIE reporting template was easy to use, and it helped in efficient recording of the imaging findings in a reasonable time frame as the learning curve was relatively fast. Completing one report after 2 hours of training took approximately 1-5 minutes depending on the complexity of the imaging findings.

We relied on the flexibility of the iSORT framework by performing iterative adjustments to the template during the feasibility study, by changing and adding descriptors and including an option to measure the detected signal abnormalities. When giving full particulars which were beyond possibility a not available (N/A) option was also added.

Data access and basic statistical analysis was also facilitated by the iSORT framework, it was easy to query clinical information from the database. Example of information obtained with minimal effort included gestational weight (mean±SD: 3149±582g; range: 1490-4300g), gestational age (mean±SD: 38.3±2.2 weeks; range: 30.0-43.0 weeks), brain MRI examination time (mean: 5.8±2.9 days; range: 1-14 days) of the 106 evaluated neonates. It also became evident that 78% of the MRI examinations was performed after the completion of therapeutic hypothermia, while the remaining 22% was performed during or prior to therapy. Evaluating imaging patterns revealed that diffusion changes show a characteristic temporal evolution (Table 4). Moreover, it stood out that 18% (n=19/106) of the infants who were clinically considered asphyxiated had isolated axial-extraaxial haemorrhage without the imaging signs of HIE.

Discussion

IMAGING FINDINGS AND HYPOTHERMIA

One can consider the fact that in 78% of our patients the MRI examinations were performed after hypothermic treatment as a limitation of our study, however the effect of hypothermia on the predictive power of imaging is still debated. In one hand, Rutherford et al. showed that the predictive value of MRI for subsequent neurological impairment is not affected by presence or absence of therapeutic hypothermia³⁴, while on the other hand Shankaran et al showed fewer areas of infarction and a trend towards more normal scans following whole body hypothermia³⁵. More subjects and more imaging data is required to gain better insight whether there is any interference between hypothermic treatment and imaging that may render the MRI results of asphyxiated infants unremarkable.

IMPLEMENTATION OF A NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

Here we introduced a novel SR template for HIE dedicated to report brain MRI examinations of asphyxiated neonates. Besides the personal expert-

ise and experience of the collaborating radiologists and non-radiologists, published evidence served as foundation of the template. The main advantage of the proposed template is that its questions direct the attention of the radiologist towards the “not to miss” findings of HIE. However, this guidance can also be considered a disadvantage by some, claiming that it limits the radiologist’s latitude of idiosyncratic reporting. To ease the constraints enforced by the structure of the template, comment fields provide opportunity for notes, and remarks in cases when the predefined structure do not fully suite the reporting radiologist needs.

The main limitation of our currently proposed SR template is that it is customized for a particular modality and a specific patient population, i.e. MRI in asphyxiated infants. Yet, the basic constitution is adaptable to report brain MRI of other indications and age groups, and the template can be extended to include other modalities, as well.

TEN GOLDEN RULES OF IMPLEMENTING A PROPER SR TEMPLATE

Imaging represents an important, yet limited part of available clinical information for a given patient or condition. Nevertheless in order to successfully integrate imaging results to the medical “big data” either for diagnostic or research purposes it is inevitable to create user friendly databases. Such systems can be considered effective only if they save time and eliminate repeated (multiple) data input, by being capable for everyday use in radiology reporting while providing enough detail for research purposes, as well. Our suggestions advisable to consider before the development of such structured reporting templates are presented in **Table 5**.

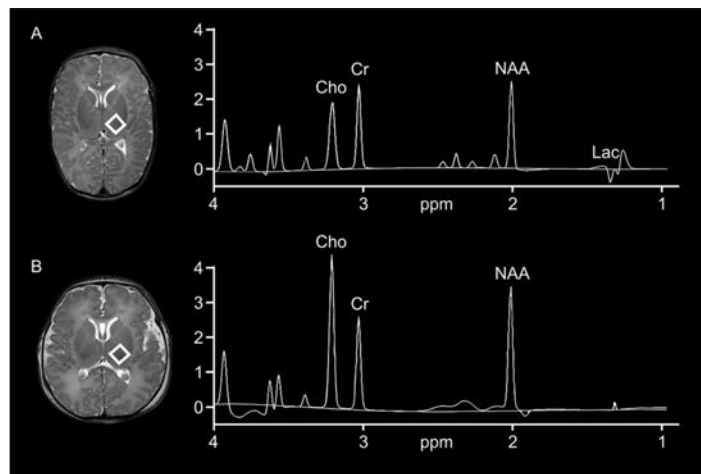


Figure 3. Proton SV-MR spectroscopy acquired from the left thalamus (TE=144ms) on the 2nd day of life of a term infant shows prominent lactate peak, a characteristic inverse doublet, resonating at 1.3ppm, and decreased NAA and choline (Ch) compared with creatine (Cr), suggestive of severe HIE (A). Normal metabolite levels for age are shown for comparison (B)

Following the above mentioned ten golden rules results in a user-friendly reporting template and an underlying database beneficial for radiologist, fellow clinicians and clinical researchers.

EVALUATION OF THE NOVEL STRUCTURED REPORTING TEMPLATE FOR HIE

There was a high proportion (18%) of isolated intracranial haemorrhage cases without the MRI signs of HIE. This remarkable finding emphasizes the importance of early MRI examinations in therapeutic decision making. Indeed, early imaging may help to avoid unnecessary hypothermia treatment with all its possible adverse effects. Yet, the proto-

Table 1. Main sections of the iSORT for HIE MRI reporting template

iSORT for HIE framework			
Section I.	Section II.		Section III.
Patient information	T1/T2WI	Ventricular system Subarachnoid space Signal changes	Final impression
Clinical data, Indication	T2*WI	Hemorrhage	HIE grading
	DWI+ADC	Thrombosis	
		Restricted diffusion Facilitated diffusion Stroke	
MRI Technique	MRS	Peak of normal metabolites Presence of lactate peak	File upload
	MRA	Arteries Veins	

Table 2. Division of the anatomic regions of the cerebrum in the iSORT for HIE template

Cerebrum												
Cortex				Deep gray matter			White matter			Corpus callosum		
Left	Frontal	Precentral gyrus		Left	Thalamus	VL	Left	Internal cap- sule	ALIC	Rostrum		
		Superior	frontal gyrus			Rest			PLIC			
		Middle										
		Inferior										
		Tempo- ral	Superior		temporal gyrus	Putamen		PL	Extrenal capsule			
			Middle					Rest	Corona radiata			
			Inferior			Centrum semiovale						
			Medial		occipito- temporal gyrus	Globus pallidus		Optic radiation	Genu			
			Lateral			Caudate nucleus		Corticospinal tract				
	Gyrus parahippocam- palis		Germinal matrix (cau- dothalamic groove)		Frontal			subcortical				
								periventricular				
	Parietal	Postcentral gyrus			Clastrum	Occipital		subcortical				
		Superior							parietal lobule	subcortical		
		Inferior									periventricular	
		Supramarginal gyrus							Parietal		subcortical	
		Angular gyrus										periventricular
	Occi- pital	Occipital pole				subcortical						
		Lingual gyrus						periventricular				
		Occipitotemporal gyrus										
		Calcarine (visual) cortex										
Cuneus												
Right	Frontal	Precentral gyrus		Right	Thalamus	VL	Right		Internal capsule	ALIC	Splenium	
		Superior	frontal gyrus			Rest		PLIC				
		Middle										
		Inferior										
		Tempo- ral	Superior		temporal gyrus	Putamen		PL	External capsule			
			Middle					Rest	Corona radiata			
			Inferior			Globus pallidus		Centrum semiovale				
			Medial		occipito- temporal gyrus	Caudate nucleus		Optic radiation				
			Lateral			Corticospinal tract						
	Gyrus parahippocam- palis		Germinal matrix (caudothalamic groove)		Frontal			subcortical				
								periventricular				
	Parietal	Postcentral gyrus			Clastrum	Occipital		subcortical				
		Superior							parietal lobule	periventricular		
		Inferior									subcortical	
		Supramarginal gyrus							Parietal		subcortical	
		Angular gyrus										periventricular
	Occi- pital	Occipital pole				subcortical						
		Lingual gyrus						periventricular				
		Occipitotemporal gyrus										
		Calcarine (visual) cortex										
Cuneus												
Other	Cinaulate avrus											

Table 3. Division of the anatomic regions of the liquor filled spaces in the iSORT for HIE template

Liquor filled spaces							
Septum pellucidum abnormality	Ventricular system				Subarachnoid space		
SPC	paired			unpaired	paired		unpaired
cavum Vergae	Lateral ventricles	left	Frontal horn	III.rd ventricle	left	Frontal	Interhemispheric fissure
cavum velum interpositum			Temporal horn			Parietal	Suprasellar cistern
			Occipital horn			Temporal	Ambient cistern
			Trigone			Occipital	Quadrigeminal cistern
			Cella media			Posterior fossa	Prepontine cistern
right		Frontal horn	IV.th ventricle	right	Frontal	Interpeduncular cistern	
		Temporal horn			Parietal	Cerebellopontine cistern	
		Occipital horn			Temporal	Premedullary cistern	
		Trigone			Occipital	Meckel cave	
		Cella media			Posterior fossa	Cisterna Magna	
Foramen Monroe	left	Cerebral aqueduct					
	right						
Foramen Luschka	left	Foramen Magendie					
	right						

Level1

Level2

Level3

Level4

Level5

Examination characteristics

Examination sequences

T1 T2 Findings

Hemo abnormalities

DWI abnormalities

T1 T2 Score system for research

Additional information

Examination characteristics

Examination sequences

T1 T2 Findings

Hemo abnormalities

DWI abnormalities

Diffusion abnormalities: ☒ Restricted ☐ Facilitated ☐ Stroke

Restricted diffusion

Extent of abnormality: ☒ Single ☐ Multiple

Description of diffusion abnormalities

T1 T2 Score system for research

Additional information

Examination sequences

T1 T2 Findings

Hemo abnormalities

DWI abnormalities

Diffusion abnormalities: ☒ Restricted ☐ Facilitated ☐ Stroke

Restricted diffusion

Extent of abnormality: ☒ Single ☐ Multiple

Description of diffusion abnormalities

T1 T2 Score system for research

Additional information

DWI abnormalities

Diffusion abnormalities: ☒ Restricted ☐ Facilitated ☐ Stroke

Restricted diffusion

Extent of abnormality: ☒ Single ☐ Multiple

Axial region: ☒ Cortical grey matter ☐ White matter ☐ Corpus callosum ☐ Brainstem ☐ Cerebellum

Frontal diameter (mm):

Sagittal diameter (mm):

Axial diameter (mm):

Description of diffusion abnormalities

T1 T2 Score system for research

Restricted diffusion

Extent of abnormality: ☒ Single ☐ Multiple

Axial region: ☐ Cortical grey matter ☒ Deep grey matter ☐ White matter ☐ Corpus callosum ☐ Brainstem ☐ Cerebellum

Right deep grey matter

Deep grey matter: ☐ VL, thalamus ☐ Thalamus other ☐ PL, putamen ☐ Putamen other ☐ Glob pall ☐ Nac, clau ☐ Germinal matrix ☐ Caudatum ☐ NA

Left deep grey matter

Deep grey matter: ☐ VL, thalamus ☐ Thalamus other ☐ PL, putamen ☐ Putamen other ☐ Glob pall ☐ Nac, clau ☐ Germinal matrix ☐ Caudatum ☐ NA

Figure 4. Data input example for the iSORT for HIE template. The template consists of nested levels of terms starting from broad categories tapering towards more detailed, narrow descriptions. Detailed input of observations are guided by the responsive nature of the template, i.e. mouse clicks (represented by red checkmarks) at a given level of description, result in the extension of the terms representing a sublevel. Multiple levels can be nested under each observation or anatomical region (see Supplementary Figure 1 for details), and selections are non-exclusive, i.e. cortical grey matter, white matter, etc. can simultaneously be selected in Level4, leading to structure specific subcategories in Level5 from which only deep grey matter is detailed in the figure

cols allow a very narrow time window (maximum of 6 hours from birth) for the initiation of cooling that seriously limits the opportunity of performing MRI in these critically ill and instable newborns^{36, 37}.

On the same token, recent recommendation of

the American College of Obstetricians and Gynecologists suggests an early imaging (first 24-96 hours of life) with further follow-up imaging (between 7-21 days of life) to define the full nature of abnormalities¹⁵. However, our feasibility study showed a very specific temporal evolution of diffu-

Table 4. Temporal evolution of diffusion changes in infants who presented with restricted diffusion on MRI examination. 36 infants of the total of 106 showed restricted diffusion at one or more anatomic areas. Age at the time of MRI-examination is indicated in the column headers, the affected anatomic areas are shown in the row headers, 'n' represents the number of patients. The percentages show the occurrence of diffusion restriction in anatomic areas at different ages. Partitioning the patients with respect to the age at the MRI examination and the affected anatomic area showed the evolution of changes over time and space. The incidence of the diffusion restriction in the thalami showed a steady decline, while the involvement of the optic radiations increased until the 7-8th day, followed by decrease over the next days

Age	1-2 days	3-4 days	5-6 days	7-8 days	9-10 days
Region	n=9	n=12	n=7	n=4	n=4
Thalamus	77,78%	33,33%	28,57%	25,00%	25,00%
Putamen	11,11%	0,00%	0,00%	25,00%	0,00%
Globus Pallidus	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	0,00%
Caudate Nucleus	0,00%	0,00%	14,29%	0,00%	0,00%
PLIC	33,33%	8,33%	0,00%	25,00%	0,00%
Optic Radiation	44,44%	66,67%	42,86%	100,00%	50,00%
Corticospinal Tract	44,44%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%
Corpus Callosum	33,33%	50,00%	71,43%	75,00%	50,00%

Age	1-2 days	3-4 days	5-6 days	7-8 days	9-10 days
Region	n=9	n=12	n=7	n=4	n=4
Thalamus	77,78%	33,33%	28,57%	25,00%	25,00%
Putamen	11,11%	0,00%	0,00%	25,00%	0,00%
Globus Pallidus	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%	0,00%
Caudate Nucleus	0,00%	0,00%	14,29%	0,00%	0,00%
PLIC	33,33%	8,33%	0,00%	25,00%	0,00%
Optic Radiation	44,44%	66,67%	42,86%	100,00%	50,00%
Corticospinal Tract	44,44%	0,00%	0,00%	0,00%	25,00%
Corpus Callosum	33,33%	50,00%	71,43%	75,00%	50,00%

changes the timing of the hypoxic event may also be better estimated.

Regarding research applications, the results of the evaluation proved that our SR template provides a quick, precise and effective means of data input for research purposes, too. A more detailed statistical analysis is planned as part of a future project involving a wide range of non-imaging parameters, as well.

THE SR TEMPLATE IN CLINICAL AND RESEARCH WORKFLOW

The proposed reporting system leads to faster data recording and more detailed, and standardized information compared to conventional free-text report with a steep learning curve. By integrating our SR template with the comprehensive clinical database (e.g. hospital information system, HIS) the radiologist may have access to clinical data and at the same time quantified imaging results become immediately available for clinical use. Furthermore, the system may prove particularly beneficial in clinical research, too by enabling bulk data input, arrangement, search and export leading to high quality curated data.

Reducing interpretation ambiguity may have an immediate direct positive impact on patient care in a routine clinical setting, while also providing high quality data for research purposes. Nevertheless, no template is perfect, and only time can pinpoint its weaknesses through usage and systematic re-evalu-

Table 5. Ten golden rules of implementing a proper SR template

1. Establish a proper information technology background.
 2. Make an agreement with the clinicians involved in treating the specific patient group about a standard lexicon.
 3. Define specific clinical questions essential to be answered. (A multidisciplinary approach and, again, collaboration with clinicians is crucial.)
 4. Define additional questions or accessory findings which also appear to be relevant based on prior evidence of future research applications.
 5. Arrange sets of questions in a tree structure, starting from a broad range tapering towards more detailed, narrow categories.
 6. Assign a core report for general use.
 7. Expand the core template with additional questions addressed towards a specific clinical problem. (As the MRI protocols are also tailored to marked indications e.g. asphyxia, epilepsy, headache or suspected tumor, etc. the template should also follow a distinct train of thoughts.)
 8. Allow free-text fields for notes, comments or rarities which may be lacking from the reporting structure.
 9. Test and refine the system before launching.
 10. Enable iterative modifications and updates based on user feed-back, while implementing a regular revision of the template, as well.

sion patterns that further emphasizes the importance of the timing of MRI examinations. Moreover, based on the temporal evolution of diffusion

ation, which we plan to pursue alongside its extension for further pediatric conditions in the near future.

Conclusions

Here we introduced an HIE-specific structured reporting template and showed that it provides an appropriate tool for reporting MRI findings in HIE. The proposed SR template was able to identify cases of isolated intracranial haemorrhage without the MRI signs of HIE, which underlines the importance of the earliest possible imaging-supported diagnoses of HIE to avoid unnecessary hypothermic intervention. Nevertheless, the interference of hypothermic treatment and imaging results have to be better investigated on a larger scale. Based on our initial experience, the proposed reporting tem-

plate would be appropriate for such large scale investigative efforts, that we plan to pursue in the near future.

Advances in knowledge

1. We introduce a novel way of structured reporting in hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).
2. Our strategy of the development of an evidence-based structured reporting template is presented starting from literature review, ending with the results of a feasibility study and ten golden rules as a conclusion.

REFERENCES

1. Schwartz LH, Panicek DM, Berk AR, Li Y, Hricak H. Improving communication of diagnostic radiology findings through structured reporting. *Radiology* 2011;260:174-81. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101913>
2. Kahn CE, Jr., Langlotz CP, Burnside ES, et al. Toward best practices in radiology reporting. *Radiology* 2009;252:852-6. <https://doi.org/10.1148/radiol.2523081992>
3. Weiss DL, Langlotz CP. Structured reporting: patient care enhancement or productivity nightmare? *Radiology* 2008;249:739-47. <https://doi.org/10.1148/radiol.2493080988>
4. Gunderman RB, McNeive LR. Is structured reporting the answer? *Radiology* 2014;273:7-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132795>
5. Bosmans JM, Neri E, Ratib O, Kahn CE, Jr. Structured reporting: a fusion reactor hungry for fuel. *Insights into imaging* 2015;6:129-32. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0368-7>
6. Marcovici PA, Taylor GA. *Journal Club*: Structured radiology reports are more complete and more effective than unstructured reports. *AJR American journal of roentgenology* 2014;203:1265-71. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12636>
7. Colledge N, Sellar R, Wardlaw J, Lewis S, Mead G, Wilson J. Interobserver agreement in magnetic resonance brain and neck imaging. *J Neuroimaging* 2006;16:47-51. <https://doi.org/10.1177/1051228405001479>
8. Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:17. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-8-17>
9. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003311. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
10. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR American journal of neuroradiology* 1998;19:143-9.
11. Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR American journal of neuroradiology* 2006;27:533-47.
12. Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, et al. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR American journal of neuroradiology* 1999;20:1658-70.
13. de Vries LS, Groenendaal F. Patterns of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neuroradiology* 2010;52:555-66. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0674-9>
14. Ghei SK, Zan E, Nathan JE, et al. MR Imaging of Hypoxic-Ischemic Injury in Term Neonates: Pearls and Pitfalls. *Radiographics* 2014;34:1047-61. <https://doi.org/10.1148/rg.344130080>
15. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstetrics and gynecology* 2014;123:896-901.
16. Gano D, Chau V, Poskitt KJ, et al. Evolution of pattern of injury and quantitative MRI on days 1 and 3 in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research* 2013;74:82-7. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.69>
17. Rutherford M, Martinez Biarge M, Allsop J, Counsell S, Cowan F. MRI of perinatal brain injury. *Pediatric radiology* 2010;40:819-33. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1620-z>
18. Chakkarapani E, Poskitt KJ, Miller SP, et al. Reliability of Early Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Necessity of Repeating MRI in Noncooled and Cooled Infants With Neonatal Encephalopathy. *J Child Neurol* 2016;31:553-9. <https://doi.org/10.1177/0883073815600865>
19. Rutherford MA, Ramenghi LA, Cowan FM. Neonatal stroke. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2012;97:F377-84. <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2010-196451>
20. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatric neurology* 2014;51:760-8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031>
21. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late mag-

- netic resonance imaging findings in relation to outcome. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 1996;75:F145-51.
<https://doi.org/10.1136/fn.75.3.F145>
22. *Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM.* Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR American journal of neuroradiology* 1995;16:427-38.
 23. *Rutherford M, Srinivasan L, Dyet L, et al.* Magnetic resonance imaging in perinatal brain injury: clinical presentation, lesions and outcome. *Pediatric radiology* 2006;36:582-92.
<https://doi.org/10.1007/s00247-006-0164-8>
 24. *Rutherford M, Ward P, Allsop J, Malamateniou C, Counsell S.* Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. *Early human development* 2005;81:13-25.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.10.011>
 25. *Sugiura H, Kouwaki M, Kato T, et al.* Magnetic resonance imaging in neonates with total asphyxia. *Brain & Development* 2013;35:53-60.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.04.002>
 26. *Badve CA, Khanna PC, Ishak GE.* Neonatal ischemic brain injury: what every radiologist needs to know. *Pediatric radiology* 2012;42:606-19.
<https://doi.org/10.1007/s00247-011-2332-8>
 27. *Shroff MM, Soares-Fernandes JP, Whyte H, Raybaud C.* MR imaging for diagnostic evaluation of encephalopathy in the newborn. *Radiographics* 2010;30:763-80.
<https://doi.org/10.1148/rg.303095126>
 28. *Heinz ER, Provenzale JM.* Imaging Findings in Neonatal Hypoxia: A Practical Review. *American Journal of Roentgenology* 2009;192:41-7.
<https://doi.org/10.2214/AJR.08.1321>
 29. *Barkovich AJ.* MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR American journal of neuroradiology* 1992;13:959-72; discussion 73-5.
 30. *Chao CP, Zaleski CG, Patton AC.* Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics* 2006;26(Suppl 1):S159-72.
<https://doi.org/10.1148/rg.26si065504>
 31. *Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, et al.* Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res* 2004;56:960-6.
<https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000144819.45689.BB>
 32. *Sirgiovanni I, Avignone S, Groppo M, et al.* Intracranial haemorrhage: an incidental finding at magnetic resonance imaging in a cohort of late preterm and term infants. *Pediatric radiology* 2014;44:289-96.
<https://doi.org/10.1007/s00247-013-2826-7>
 33. *Kitamura G, Kido D, Wycliffe N, Jacobson JP, Oyoyo U, Ashwal S.* Hypoxic-ischemic injury: utility of susceptibility-weighted imaging. *Pediatric neurology* 2011;45:220-4.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.06.009>
 34. *Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al.* Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:39-45.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70295-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70295-9)
 35. *Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, et al.* Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2012;97:F398-404.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301524>
 36. *Gunn AJ, Thoresen M.* Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154-69.
<https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.01.007>
 37. *Drury PP, Bennet L, Gunn AJ.* Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2010;15:287-92.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.005>

CAN HIGH URIC ACID LEVELS BE AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE DUE TO LARGE-ARTERY ATHEROSCLEROSIS?

Türkan ACAR¹, Yeşim GÜZEY ARAS¹, Sıdıka Sinem GÜL², Bilgehan Atılgan ACAR¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Turkey

²Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0279> www.elitmed.hu

LEHET A MAGAS HÚGYSAVSZINT A NAGYÉR-ATHEROSCLEROSIS KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ AKUT ISCHAEMIÁS STROKE FÜGGETLEN RIZIKÓFAKTORA?

Acar T, MD; Aras YG, MD; Gül SS, MD; Acar BA, MD
Ideggyógy Sz 2018;71(7–8):279–283.

Introduction – Uric acid is a molecule that is known to act as a natural antioxidant in acute oxidative stress conditions such as acute ischemic stroke (AIS). Although there are several studies on the prognostic value of serum uric acid (UA) level, especially the AIS, its importance in ischemic stroke is still controversial. Our aim in this study is to investigate whether the serum UA level is an indicative biomarker in the large-artery atherosclerosis in the AIS etiology.

Material and method – Of the patients admitted to Sakarya University Training and Research Hospital Department of Neurology between January 2017 and November 2017, 91 hospitalized patients, who had AIS diagnosis and had their uric acid levels measured, were analyzed retrospectively. Patients with diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), smoking habit, obesity, gout, hyperlipidemia (HL) and renal failure were excluded from the study. Patients were classified as anterior system and posterior system infarct. Then, patients were divided into two groups, one with internal carotid artery (ICA) > 50% stenosis and the other with ICA < 50% stenosis according to carotid-vertebral artery doppler USG examination performed for etiology. Serum UA, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels of both groups were statistically compared.

Results – In the comparison of serum UA values of ICA>50% stenosis and ICA<50% stenosis group of AIS patients, a statistically significant difference was found between the UA levels ($p<0.000$), but there was no difference between total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin values ($p>0.05$).

Conclusion – High uric acid levels can be considered an independent, indicative risk factor for large-artery disease in AIS.

Keywords: uric acid, large-artery atherosclerosis, acute ischemic stroke

Háttér és cél – Ismert, hogy a húgysav természetes antioxidánsként viselkedik az akut oxidatív stressz (például akut ischaemiás stroke/AIS) körülményei között. Habár eddig számos tanulmány vizsgálta a szérumban húgysavszintjének prognosztikus értékét, különösen AIS esetében, annak szerepe – különösen ischaemiás stroke esetében – egyelőre ellentmondásos. Célunk annak vizsgálata volt, hogy használható-e prognosztikus biomarkerként a szérumban húgysavszint a nagyér-atherosclerosis következtében kialakuló AIS esetében.

Anyagok és módszer – A Sakarya Egyetem Oktatókórházának Neurológiai Osztályán 2017 januárja és 2017 novembere között AIS diagnózissal kezelt, húgysavszintlelettel rendelkező 91 beteg adatainak retrospektív elemzése. A diabetes mellitus, a hypertonia, a dohányzás, az elhízás, a kösvény, a hyperlipidaemia és a veseelégtelenség kizáró tényezők voltak. A betegeket az alapján osztályoztuk, hogy az előlő vagy a hátulsi rendszerben következett-e be az infarktus, illetve hogy milyen mértékű volt a Doppler-USG-vizsgálat által kimutatott arteria carotis interna stenosis (ICA > vagy < 50%), majd összehasonlítottuk a csoportok szérumban húgysav-, teljes bilirubin-, direkt és indirekt bilirubinértékeit.

Eredmények – Az ICA >50% stenosis és az ICA <50% stenosis csoport szérumban húgysavértékeinek összehasonlítása statisztikailag szignifikáns ($p<0,000$) különbséget mutatott, azonban nem volt szignifikáns különbség a teljes, direkt és indirekt bilirubinértékek között ($p>0,05$).

Következtetés – A magas húgysavszint a nagyér-atherosclerosis következtében kialakuló akut ischaemiás stroke független rizikófaktor.

Kulcsszavak: húgysav, nagyér-atherosclerosis, akut ischaemiás stroke

Correspondent: Dr. Yeşim GÜZEY ARAS, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Turkey.
E-mail: yesimguzeyaras@hotmail.com

Érkezett: 2018. február 13. Elfogadva: 2018. április 10.

Stroke is among the most common causes of both mortality and morbidity throughout the world¹. While mortality rates during the acute stroke period are as high as 20%, this rate maintains its higher level in later years compared to the general population². Many studies are carried out every year to prevent stroke and to achieve good outcomes in the acute phase. It is known that oxidative stress, which occurs through free radicals in AIS and causes great damage in biological organs, causes neuronal damage and this damage also determines the severity and prognosis of the disease³. Bilirubin is the final product of heme metabolism and is believed to be one of the most important endogenous antioxidants in mammalian tissues. Although it is believed today that it reduces carotid plaque formation and ischemic stroke development, little is known about its role in this mechanism⁴.

As an antioxidant molecule derived from adenine and guanine based purine compounds, uric acid (UA) is present in ionic form as urate at physiological pH and therefore is called urate. UA is a metabolite resulting from the degradation of adenosine triphosphate, DNA and RNA in purine metabolism⁵. It is reduced to allantoin by urate oxidase (uricase), a hepatic enzyme in mammals. It is known that high serum UA levels are associated with HT and renal failure. In addition, elevated serum UA levels is a moderate risk factor for stroke and cardiovascular disease, especially in patients with DM and HT^{6,7}. Although some studies have shown an increase in the serum UA level, which is a potent endogenous antioxidant, in the first hour of AIS, the relationship between serum UA levels and stroke is still controversial^{8,9}.

In this study, we aim to investigate whether serum UA level is an independent risk factor for patients with ICA > 50% stenosis, excluding other stroke-related risk factors.

Material and method

In this study, the files of 567 patients who had been admitted to the Neurology Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital between January 2017 and November 2017 were evaluated retrospectively. Patients with transient ischaemic attack, previous stroke history, cardioembolic stroke, and who had HT, DM, hyperlipidemia, myocardial infarction, chronic renal failure, congestive heart failure, malignancy, gout, and smoking history were excluded, and 91 patients were included in the study. All the patients were selected

among those who had laboratory tests performed within the first 24 hours after the presentation of clinical symptoms. Demographic data such as age and gender of the patients were recorded. Patients were divided into two groups, one with internal carotid artery (ICA) > 50% stenosis and the other with ICA < 50% stenosis according to carotid-vertebral artery doppler USG examination performed for etiology. The evaluation of carotid stenosis were made hemodynamically by doppler ultrasound scan according to the North American Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

Patients were also classified according to localization of the infarct as anterior system infarction (anterior cerebral artery, middle cerebral artery) and posterior system infarction (posterior cerebral artery infarct, vascular lesions in the brain stem). Serum UA, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels of both groups were examined.

Laboratory method: In our hospital's biochemistry laboratory, the range of 3.5-7.2 mg/dl values was accepted within the normal limits for uric acid. And, values of 0.2-1.2 mg/dl for total bilirubin, 0-0.2 mg/dl for direct bilirubin, and 0.1-1 mg/dl for indirect bilirubin were accepted to be within normal limits. Normal Blood Pressure was accepted as <120/<80 mmHg. Glucose levels were accepted as 74-106 mg / dl normal range. LDL level: 0-100 mg / dl was accepted as normal range. Triglyceride level: 0-200 mg / dl was accepted as normal range.

Statistical analysis: Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U-test was used in the analysis of quantitative independent data. Chi-square test was used to analyze qualitative independent data. SPSS 22.0 program was used in the analysis.

Results

Of the 91 patients included in the study, 51 were male and 40 were female. The mean age was 72 ± 12.4 . Of the patients, 67 had anterior system infarct, and 24 had posterior system infarct. The mean serum UA level of the patients was 5.15 ± 1.7 , total bilirubin was 0.75 ± 0.83 , direct bilirubin was 0.15 ± 0.23 , and indirect bilirubin was 0.55 ± 0.51 (Table 1). When we look at the average ages, the mean age of the group with ICA>50% stenosis was 73.9 ± 12.9 , and the mean age of the group with ICA<50% stenosis was 70.3 ± 11.8 , with no statisti-

Table 1. Patients' demographic data, infarct location and biochemical parameters

		Min-Max	Median	AVG.±S.D./n-%	
Age		35.0-93.0	72.0	72.0 ± 12.4	
Gender	Male			51	56.0%
	Female			40	44.0%
Infarct Location	Posterior system			24	26.4%
	Anterior system			67	73.6%
Uric Acid		1.70-10.20	4.70	5.15 ± 1.70	
T. Bilirubin		0.25-6.44	0.53	0.75 ± 0.83	
D. Bilirubin		0.03-2.02	0.10	0.15 ± 0.23	
I. Bilirubin		0.19-4.42	0.43	0.55 ± 0.51	

Table 2. Demographic data, infarct location and biochemical parameters of patients with ICA>50% stenosis and ICA<50% stenosis

		ICA<50% stenosis		ICA>50% stenosis		p
		AVG.±S.D./n-%	Median	AVG.±S.D./n-%	Median	
Age		70.3±11.8	71.0	73.9±12.9	75.0	0.093 m
Gender	Male	23 48.9%		28 63.6%		0.158 χ^2
	Female	24 51.1%		16 36.4%		
Infarct Location	Posterior system	13 27.7%		11 25.0%		0.774 χ^2
	Anterior system	34 72.3%		33 75.0%		
Uric Acid		4.01±0.76	4.20	6.37±1.58	6.25	0.000 m
T. Bilirubin		0.75±0.95	0.50	0.75±0.69	0.54	0.181 m
D. Bilirubin		0.17±0.30	0.10	0.12±0.09	0.10	0.914 m
I. Bilirubin		0.58±0.65	0.38	0.52±0.30	0.45	0.307 m

m Mann-Whitney u test / χ^2 Chi-square test

cally significant difference between the two groups ($p=0.093$). Of the 47 patients in ICA>50% stenosis group, 23 were male and 24 were female, whereas there were 28 males and 16 females in the ICA<50% stenosis group, and there was no statistical difference between the groups in terms of gender ($p=0.158$). In addition, the difference between the groups in terms of infarct location was not statistically significant ($p=0.774$). In the comparison of both groups in terms of serum UA values, the UA values were found to be statistically significantly higher in the group with ICA> 50% stenosis than the other group ($p\leq 0.000$) (**Table 2, Figure 1**). No statistically significant difference was found between the groups in terms serum bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels compared ($p>0.05$) (**Table 2**).

Discussion

Stroke is a vascular condition in which the focal cerebral deficit develops rapidly, lasts longer than

24 hours, and can sometimes result in death. Destructive biochemical substances released from different sources in stroke lead to neuronal cell damage¹⁰. Complex metabolic events initiate cerebral infarction in the surrounding tissue, and free radical-mediated oxidative damage plays an important role in the pathophysiology of ischemia⁸.

Elevated serum bilirubin levels may provide a therapeutic advantage in oxidative stress related diseases. In addition, it also simply reflects the oxidative stress intensity. Little is known about the role of bilirubin in stroke¹¹. Luo et al. found in their study that serum direct bilirubin and total bilirubin levels were higher in the acute ischemic stroke group compared to that of transient ischemic stroke group⁴. And, in another study by Ekbloom et al. serum bilirubin levels in stroke patients were found to be lower compared to other studies¹². In our study, there was no difference between the two groups in terms of serum total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels compared.

Serum UA elevation is strongly associated with diseases such as HT, obesity, and triglyceride ele-

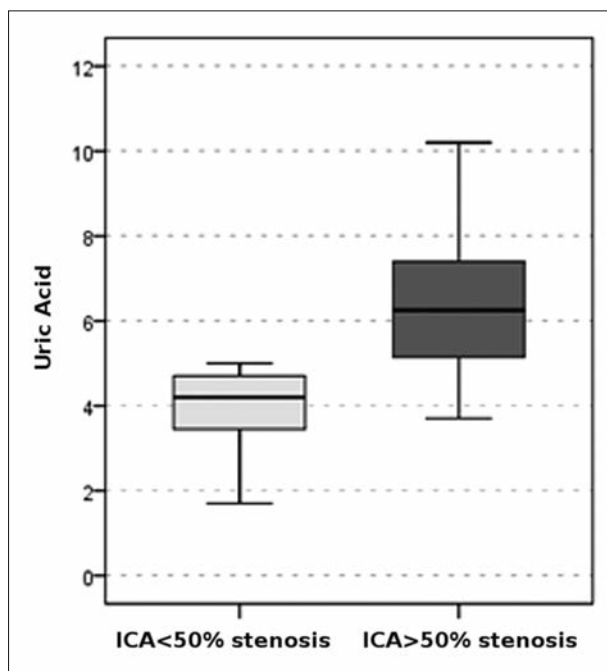


Figure 1. Serum UA distribution of both groups in Mann-Whitney u test / χ^2 Chi-square test

vation⁶. However, its relationship with atherosclerotic vascular diseases has not been fully elucidated. It may be a nonspecific marker of the negative effect of the present risk factor. In a study by Mehrpour et al.¹³, high serum UA levels have been shown to be associated with ischemic stroke, but patients with DM, HT, hyperlipidemia, and smoking have also been included in the study, and it has been found especially higher in patients with hyperlipidemia. In another study by Seet et al.⁹, a U-shaped relationship was found between serum UA level and stroke subtypes, indicating that the worst neurological outcomes were associated with moderately high values of serum UA and that neurological outcomes were better at lower or higher serum levels. In addition, they haven't excluded any comorbid disease in their study.

And, another study by Kotwal et al. emphasized that high serum UA levels may be associated with acute stroke, but the inclusion of patients with elevated triglycerides and LDL has prevented to see whether high serum UA values alone is an inde-

pendent risk factor for determining large-artery atherosclerosis¹⁴. In a study by Li et al.¹⁵, it has been emphasized that elevated serum UA levels could trigger plaque formation in carotid arteries; however, accompanying diseases have also not been excluded in their study similar to other studies. Although elevated UA levels has been associated with HT, which is one of the most common causes of stroke, a study by Kumral et al.¹⁶ reported no difference in serum UA levels between ischemic stroke patients with and without HT. In addition, the same study has also stated that high serum UA levels may be a factor in patients with carotid artery stenosis (>50% stenosis).

Contrary to many studies, a study by Iranmanesh et al.¹⁷ found no correlation between acute ischemic stroke and high serum UA levels.

Although UA is indicated as an antioxidant molecule⁵ there are also reports that higher levels are associated with hypertension and renal failure and that increased serum UA levels are more likely to be associated with stroke and cardiovascular disease, particularly in patients with diabetes mellitus and hypertension^{6,7}. Therefore, given these contradictory investigations, we have found that elevated serum UA levels are directly related to stroke and carotid stenosis, excluding the other risk factors that may be associated with atherosclerosis in our study.

In our study, we found that serum UA levels were higher in patients with ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis. Moreover, this result shows that high serum UA values can be regarded as an independent risk factor for ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis since serum UA values examined in the remaining patients after excluding DM, HT, hyperlipidemia, smoking, renal failure and gout disease were higher as well.

Conclusion

In our study, we investigated whether serum UA levels could be related to carotid stenosis by excluding HT, DM, renal failure, obesity, hyperlipidemia and smoking; and, it was emphasized that high UA levels may be an independent risk factor for stroke in patients with carotid stenosis.

REFERENCES

1. The top 10 causes of death. World Health Organization. May 2014.
2. Hariklia VD, Apostolos H, Haralambosk. The role of Uric Acid in Stroke. The Issue Remains Unresolved. The Neurologist 2008;14:238-42.
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815c666b>
3. Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. J Alzheimers Dis 2010;19:1331-36. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1330>
4. Luoa Y, Li J, Zhang J, Xua Y. Elevated bilirubin after acute ischemic stroke linked to the stroke severity Int J Devl Neuroscience 2013;31:634-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.08.002>
5. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. Free Radic Biol Med 1993;14:615-31.
[https://doi.org/10.1016/0891-5849\(93\)90143-I](https://doi.org/10.1016/0891-5849(93)90143-I)
6. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Stroke 1998;29:635639. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.3.635>
7. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MORTality RiSk study (AMORIS). J Intern Med 2009;266:558-70.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x>
8. Waring WS. Uric acid, an import antioxidant in acute ischaemic stroke. QJM 2002;95:691-3.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/95.10.691>
9. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, Chang HM, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. Atherosclerosis 2010;209:215-9.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.012>
10. Arsalan M. , Khattak M.B, Khan F, Anwar M.J, Murtaza Z, Khan A. Prognostic significance of serum bilirubin in stroke. Ayub Med Coll Abbottabad 2011;23(2).
11. Pineda S, Bang OY, Saver JL, Starkman S, et al. Association of Serum Bilirubin with Ischemic Stroke Outcomes Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2008;3:147-52.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.009>
12. Ekblom K, Marklund SL, Johansson L, Osterman P, Hallmans G, et al. Bilirubin and UGT1A1*28 Are not associated with lower risk for ischemic stroke in a prospective nested case-referent setting. Cerebrovasc Dis 2010;30:590-6.
<https://doi.org/10.1159/000319778>
13. Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, Motamed MR, Fereshtehnejad SY. Serum uric acid level in acute stroke patients. Medical Journal of Islamic Republic of Iran 2012; 26:66-72.
14. Kotwal SK, Singh JB, Mahajan S, Mahajan A. Serum Uric Acid Levels in Patients with Acute Stroke. JK Science 2015;17:192-195.
15. Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, et al. The association between serum uric acid levels and the prevalence of vulnerable atherosclerotic carotid plaque: A-cross-sectional study. Scientific Reports 2015;5.
<https://doi.org/10.1038/srep10003>
16. Kumral E, Karaman B, Orman M, Kabaro lu C. Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke. Acta Neurol Scand 2014;130:11-7.
<https://doi.org/10.1111/ane.12208>
17. Iranmanesh F, Sheykhosslami NZ, Gadari F, Ahmady J. Acute ischemic non-embolic stroke and serum level of uric acid. Ir J Neurol 2012;11:1-5.

ATYPICAL TYPE OF HIRAYAMA DISEASE: ONSET OF PROXIMAL UPPER EXTREMITY

Zeynep Özözen AYAS¹, Kıyasettin ASIL²

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

²Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Radiology, Sakarya, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0284> www.elitmed.hu

Hirayama disease is a rare, benign motor neuron disease. It has been proposed that the dura mater's posterior wall lacks sufficient elasticity in the lower cervical region and this causes the tense dura part to displace anteriorly upon flexion. The disease is described as involving unilateral upper extremity with a distal-onset. We reported weakness and atrophy of the proximal part of an extremity in a 45-year-old man who is diagnosed with Hirayama disease. Proximal onset is a rare type of Hirayama Disease. Clinicians must be alert of proximal involvement and the diagnosis should be confirmed with electrophysiological and flexion MRI studies.

Keywords: Hirayama disease, proximal involvement, MRI

ATÍPIKUS HIRAYAMA-KÓR: BETEGSÉGKEZDET A FELSŐ VÉGTAG PROXIMALIS RÉSZÉN

Ayas ZÖ, MD; Asil K, MD

Ideggyógy Sz 2018;71(7-8):284-287.

A Hirayama-kór ritka, benignus mozgatóneuron-betegség. Az elképzelések szerint a kórkép kialakulását az okozza, hogy az érintetteknek az alsó cervicalis régióban nem eléggé elasztikus a dura mater hátsó fala, emiatt flexió során a megfeszült durarész elcsúszik előrefelé. A betegség általában az egyik oldali felső végtagot érinti distalis kezdettel. Tanulmányunkban egy olyan, Hirayama-kórral diagnosztizált, 45 éves férfi beteg esetét ismertetjük, akinek végtagja proximalis részén jelentkezett gyengeség és izomsorvadás. A proximalis betegségkezdet a Hirayama-kór ritka típusát jelenti. A klinikusoknak ismerniük kell a proximalis betegségkezdet lehetőségét; a diagnózist elektrofiziológiai és flexiós MR-vizsgálatokkal kell igazolni.

Kulcsszavak: Hirayama-betegség, proximalis érintettség, MRI

Correspondent: Dr. Zeynep Özözen AYAS, Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Neurology; Adnan Menderes Road, Sağlık St. No: 195, 54100, Adapazarı, Sakarya, Turkey. E-mail: zozozen@hotmail.com <http://orcid.org/0000-0002-9302-5543>

Érkezett: 2017. december 6. Elfogadva: 2018. január 9.

Hirayama disease is a rare, benign lower motor neuron disease. It is mostly unilateral and involves distal upper extremity, and its exact causation is unknown. It is thought to occur as a result of a disproportionate growth of dura mater and vertebral column^{1,2}. It has mostly been reported from the far east countries. Weakness and atrophy are seen in the affected extremity. An insidious onset and a stable course over a period of 2-4 years are important points to consider in the differential diagnosis. In this article, we emphasized that Hirayama disease

may have an atypical onset in the proximal part of an extremity in a 45-year-old man.

Case report

A 45-year-old man was presented to the hospital with weakness of his left arm. He first had left shoulder pain 7 years ago. This was followed by involuntary twitches 4 months later. He also noted that his left arm weakness gradually progressed to



Figure 1. *There was a remarkable asymmetry in the patient's left upper arm muscles*

his hand within 1 year. His symptoms settled down within 3 years and he had a stable disease course thereafter. His past medical history was notable for cigarette addiction for 25 years. His family history was not remarkable for any specific disorder. He had a muscle strength of 4-/5 in left deltoid, 3+/5 in left biceps, 3-/5 in left triceps, 2/5 in distal and proximal interphalangeal muscles of thumb, and 3/5 in distal and proximal interphalangeal muscles of the index finger. The patient's left thenar muscle and left upper arm muscles were shrunk (**Figure 1, 2**). The circumferences of various parts of his upper extremities were as follows: right upper arm 31 cm, left upper arm 24 cm, right elbow 27 cm, left elbow 23 cm, right forearm 26.5 cm, left forearm 23.5 cm, right wrist 18.5 cm, left wrist 18 cm. His routine hemogram and biochemistry tests were in normal limits. A cervical MRI study revealed an enlarged posterior epidural space with anterior displacement in upper thoracic region. The enlarged posterior epidural space also exhibited contrast uptake (**Figure 3, 4**).

The ENG examination revealed normal nerve conduction velocities. A needle EMG examination detected fibrillations, prolonged polyphasia, and signs of dilution denervation in left muscles. The diagnosis of Hirayama disease was made on the basis of clinical, radiological and electrophysiological examinations, and the patient was admitted to our clinic.



Figure 2. *The patient's left thenar muscle was shrunk*

Discussion

The disease was first reported by *Hirayama* and colleagues in 1959 with the title “juvenile muscular atrophy: a new clinical entity”². It is thought to occur as a result of a disproportionate growth of dura mater and vertebral column. It has been proposed that the dura mater's posterior wall that lacks sufficient elasticity in the lower cervical region causes the tense dura part to displace anteriorly upon flexion. Additionally, dynamic compression of the spinal cord and repetitive neck flexion causes chronic impairment of microcirculation and leads to atrophy.

The disease is more common in men³. This has been attributed to a more rapid growth of dura mater in men, which leads to it being stretched to a greater degree⁴. Similarly to the previously reported cases, our patient was also a male.

A greater number of cases reported from far east countries suggests that there may be an ethnic susceptibility. A low number of familial cases have been reported in the literature⁵. As our patient had

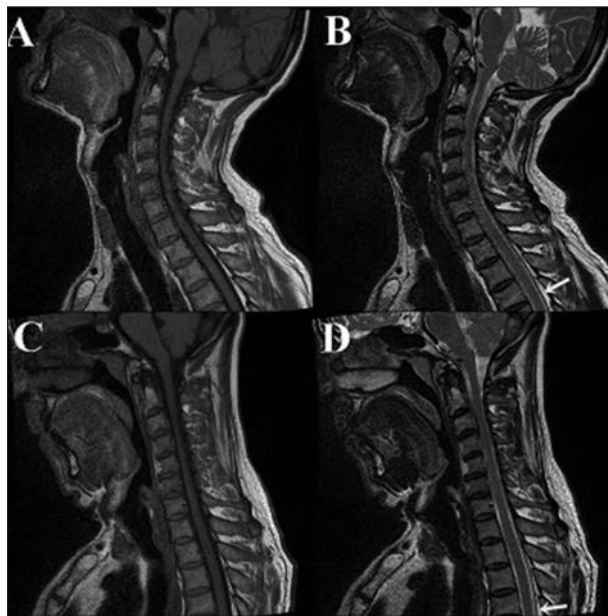


Figure 3. Cervical MRI revealed enlarged posterior epidural space with anterior displacement; arrows show epidural spaces



Figure 4. Sagittal T1-weighted MRI showed that posterior epidural space also exhibited contrast uptake

no family history, it was considered a sporadic case. Hirayama disease mostly affects patients aged between 15 and 25 years. In a series involving 14 cases, the mean age was 24 years⁶. Unlike previous reports, our patient began to experience symptoms at the age of 38 years.

The disease is usually characterized by a slow-onset weakness and atrophy of unilateral distal upper extremity muscles. Some rare patients, however, may suffer bilateral and/or proximal involvement^{7, 8}. It has been stated that proximal involvement may cause diagnostic errors and confusion⁹. Likewise, our patient first had shoulder pain and had suffered from proximal muscle involvement for the first two years of his disease course. Having a rare disease type with proximal involvement, he also had arm atrophy with left-side predominance and thenar atrophy. Some patients experience an exacerbation of symptoms in cold weather, a condition called cold paresis. Therefore, patients tend to notice their symptoms for the first time in winter months. Our patient's detailed history also revealed cold paresis.

The disease tends to stabilize after a 5-year progressive phase. In a study of 44 patients, 35 patients were found to have a 5-year progressive phase, 1 patient had a 1-year progressive phase, and one patient had a 8-year progressive phase¹⁰. Our patient entered stabilization phase after 3 years of disease progression.

The disease may be characterized by normal nerve conduction velocity on electrophysiological examination. Reduced conduction velocity and CMAP (compound muscle action potential) amplitudes may be observed¹¹. A study reported denervation, fasciculation, and reduced CMAP amplitudes⁶. Our patient had normal motor and sensory nerve conduction velocities. On needle EMG examination, he was found to have fibrillations, prolonged polyphasia, and signs of denervation in muscles of the left arm, and increased polyphasia on the right side. A study found that 3 of 14 patients demonstrated signs of modest electrophysiological involvement in the asymptomatic contralateral extremity⁶. Another study reported minimal involvement of the contralateral extremity in 7 of 44 patients¹⁰.

Important MRI signs of the disease include posterior epidural space enlargement and anterior displacement of posterior dura upon flexion, and diffuse contrast enhancement of this portion. Additionally, asymmetrical cord atrophy was described in the lower cervical region. In accordance with previous reports, our patient's cervical MRI demonstrated an enlarged posterior epidural space in the upper thoracic region, which showed anterior displacement and contrast uptake.

As Hirayama disease mostly affects young people, its early diagnosis is of utmost importance. Despite being a self-limited disease, prevention of

neck flexion may be particularly effective in eliminating disease progression and reducing functional loss in young patients¹². The surgical options including posterior decompression, laminoplasty and posterior fusion are used in selected cases. However, our patient's diagnosis was delayed as he had completed the progressive phase and already entered a stable phase.

Conclusion

Although the disease is described as involving unilateral upper extremity with a distal-onset, the possibility of a proximal involvement, as in our patient, should be remembered. The diagnosis should be confirmed with electrophysiological studies and flexion MRI studies.

REFERENCES

1. Kikuchi S, Tashiro K, Kitagawa M, Iwasaki Y, Abe H. A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama's disease) flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. *Rinsho Shinkeigaku* 1987; 27:412-9.
2. Hirayama K, Toyokura Y, Tsubaki T. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity a new clinical entity. *Psychiatr Neurol Jpn* 1959;61:2190-7.
3. Nalini A, Gourie-Devi M, Thennarasu K, Ramalingaiah AH. Monomelic amyotrophy: clinical profile and natural history of 279 cases seen over 35 years (1976-2010). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15 (5-6):457-5.
<https://doi.org/10.3109/21678421.2014.903976>.
4. Pradhan S. Bilaterally symmetric form of Hirayama disease. *Neurology* 2009;72:2083-9.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa5364>.
5. Atchayaram N, Vasudey MK, Goel G. Familial monomelic amyotrophy (Hirayama Disease): two brothers with classical flexion induced dynamic changes of the cervical dural sac. *Neurol India* 2009;57(6):810-2.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.59488>.
6. Bademkiran F, Oto A, Tabakoğlu A, Aydoğdu İ, Uludağ B. Monomelic Amyotrophy (Hirayama Disease): Clinical Findings, EMG Characteristic and Differential Diagnosis. *J Neurol Sci Turkish* 2015;45:558-5.
7. Kim J, Kim Y, Kim S, Oh K. Hirayama Disease with proximal involvement *J Korean Med Sci* 2016;31:664-7.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1664>
8. Yilmaz O, Alemdaroglu I, Karaduman A, Haliloglu G, Topaloglu H. Benign monomelic amyotrophy in a 7yearold girl with proximal upper limb involvement: case report. *Turk J Pediatr* 2011;53:471-6.
9. Lin J, Zhang W, Wang N, et al. Hirayama disease simple presenting proximal upper extremity muscular atrophy. *Clin J Orthop* 2011;31:2933.
10. Gourie Devi M, Nalini A. Long term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:215-20.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.02142.x>
11. Hamano T, Mutoh T, Hirayama M, et al. MRI findings of benign monomelic amyotrophy of lower limb. *J Neurol Sci* 1999;165:184-7.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00086-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00086-6)
12. Tokumaru Y, Hirayama K. Cervical collar therapy for juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): results from 38 cases. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:173-8.