

# CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2018. NOVEMBER 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

### Főszerkesztői üzenet (Hungarian)

Rajna Péter, Tajti János

**Neuropszichológiai rehabilitáció szerzett agysérülést követően (Hungarian)**

Tamás Viktória, Kovács Noémi, Tasnádi Emese

**A Parkinson-kór stádiumbeosztása és az előrehaladott stádium kezelésének néhány aktuális problémája (Hungarian)**

Klivényi Péter, Vécsei László

**Psychoform és somatoform disszociatív zavar migrénben: kapcsolat a fájdalompercepcióval és a migrén következtében kialakuló fizikai korlátozottsággal (English)**

Yildizhan Sengul, Hakan Serdar Sengul, Abdulkadir Tunç

**A palliatív neuráalterápia életminőségre gyakorolt hatása inoperábilis alsó végtagi obliteratív verőérbetegeknél (Hungarian)**

Molnár István, Deák Botond Zsolt, Hegyi Gabriella,

Kovács Zoltán, Kapócs Gábor, Szőke Henrik

**A subthalamicus mag célkoordinátáinak összehasonlítása 1 és 3 Tesla MR-vizsgálattal mély agyi stimulációs műtétek tervezése során (Hungarian)**

Juhász Annamária, Kovács Norbert, Perlaki Gábor,

Büki András, Komoly Sámuel, Kövér Ferenc, Balás István

**Gyulladásos biomarkerek benignus paroxysmalis pozicionális vertigóban: törökországi eset-kontroll vizsgálat (English)**

Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Carpal tunnel szindrómás betegek tüneti súlyosságának, funkcionális státuszának és szorongásszintjének meghatározása elektrofiziológias stádiumuk szerint (English)**

Eftal Gürses Sevinç, Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**A pulmonalis fizioterápia és az aerob edzésprogram javítja a kognitív funkciót és a fizikai terhelhetőséget (English)**

Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç, Belma Dogan Güngen,

Nalan Avcı, Muhammed Bakış, Şeyma Perk

### Message from the Chief Editors (Hungarian)

Péter Rajna, János Tajti

**Neuropsychological rehabilitation following acquired brain injury (Hungarian)**

Viktória Tamás, Noémi Kovács, Emese Tasnádi

**The treatment of advanced Parkinson's disease (Hungarian)**

Péter Klivényi, László Vécsei

**Psychoform and somatoform dissociative experiences in migraine: relationship with pain perception and migraine related disability (English)**

Yildizhan Sengul, Hakan Serdar Sengul, Abdulkadir Tunç

**Effects of neural therapy on quality of life in patients with inoperable lower extremity artery disease (Hungarian)**

István Molnár, Botond Zsolt Deák, Gabriella Hegyi,

Zoltán Kovács, Gábor Kapócs, Henrik Szőke

**Comparison of subthalamic nucleus planning coordinates in 1Tesla and 3Tesla MRI for deep brain stimulation targeting (Hungarian)**

Annamária Juhász, Norbert Kovács, Gábor Perlaki,

András Büki, Sámuel Komoly, Ferenc Kövér, István Balás

**Inflammatory biomarkers in benign paroxysmal positional vertigo: A Turkey case-control study (English)**

Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Evaluation of symptom severity, functional status and anxiety levels in patients with carpal tunnel syndrome with different electrophysiological stages (English)**

Eftal Gürses Sevinç, Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Pulmonary physiotherapy and aerobic exercise programs can improve cognitive functions and functional ability (English)**

Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç, Belma Dogan Güngen,

Nalan Avcı, Muhammed Bakış, Şeyma Perk

# CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2018. NOVEMBER 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 Gosztonyi** Berlin  
**Andrew Kertesz** London, Ontario  
**Carl Hermann Lücking** Freiburg  
**Fritz Magerl** St. Gallen  
**Jerzy Majkowski** Warsaw  
**Joseph B. Martin** Boston  
**Hans-Jürgen Möller** München  
**Frank Clifford Rose** London  
**Hermann Stefan** Erlangen  
**Arthur D. Steffee** Cleveland  
**Karsten Voigt** Tübingen

Regional Editors •  
Regionális szerkesztők

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

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  
Támogatási 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: Kazai Anita  
Korrekktor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán  
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](http://www.eLitMed.hu)

## FŐSZERKESZTŐI ÜZENET

**Tisztelt Olvasó! (Hungarian)** .....364  
Rajna Péter, Tajti János

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

**Neuropszichológiai rehabilitáció szerzett agysérülést követően (Hungarian)** .....367  
Tamás Viktória, Kovács Noémi, Tasnádi Emese

**A Parkinson-kór stádiumbeosztása és az előrehaladott stádium kezelésének néhány aktuális problémája (Hungarian)** .....377  
Klivényi Péter, Vécsei László

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**Psychoform és szomatiform disszociatív zavar migrénben: kapcsolat a fájdalompercepcióval és a migrén következtében kialakuló fizikai korlátozottsággal (English)** .....385  
Yildizhan Sengul, Hakan Serdar Sengul, Abdulkadir Tunç

**A palliatív neurálerápia életminőségre gyakorolt hatása inoperábilis alsó végtagi obliteratív verőérbetegknél (Hungarian)** .....393  
Molnár István, Deák Botond Zsolt, Hegyi Gabriella, Kovács Zoltán, Kapócs Gábor, Szölke Henrik

**A subthalamicus mag célkoordinátáinak összehasonlítása 1 és 3 Tesla MR-vizsgálattal mély agyi stimulációs műtétek tervezése során (Hungarian)** .....405  
Juhász Annamária, Kovács Norbert, Perlaki Gábor, Büki András, Komoly Sámuel, Kövér Ferenc, Balás István

**Gyulladásos biomarkerek benignus paroxysmalis pozicionális vertigóban: törökországi eset-kontroll vizsgálat (English)** .....411  
Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Carpal tunnel szindrómás betegek tüneti súlyosságának, funkcionális státuszának és szorongásszintjének meghatározása elektrofiziológiás stádiumuk szerint (English)** .....417  
Eftal Gürses Sevinç, Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**A pulmonális fizioterápia és az aerob edzésprogram javítja a kognitív funkciót és a fizikai terhelhetőséget (English)** .....423  
Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç, Belma Dogan Güngen, Nalan Avcı, Muhammed Bakış, Şeyma Perk

## MESSAGE FROM THE CHIEF EDITORS

**Dear Reader! (Hungarian)** .....364  
Péter Rajna, János Tajti

## REVIEW ARTICLES

**Neuropsychological rehabilitation following acquired brain injury (Hungarian)** .....367  
Viktória Tamás, Noémi Kovács, Emese Tasnádi

**The treatment of advanced Parkinson's disease (Hungarian)** .....377  
Péter Klivényi, László Vécsei

## ORIGINAL ARTICLES

**Psychoform and somatoform dissociative experiences in migraine: relationship with pain perception and migraine related disability (English)** .....385  
Yildizhan Sengul, Hakan Serdar Sengul, Abdulkadir Tunç

**Effects of neural therapy on quality of life in patients with inoperable lower extremity artery disease (Hungarian)** .....393  
István Molnár, Botond Zsolt Deák, Gabriella Hegyi, Zoltán Kovács, Gábor Kapócs, Henrik Szölke

**Comparison of subthalamic nucleus planning coordinates in 1Tesla and 3Tesla MRI for deep brain stimulation targeting (Hungarian)** .....405  
Annamária Juhász, Norbert Kovács, Gábor Perlaki, András Büki, Sámuel Komoly, Ferenc Kövér, István Balás

**Inflammatory biomarkers in benign paroxysmal positional vertigo: A Turkey case-control study (English)** .....411  
Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Evaluation of symptom severity, functional status and anxiety levels in patients with carpal tunnel syndrome with different electrophysiological stages (English)** .....417  
Eftal Gürses Sevinç, Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç

**Pulmonary physiotherapy and aerobic exercise programs can improve cognitive functions and functional ability (English)** .....423  
Aysel Tekeşin, Abdulkadir Tunç, Belma Dogan Güngen, Nalan Avcı, Muhammed Bakış, Şeyma Perk



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

UCB Magyarország Kft. (2. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (366. oldal),  
Roche Magyarország Kft. (375. oldal), Abbvie Investment Kft. (376. oldal), Krka Magyarország Kft. (384. oldal),  
Goodwill Pharma Kft. (403. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (3. borítóoldal), Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:  
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition,  
ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO

## TISZTELT OLVASÓ!

**L**apunk 71. évfolyamának utolsó számát olvassa. Most azonban nem csak az évfolyam, a főszerkesztő is búcsúzik. Saját elhatározásból, előre tervezett életút-alakítás részeként.

Az előző számban olvashatták részletesebb elemzésünket a folyóirat pályájáról, az utolsó három évtized szerkesztőségi munkájáról<sup>1</sup>. Szándékunk szerint a szerkesztőbizottsági munka kulisszái mögé, sőt a fejlődés sarokpontjait megelőző szakmai vitákba is bepillanthattak, mi pedig iparkodtunk józan mérleget vonni az elért sikerek és a kudarcok között.

Talán nem szerénytelenség kijelenteni: nincsen restelkedni valónk. Természetesen akadtak megvalósulatlan célok, félmegoldások, de a lap túlélte nehéz szakaszait: a 72. évfolyamra készülünk.

Számomra mindig is különleges élmény volt a szerkesztés, az olvasói igények és a pozitív értelemben vett szerzői becsvágy, valamint az ezeket folytonosan korlátozó anyagi, területi lehetőségek összehangolása. Itt-ott felbukkantak piaci érdekek is, amelyeket diplomatikusan kezelve kíméletlenül ragaszkodtunk a lap szakmai függetlenségéhez, a kiegyensúlyozott, higgadt, objektív megközelítésekhez.

A lap unikális tulajdonosi szerkezete, a szerkesztőbizottság teljes mértékben demokratikus munkamódja véleményem szerint példaértékű – a jövőre nézve is. Persze bizonyos szakmai témákban indulatos viták is zajlottak, melyek a lap levelezési rovatait is elérték. A ritkán előforduló ellentétes lektori véleményekről külföldi tanácsadóink, vagy harmadik (szerkesztőbizottsági) lektor döntött, ezek idején legfeljebb rövid zivatar támadt, vihar sohasem. Az üléseken nem csak szakmai műhelyek nézetütközését, esetenként generációs feszültségeket is kanalizálni kellett. A fiatalok lendülete mellett több fontos kérdésben (például a nemzetközi regisztráció adminisztrációjában) az idősebbek bölcsessége is megvillant.

A fenti sorokkal mindössze szerkesztőségünk munkájának hangulatát, kihívásait próbáltam felidézni.

Azonban ne visszafelé, hanem előre tekintsünk!

### Véleményem szerint

1. Messze nem a lehetőségek és a várakozások szintjén, de *a lap olvasói, szerzői és munkatársai közösségépítő feladatot is ellátnak. A klinikai idegtudományok művelői ugyanis – bármennyire távol is élnek földrajzilag vagy intézményileg, eltérő kezdőbetűvel kódolják BNO-kóriszméiket,*

szakmai fórumokon ritkán találkoznak, esetleg kritikával illetik kollégáik szakterületeit (és viszont) – *egy hajóban eveznek.* Mindenki jobban jár, ha ebből a tényből indul ki, és szakmai érdekérvényesítése során (egyéni és közösségi szinten egyaránt) ennek előnyeit fel is használja.

2. A lap szerkesztése során maradjon *fontos szempont, hogy a megjelenő publikáció az összes klinikai terület szakembere számára érdekes, olvasható és érthető legyen.* Nincsen olyan orvosi specializáció, amelyben ne találnánk betegek tömegeit érintő neurológiai vagy -patológiai áthallást (vesd össze neurometabolikus, -endokrin, -vascularis zavarok, pszichoszomatika, szomatizációs zavarok stb.).

3. *A Szemle maradjon/legyen folyamatosan frissülő vezérdokumentuma az orvosi szakképzésnek/doktoranduszképzésnek.* Ennek a célnak az ápolása igazi „win-win” helyzet. Gazdagodik vele a lap, a hazai szakmai kultúra, a szerzői ismertség és önbecsülés, valamint – közvetve – a beteg is. A jelenlegi tulajdonosi szerkezet, amelyben csaknem fele részben a kiadó is érdekeltiséggel rendelkezik, esélyt ad arra, hogy e küldetés anyagi feltételei is folyamatosan rendelkezésre álljanak.

4. *A kézirat-gondozás során a tudományos és nyelvi igényességre továbbra is nagy súlyt kell helyezni.* Ezen a téren korábban átmenetileg adódtak gondok, de a kéziratbeküldés és a(z) online lehetőséggel kiegészült) közlési felület legutóbbi időszakban kialakult egyensúlya bizakodóvá teheti utódomat. (Ettől függetlenül érdemes jó előre „váltásstratégiákban” is megegyezni.)

Itt szomjonom fel újra a magyar nyelvű közlés fenntartásának dilemmáját. Utódaim figyelmét csupán arra szeretném felhívni, hogy az ebben hozott döntések fő szempontja nyilván nem a nemzetközi reputáció alakulása, hanem a lap hazai szakmai küldetése. Én úgy vélem, a nagy kommunikációs nyelvek nyomása alatt *a magyar nyelv magas szintű művelése igenis minden országos és azon túli terítésű folyóirat kötelessége.*

5. *A Szemle maradjon korszerű, naprakész szakmai folyóirat.* A szerkesztőség tegyen erőfeszítést azért, hogy a legújabb diagnosztikai vagy terápiás megoldásokról, az idegtudományi kutatásokban bekövetkezett paradigmaváltásokról az olvasók időben értesüljenek (felkért referálók, összefoglalók stb.), és a bulvársajtó sokszor megtévesztő híreivel jelentkező betegek számára hiteles, valóban értékes eligazításokat adhassanak.



A fenti ponthoz kapcsolódva engedjenek meg még egy személyes megjegyzést, egyben felállásom magyarázatának kiegészítését.

A szakma szinte befogadhatatlan tempóban önti ránk a tudományos eredményeket. A fejlődés kétségtelenül felgyorsult. (Ugye észrevették: az alanyhoz nem rendeltem minősítőjelzőt!) Okos berendezések küldik a világ messzi pontjaira diagnosztikai jeleket, a távleletezők súlyos döntéseket generáló véleményeket közölnek anélkül, hogy a beteget valaha is látták volna. Két sűrűn teleírt oldalt tesz ki egy ambuláns vizsgálat dokumentációja, négyet a kórházi zárójelentés. Ezekben nagy nehézséggel lehet megelégni azt a néhány szót, amely a beteg személyes, egyedi állapotjelzője, a többi formaszövegekből átvett, illetve telepített séma. A betegvizsgálati idő néhány perc, a diagnózis lényegét (jó esetben) az asszisztens által végzett teszt pontszáma alapján alkotják meg. Kódok, betűszavak, a kontrollok során hétpontos globális benyomás (CGI) egy bekarikázott számjegye jelzi a beteg állapotát. A betegségek és referenciatartományok formulái mögött homályba vész az aggódo hozzá tartozók körében szorongó, szenvedő emberi arc.

Mondanom sem kell, az ismertetett ellátási gyakorlat erőteljesen szemben áll klinikusi szemlélettel. Mint egyetemi dolgozó évtizedeken keresztül ennek épp az ellenkezőjét oktattam. (Bevallom, beosztottjaimat is bíráltam, ha a fentiekkel megelégedtek). Lehet ezen füstölni, de tagadni nem, hogy a klinikai közlemények háttérében – bármely becsületes, tisztességes szándék és munka mellett is – ma már jórészt a fent bírált rutin áll. Mivel lapot szerkeszteni csak őszinte meggyőződéssel és szakmai elhivatottsággal lehet (illetve érdemes), bizonyára az említett akcelerációs folyamatok is közrejátszottak döntésemben.

A *Szemle* gyakorlatilag egyhangúan megválasztott új tisztségviselői klinikai területeiken és egyeteimeiken egyaránt elismert szaktekintélyek. Az új főszerkesztő, *Tajti János* felelős szerkesztőként szinte kezdettől társam volt a lapnál. Együtt terveztünk, küzdöttünk, aggódtunk, (szerencsére gyakrabban) örültünk és (ritkábban) csalódtunk. Az Olvasó biztos lehet abban, hogy továbbra is a lap kivívott erőseinek megbízható őrzője és fejlesztője marad. Hallatlan munkabírására, higgadságára továbbra is szükség lesz. Az új felelős szerkesztő, *Kovács Tibor* is ismert multidiszciplináris idegtudományi szakember, szakmai érdeklődésünk közelsége okán már évekkal ezelőtt megismerkedhettem kreativitásával, humorával és teherbírásával. Igazán jó páros, szívből kívánok sok sikert mindkettőjüknek. Fontos megemlíteni még, hogy a személyi változással örvendetes módon generációs váltás is lezajlik.

Kedves Olvasó! Tiszta szívemből kívánom, hogy a *Szemle* még sok-sok éven át szolgálja tovább a klinikai idegtudományok hazai művelőit és eredményeinek alkalmazóit. Őrizze és fejlessze a magas szintű elméleti és gyakorlati képzést, valamint a szak tudás minőségét országhatáron belül és túl, erősítse a hazai szakemberek önbecsülését, szakmai magabiztosságát, védjen a kimerüléstől, kiégestől. Ehhez kívánok a *Szemle* nagy családja minden tagjának jó egészséget!

**Rajna Péter**

## IRODALOM

1. *Rajna P, Tajti J.* 28 év a hazai klinikai idegtudományok együttműködésének szolgálatában. *Ideggyogy Sz* 2018;71(9-10):303-11.

Tisztelt Olvasó!

Az *Ideggyógyászati Szemle* történetében, a szerkesztőség és a szerkesztőbizottság életében változás következett be. Rajna Péter professzor úr mint főszerkesztő leköszönésével új fő- és felelős szerkesztő került megválasztásra. Továbbá elindítottuk a szerkesztőbizottság megújítását is. Felelős szerkesztői tevékenységemet, mely közel 20 éve kezdődött – mint első vidéki megbízott – alapvetően meghatározta Rajna Péter professzor úr személyisége. Munkámban végig támaszom volt, és irányítása mindig tanítás volt számomra. Ezért, mint utódja – a megtiszteltetésen túl – kötelességemnek érzem az Ő szellemiségét tovább vinni. Ehhez a feladathoz kívánok segítségül hívni az új felelős szerkesztőt, a megújuló szerkesztőbizottsági tagságot és a kiadó

munkatársait. Rövid távon megvalósítandó célnak tartom, hogy növeljük a *Szemle* impakt faktorát és az eredeti közlemények számát úgy, hogy továbbra is elsősorban magyar nyelvű idegtudományi szakfolyóirat maradjon. Ez reményeim szerint értéket fog képviselni a *Szemle* iránt elkötelezett olvasók számára. Hosszú távon pedig feladatommak érzem az egyre erősödő innovációs kihívásoknak való megfelelés mellett biztosítani és emelni a *Szemle* tudományos színvonalát.

Kívánok minden Olvasónknak jó egészséget, alkotóerőt, mellyel közösen tovább tudjuk fejleszteni a *Szemle* egyedi arculatát.

Szeged, 2018. október 9.

**Tajti János**  
főszerkesztő

# NEUROPSZICHOLÓGIAI REHABILITÁCIÓ SZERZETT AGYSÉRÜLÉST KÖVETŐEN

TAMÁS Viktória, KOVÁCS Noémi, TASNÁDI Emese

Pécsi Tudományegyetem, KK, Idegsebészeti Klinika, Súlyos Agysérültek Rehabilitációs Osztálya, Pécs

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0367> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## NEUROPSYCHOLOGICAL REHABILITATION FOLLOWING ACQUIRED BRAIN INJURY

Tamás V; Kovács N, MD; Tasnádi E, MD

*Ideggogy Sz* 2018;71(11–12):367–374.

A neuropszichológiai rehabilitáció vagy rehabilitációs neuropszichológia az alkalmazott neuropszichológia egyik ága. Szemléletmódjában eltér a klinikai és funkcionális neuropszichológiától, habár teljességgel nem különíthető el azoktól. Egyediségét komplexitásán túl individuális, folyamatvezérelt és rendszerszemléletű jellege adja.

Magyarországon a neurokognitív rehabilitációt igénylő rehabilitációs intézmények és osztályok száma egyre növekszik ugyan, de számuk még mindig kevésnek mondható, így hazánkban ez a fajta „rehabilitációs megközelítés” viszonylag kevésbé ismert.

A szerzők az agysérülést szerzett egyének rehabilitációját és életminőségük javítását hangsúlyozó összefoglaló tanulmányukban a téma rendkívüli fontosságára, az ezzel kapcsolatos elméleti és gyakorlati vonatkozású ismeretekre, valamint a szemléletmódbeli változtatások, feladatok szükségességére kívánják felhívni a figyelmet.

**Kulcsszavak:** neuropszichológiai rehabilitáció, szerzett agysérülés, neurokognitív zavarok

Neuropsychological rehabilitation or rehabilitation neuropsychology is a field within applied neuropsychology. It originally diverges from applied clinical and functional neuropsychology, although it could not be entirely differed from them. The unique nature of this area over the complexity is given by its process-controlled and system-approach aspects.

In Hungary the number of neurorehabilitation centres and departments requiring neurocognitive rehabilitation has been continually increasing. Nevertheless, the number is still low; accordingly in our country this field is relatively young and isn't well known.

Authors of this review would like to draw attention to the importance of rehabilitation of patients with acquired brain injury and improvement of their quality of life with the theoretical and practical knowledge, as well as the necessity of future alterations and challenges emphasizing the need of a significant change of this narrow domain.

**Keywords:** neuropsychological rehabilitation, acquired brain injury, neurocognitive dysfunctions

Levelező szerző (correspondent): TAMÁS Viktória,  
Pécsi Tudományegyetem, KK, Idegsebészeti Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2.  
E-mail: [tamas.viktoria@pte.hu](mailto:tamas.viktoria@pte.hu)  
<http://orcid.org/0000-0002-2388-7287>

Érkezett: 2018. február 6.    Elfogadva: 2018. március 7.

## A neuropszichológiai rehabilitáció fogalma és helye a szerzett agysérülések kezelésében

A rehabilitáció meglehetősen elkülönül a legtöbb orvosi szakterületről. A rehabilitáció olyan folyamat, ami lényegében edukációs elveken alapul, és a sérült személy és családja együttesen vesz részt benne. A rehabilitációs folyamatnak ugyanis túl kell mutatnia a fizikai betegség határmezsgyéjén, és a

testi működésben megnyilvánuló zavarok pszichológiai következményeivel, valamint a sérült személy szociális miliójával is foglalkoznia kell. További szempont, ami megkülönbözteti a rehabilitációt az akut orvoslástól, hogy a munka nem kizárólag orvosokra korlátozódik, hanem más egészségügyi és szociális szolgálati szakemberek is részt vesznek a folyamatban. Összességében csapatmunkáról, aktív társas együttműködésről van szó, ami az orvos szerepe ugyan egyértelműen fontos,

de nem mindig kiemelkedő. A folyamatos kooperáció alapja a teamtagok közötti rendszeres, mindenkinek számára érthető kommunikáció, hiszen akár egyetlen rosszul értelmezett mondat is jelentős hibát vonhat maga után, aminek legfőbb elszenvedője a beteg lesz.

A „modern” rehabilitációs gyakorlat a sérülés, a deficit és a kialakult hátrányosság/fogyatékoság koncepcióin alapul; a koncepciót az Egészségügyi Világszervezet még 1980-ban körvonalazta<sup>1,2</sup>.

Több évtized telt el azóta, hogy a szerzett agysérülések (például traumás agysérülés, stroke, herpes encephalitis stb.) hosszú távú hatásait felismerték. Akkoriban nagy érdeklődés mutatkozott a sérülés alapvető mechanizmusainak, valamint fizikai, kognitív, viselkedési és emocionális következményeinek a megértésére. A rehabilitációs szakemberek egyre dinamikusabban, kreatívabban és figyelme-  
sebben kezdtek foglalkozni az agysérülést elszenvedett egyénnel és hozzátartozóikkal. Az Egyesült Államokban, például ezek az erőfeszítések az egészségügyi gondozásban és technológiában megnyilvánuló változásokban mutatkoztak meg<sup>3</sup>.

A sérülés maga tulajdonképpen egy explicit, leíró fogalom; a meghatározás nyilvánvalóan létfontosságú része a diagnosztikus folyamatnak, azonban a rehabilitáció túllép ezen a deskriptív kifejezésen és a károsodásokat funkcionális kontextuson belül helyezi el<sup>2</sup>.

Az agysérülés önmagában komplex volta sokszor szembesíti a beteget és a terapeutát a probléma összetettségével, így pszichológiai szempontból több megközelítés, terület is érintett lehet a neurorehabilitációs folyamatban.

Wilson<sup>4</sup> például a pszichológián belül három terület fontosságát hangsúlyozta, amelyek szerinte meghatározóak a neurorehabilitációban: *neuropszichológia*, ami segít az agyműködés megértésében; *kognitív pszichológia*, aminek alapján hozzáférhetünk a kognitív működés modelljeihez; *viselkedéspszichológia*, ami különféle kezelési stratégiákat nyújt számunkra.

Mások a klinikai neuropszichológia, a viselkedéselemzés, a pszichoterápia és az idegtudomány kiemelkedő szerepére mutatnak rá a neurorehabilitációs folyamatban<sup>3,5</sup>. Gianutsos<sup>6</sup> definíciója szerint a *kognitív/neuropszichológiai rehabilitáció* specifikáltan több terület egyesülésének a „terméke”, ami magába foglalja a neuropszichológiát, a foglalkozásterápiát, a beszéd- és nyelvfelnevelést és a speciális oktatást.

A fenti fogalmakból kiindulva nyilvánvaló, hogy a szerzett agysérültek rehabilitációjával kapcsolatban olyan komprehenzív modellre van szükség, ami a kogníciót, a kiértékelést, a felépülési folyamatot,

a viselkedést, a szociális reintegrációt, az érzelme-  
ket, a kompenzációs folyamatokat és a tanulást egyaránt felöleli<sup>5</sup>. Fontos továbbá, hogy a rehabilitációs szakemberek megfelelő társas viszonyt alakítsanak ki mind a beteggel, mind a hozzátartozókkal, hiszen a családdal való együttműködés nélkülözhetetlen a jelentőségteljes változások eléréséhez az alapvető kognitív funkciókban<sup>3</sup>.

Maga a neuropszichológia dualista felfogású (test és lélek egysége) és meglehetősen multidiszciplináris terület, hiszen magába foglalja az idegtudománytól kezdve a pszichiátriát, a neurológiát és a klinikai pszichológiát. Ágai a kísérletes és kognitív neuropszichológia, a fejlődés-neuropszichológia és az alkalmazott neuropszichológia.

A *rehabilitációs neuropszichológia* az alkalmazott neuropszichológián belül helyezkedik el, szemléletében és gyakorlatában is eltér az ugyancsak alkalmazott klinikai és funkcionális neuropszichológiától, habár teljességgel nem választható el azoktól. Legfőbb sajátossága egyrészt, hogy a kognitíve fejleszthető beteg és a terapeuta rendszeresen találkoznak, így lehetővé válik a beteg folyamatos követése, másrészt, hogy a neuropszichológiai fejlesztéssel párhuzamosan egyúttal terápia is zajlik.

A kognitív vagy neuropszichológiai rehabilitáció fogalma mindig is nagyon szűk volt és sokáig leginkább a hanyatlást mutató kognitív képességek helyreállítására helyezte a hangsúlyt. Napjainkban azonban a kognitív sérüléssel rendelkező személyek rehabilitációjának terminusa nem csupán a neuropszichológiai hanyatlásra, hanem egészében véve a sérült egyénre fókuszál. A rehabilitációs szakemberek és terapeuták rendszeres megbeszéléseket tartanak, megfogalmazzák a szükséges kezelési tervet, amiben a kontextuális változók hatásai mellett figyelembe veszik az agysérülés perszonális, emocionális és szociális következményeit is a kognitív funkciókkal együtt. A cél tehát a funkcionális változások előmozdítása globális szinten, hogy a kisebb-nagyobb deficitekkel rendelkező egyének elérjék a „jólétük” maximális szintjét és csökkenjen a mindennapi életüket befolyásoló negatív tényezők hatása<sup>2,3,5</sup>. Mindezek mellett a neuropszichológiai rehabilitációs folyamat során biztosítani kell azt a komplex és strukturálatlan szociális közeget, amelyben a neurokognitív zavarok és személyiségváltozások a lehető legjobban kirajzolódnak<sup>7</sup>.

## **A neuropszichológiai vizsgálat profilja, és szerepe a neurorehabilitációban**

A neuropszichológiai rehabilitációs programokban az egzekutív működést, a memóriát és a figyelmet



gyakran mint különálló egységeket célozzák meg, mivel ezek a legfontosabb neurokognitív funkciók az egyén életében. Az e képességekben bekövetkező zavar jelentősen károsíthatja az ember mindennapi funkcionalitását.

Mivel agyunk funkcionális hálózatok mentén szerveződik, az említett neurokognitív funkciók komponensei kölcsönösen hatnak egymásra, így ha az egyik képesség vagy részfunkció sérül, gyakran a többiben is zavar észlelhető (lásd *Lurija*<sup>8</sup>: funkcionális specifitás elve), ami a komplex pszichés működés zavarához vezet. Például, ha valaki nem tudja fenntartani vagy akár kontrollálni a figyelmét, mert ez a működése károsodott, az több különböző jellegű feladatban is az összteljesítmény hanyatlását eredményezheti. Ezek a funkciók továbbá könnyen és globálisan sérülhetnek például egy koponyatrauma alkalmával, mivel az értük felelős agyi struktúrák és áramkörök rendkívül sebezhetőek<sup>9-11</sup>. Mind-ezek alapján érthető, hogy a rehabilitációs kezelési tervekben gyakran helyezik előtérbe a kognitív folyamatokat, mivel még az enyhe figyelmi, memóriás vagy végrehajtó deficit is komoly nehézséget okozhat a hétköznapi teendők elvégzésében<sup>3</sup>.

A károsodás kiterjedésének és a bekövetkező zavarnak a komplex és speciális feltérképezését többnyire klinikai neuropszichológusok végzik. A neuropszichológiai rehabilitációs folyamatban a legtöbb munka főleg a memóriazavarokat érinti, ezek terápiájában a szakemberek gyakran alkalmaznak externális és/vagy internális stratégiákat<sup>4</sup>. Ezek a stratégiák – ha a betegnek sikerül megtanulnia őket – különösen fontosak lehetnek, mivel olyan különböző emlékeztető technikák vagy szóképek használatát jelentik, amelyek hatékonyan csökkenthetik az amnesztikus problémák hátrányos hatásait, akár otthoni környezetben is. Sokszor nagyon egyszerűnek tűnhetnek (például színek a ház körül, elektromos riasztórendszerek), azonban semmi kétség sincs afelől, hogy míg magát a memóriasérülést nem befolyásolják közvetlenül, redukálják a memóriát érintő diszfunkciók negatív hatásait és jelentős hasznuk van a deficit és hiányosságok tekintetében<sup>12</sup>. A memóriazavarok kezelésére alkalmazott csoportos foglalkozások, tréningek ugyancsak rendkívül effektívek lehetnek, és a funkció javítását célzó feladatok kivitelezésén túl lehetőséget adnak az agysérülést szerzett betegek körében megjelenő pszichés problémák interperszonális megosztására, az aktuális feszültségek kanalizálására. A problémamegoldással és figyelemmel összefüggő zavarok, valamint az észlelési problémák esetében is hasonló megközelítések érvényesek<sup>2, 13</sup>.

A sajátos kognitív sérülések esetében tehát a szakemberek gyakran támogatják a különböző, spe-

cifikus intervenciók használatát, de emellett szükség van a kevésbé specifikus tényezők kezelésére, azaz a pszichológiai szupportra és a pszichés funkciók újraszervezésére is, mivel ez elősegítheti a kognitív rehabilitáció eredményességét<sup>14, 15</sup>.

A hatékony rehabilitációs terv kialakításában az első lépés mindig a beteg betegségbelátásának előmozdítása, motivációjának felkeltése, valamint kognitív erősségeinek és gyengeségeinek felmérése. Ezt követően kerül sor annak feltérképezésére, hogy a szerzett neuropszichológiai deficit és a velük való szembesülés hogyan alakítja a cerebrális sérülést szenvedett egyén premorbid, aktuális és tervezett, jövőbeni működését<sup>3</sup>. Mindezek alapja, hogy a beteg biztonságban érezze magát egy szociálisan elfogadó, komplex közegben, mivel nélkül nem nyílik lehetőség a sérült pszichés funkciók felmérésére és a megfelelő terápiás terv meghatározására sem.

Az agysérült személyek kognitív képességeit és ezáltal a saját, személyes élettörténetüket érintő károsodások önmagukban is jelentős nehézséget okozhatnak, azonban sokszor társulnak hozzájuk más jellegű problémák is. Ezek közé tartoznak például a trauma után felmerülő egzisztenciális és lételméleti kérdések (például „Mi lesz velem?”, „Ki vagyok én?”, „Mi az élet értelme?”, „Mi fog történni, ha meghalok?”), illetve az ezekkel szoros összefüggésben megjelenő pszichés és affektív zavarok (például depresszió, szorongás, düh, szégyenérzet), melyek feltárása szintén nagyon fontos lehet, hiszen a sérült személy teljesítményét és működését nagymértékben befolyásolhatják<sup>16</sup>.

A rehabilitációs folyamat során zajló neuropszichológiai vizsgálatoknak – melyek többnyire a vizsgáló és a vizsgált személy között szemtől szemben, a beteghez igazított formában valósulnak meg – tehát nagyon sok komponensre kell összpontosítaniuk, számolva az individuális különbségekkel, a vizsgálati helyzet egyénenként eltérő észlelésével és értelmezésével<sup>16, 17</sup>. E vizsgálatok során a neuropszichológusok – ha a beteg állapota lehetővé teszi – sztenderd és nem sztenderd mérőeszközöket használnak a neurokognitív funkciók felbecslésére, illetve azok szükség szerű fejlesztésére/tréningezésére. Az e feladatokban nyújtott teljesítményt azonban nem mennyiségileg, inkább minőségileg elemzik a szakemberek, valamint figyelembe veszik az esetlegesen fennálló egyéb pszichológiai faktorokat és az agy funkcionalitásának egyéni változékonyságát is.

Egy pszichometrikus teszt klinikai haszna annak specifikusan a betegre vonatkozó alkalmasságától, valamint három alapvető tulajdonság együttes fennállásától függ. E három szükség szerű tulajdonság az

érvényesség, a megbízhatóság és az érzékenység<sup>3</sup>. Mindháromnak teljesülnie kell ahhoz, hogy a tesztekben nyújtott teljesítményt akár minőségileg, akár mennyiségileg elemezve megbízható és adekvát eredményt kapjunk. A tesztek alkalmazásának alapvető célja a legtöbb esetben a sérült és kontroll személyek közötti teljesítménykülönbség vagy az átlagpopulációhoz képest bekövetkezett funkcióhanyatlás meghatározása (például a klinikai neuropszichológiában vagy a kutatások kapcsán)<sup>18</sup>, ugyanakkor a rehabilitációs folyamat teret enged annak, hogy a beteg e tesztekben nyújtott teljesítményét és annak változását önmagához képest határozzuk meg.

A változatos neuropszichológiai tesztek olyan egyedi feladatokat foglalnak magukba, melyekkel az egyes agyi struktúrákhoz kapcsolódó pszichológiai funkciókat lehet vizsgálni<sup>18</sup>, ezért ezeket sokáig főleg az agyi patológiák detektálására és lokalizálására használták. Azonban a modern agyi képalkotó technikák egyre szélesebb körben válnak elérhetővé, ezért a neuropszichológiai felmérés szerepe a neuropatológia diagnosztikájában fokozatosan redukálódik. Ma már a klinikai és rehabilitációs neuropszichológiában inkább az agyi károsodás funkcionális következményeire fókuszálnak, vagyis például arra, hogy a beteg képes-e a rehabilitációs program követésére, képes-e önállóan élni, visszaállni a munkába, és mindehhez megvannak-e a szükséges funkciói<sup>19</sup>. Ezek a felmérési procedúrák egyre inkább olyan feladatokat foglalnak magukba, melyek tágabb kontextusban közelítik meg a képességbeli hiányosságokat és valós élethelyzetekhez igazodnak. Például emlékezni kell valakinek a nevére, vagy fel kell idéznie, hova tett egy személyes tárgyat, ami meglehetősen gyakori és reális életbeli követelmény<sup>3</sup>.

Rehabilitációtól függetlenül a következő fő kognitív képességeket mérik fel a neuropszichológiai vizsgálatok alkalmával: éberség, orientáció, figyelem és koncentráció, memória és új képesség/ismeret tanulása, nyelvi funkciók és kommunikáció, gyakorlati működés, akadémikus képesség, tárgyfelismerés és más vizuoperceptuális, vizuospiaciális képességek, következtetés és problémamegoldás, valamint végrehajtó funkciók. Ezek közül sokszor a legnehezebb az egzekutív diszfunkciók (vagy diszegzekutív szindrómák) azonosítása és kiértékelése. A „formális” kognitív felmérések és vizsgálatok során ugyanis a szakemberek többnyire olyan sztenderd mérőeszközöket használnak a végrehajtó funkciók megállapítására, melyek explicit instrukciókkal és merev struktúrával rendelkeznek, azaz nem eléggé szenzitívek az ilyen jellegű deficit azonosítására, így a végrehajtó diszfunkcióval rendelkező betegek könnyen mutathatnak a vártnál

jobb teljesítményt ezekben a tesztekben. Ugyanakkor léteznek már olyan mérőeszközök, melyek érzékenyebbek a diszegzekutív tünetekre. Ezek közé elsősorban a munkamemóriát és figyelmet (például Trail Making teszt), a fluenciát (például Kontrollált Verbális Szóasszociációs Teszt, Mintázatfluencia teszt), illetve a problémamegoldó folyamatban nélkülözhetetlen gátló funkciókat és kognitív flexibilitást (például Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt) mérő tesztek sorolhatjuk. Továbbá, egyre több olyan kérdőív is megjelenik a piacon, ami a diszegzekutív tünetek mindennapi működésre való hatását vizsgálja, bár széles körű használatuk még várat magára. Ilyen teszt például a DEX (Dys-executive Questionnaire), ami a Diszegzekutív Szindróma Viselkedési Felmérés egyik alrészé. Ez 20 olyan kérdést foglal magában, amelyek – az agysérülésből gyakran fakadó – figyelmi deficitekkel és károsodott egzekutív funkciókkal, valamint az ezekkel összefüggő személyiségváltozással kapcsolatos problémákat fogalmazzák meg<sup>3</sup>. Diagnosztikai szempontból emellett releváns „kiegészítő” információval szolgálna számunkra az agysérült egyének naturalisztikus, hétköznapi élethelyzetekben történő megfigyelése (például bevásárlás), aminek révén pontosabban lehetne azonosítani a frontális lebenyhez kapcsolódó magasabb rendű működéseket és azok zavarait. A végrehajtó diszfunkciók mértéke és minősége ugyanis egy mindennapi, „zajos” szituációban sokkal markánsabban kirajzolódhat, mint egy mesterségesen megteremtett vizsgálati helyzetben. Ezek az obszerváción alapuló felmérések jól beleillenek egy egyénre szabott, hatékony rehabilitációs terv profiljába is.

*Mateer*<sup>20</sup> az egzekutív működések kezelésével összefüggésben felteszi a kérdést, hogy vajon a rehabilitációs szakembereknek globálisan kell-e nézniük a beteg működési szintjét vagy azoknak a kognitív folyamatainak a specifikáltabb működésére kéne koncentrálniuk, amelyek fejlesztése generalizáltabb javuláshoz vezetne. A válasz szerinte az, hogy a klinikusoknak és a rehabilitációs specialistáknak minden megközelítéssel tisztában kell lenniük, hiszen a különböző beteg típusok más-más attitűdöt követelhetnek meg.

Ahogy azt korábban már említettük, az összetett kognitív funkciók nagyon sokféle részfunkcióból tevődnek össze, ebből adódóan zavaruk akár az összteljesítmény deficitjét is eredményezheti<sup>8</sup>. A Lurija-féle funkcionális specifitás elvére épülve született meg a szindrómaanalitikus gondolkodás, amivel pontosabb képet lehet adni a károsodás komplexitásának mértékéről. Ezt a megközelítést alkalmazva a neuropszichológusok képesek azonosítani az adott beteg problémáját és a probléma hát-

terében meghúzódó mechanizmust, azaz úgynevezett folyamatlemezést végeznek. A vizsgálatok során megtörténik a corticalis lebenyterületekhez köthető funkciók, illetve neurokognitív képességek teljes feltérképezése, majd a szerzett ismeretek függvényében az azonosított neuropszichológiai tünetegyesített összetevőinek pontosabb megítélése kerül előtérbe<sup>18</sup> a különböző tesztekben, feladatokban megnyilvánuló hibák elemzésével és a hasonlóságok detektálásával.

A szindróma-analízis online működésű, egyénre szabott, folyamatvezérelt és terápiás jellegű módszer, melynek során lehetőség nyílik a beteg teljesítményváltozásának hosszú távú nyomon követésére, s ezáltal az önmonitorozásra és az önkontroll erősítésére is. Éppen ezért ez a megközelítés rendkívül produktív a modern neuropszichológiai rehabilitációs gyakorlatban.

Nyilvánvaló, hogy az agysérült betegek rendkívül heterogén mintája a kognitív deficitnek széles skáláját mutathatja, ami gyakran megköveteli a kiterjedtebb neuropszichológiai tesztelést<sup>21</sup>. A változatos sérülések magukba foglalhatnak számos olyan zavart, melyeket eleinte „elmaszkolhat” egy-egy élesen kiugró, vezető neurokognitív deficittünet, s így a neuropszichológiai vizsgálatok során sokszor csak többszöri találkozás vagy próbálkozás alkalmával juthatnak felszínre. A komplex, olykor nagy tesztbateriát alkalmazó vizsgálatok előnye – a betegek jelentős terhelésétől függetlenül –, hogy sok olyan apró, akár a háttérben megbúvó problémát és jelzést prezentálhatnak, amelyek észrevétele hozzájárulhat a sikeres funkcionális újraszerveződéshez<sup>15</sup>.<sup>21</sup>, ezért, ha a beteg állapota lehetővé teszi, érdemes szélesebb körű neuropszichológiai tesztelést végezni. Ugyanakkor egy meghatározott deficit sokszor más funkciókra is kihathat, így ennek felderítése szintén a vizsgálat részét kell, hogy képezze<sup>18</sup>.

Természetesen számos olyan tényező létezik, amelyek befolyásolhatják a tesztben nyújtott teljesítményt. Ezek általában olyan nem specifikus faktorok, melyeket nehéz azonosítani és kiszűrni. Ilyenek lehetnek egyes fizikai tényezők, mint az éhség, a fáradtság, a fejfájás, de előfordulhatnak emocionális faktorok is, mint az aggodás vagy az unalom. Ezen tényezők többségét azonban kellő odafigyeléssel és megfelelő „óvintézkedésekkel” ki lehet védeni.

## **A neuropszichológiai rehabilitáció jövője**

A neuropszichológiai rehabilitáció lassan „nagykorú” lesz. Ugyan még több helyen uralkodik az az attitűd, miszerint a laesio helyével vagy a betegséggel kapcsolatos pszichometrikus tesztelést végzők

inkább tudományos, elméleti megközelítést alkalmazó szakemberek, míg a terápiás hatékonyság elérésére törekvő rehabilitációs specialisták inkább gyakorlati szakemberek, azonban egyre inkább előtérbe kerül egy olyan integrált rehabilitációs szemlélet, amelyben mindezen kompetenciák egyesülve javítják az agysérült emberek életminőségét. Az elmúlt pár évtizedben több olyan újszerű változás következett be, amelyek jelentősen meghatározzák a rehabilitáció jövője felé vezető utat. E változások közé tartozik például a társas viszony kialakítása az agysérült beteg, a családja és az egészségügyi szervezet között; a kognitív, emocionális és pszichoszociális zavarok összekapcsolódása; a technológia fejlődése; a különböző elméleti modellek és keretrendszerek egyesülése a neuropszichológiai rehabilitáció fejlődése érdekében; valamint a neuroplaszticitás új eredményeinek ismerete és hasznosítása<sup>5</sup>.

A modern technológiában bekövetkező exponenciális növekedés pozitív hatással van a rehabilitációs szakterület fejlődésére, mivel különféle információalapú eszközöket és komputereket kezdenek alkalmazni a kognitív korlátokkal élő egyének vizsgálatára, nyomon követésére és rehabilitálására. Egyre elterjedtebbé válik a csipalapú technológia is, ami az információ tárolására és visszanyerésére szolgál a sérült egyének esetében, sőt az újfajta applikációk szofisztikált követő, orientáló és jelző eszközöket nyújthatnak a súlyos memóriazavarral küzdő emberek számára. Ennek következtében, a károsodott képességek fejlesztése a funkcionális kontextuson belül mind inkább egy virtuális közeg bevonásával és alkalmazásával párosul<sup>3</sup>. A neuropszichológia területén megjelenő különféle számítógépes eljárások, valamint az off-, és online programok beiktatása a rehabilitációs folyamatba a jövőben jelentősen megkönnyítheti és eredményesebbé teheti a szakemberek munkáját<sup>15</sup>. A változatos szimulátorprogramok, az újabb elektrofiziológiai műszerek és a robotika megjelenése a neurorehabilitációban – melyek terápiás hatása elsősorban a szinaptikus kapcsolatok modulációjában, azaz a neuroplaszticitásban rejlik – szintén nagy előnyt jelenthet majd mind a motorikus, mind a kognitív funkcionális helyreállítás során.

A neuroplasztikus folyamatok különösen lényegesek a rehabilitáció és a felépülési folyamat szempontjából. Mint tudjuk, az agyi neuronok milliói egyedülálló módon kapcsolódnak össze szinapsziszok billiói által. Egy-egy új ismeret vagy egy új motoros képesség elsajátítása az agy állandó változását demonstrálja. Plasztikus változás ugyanakkor előfordulhat számos patológiás állapotban is, így például a perifériás idegrendszer sérülésénél vagy agyi károsodás esetében<sup>22, 23</sup>.

A kutatók felismerték, hogy az agy messze plasztikusabb szerv, mint azt hosszú ideig gondolták, és sérülést követően nagymértékű újraszerveződésre képes, ami a funkcionális felépülés alapját szolgálhatja<sup>3, 23</sup>. A neuronális újraszerveződést például a stroke utáni funkcionális helyreállítás egyik fő folyamatként azonosították. Az agy azonban nemcsak újraszerveződő képességgel bír, de folyamatosan újra is szerveződik. Természetesen többféle olyan mechanizmus áll a humán agyi plaszticitás hátterében, melyek fizioiogiáját modellrendszerekben vizsgálták<sup>22, 24</sup>.

Lurija<sup>8</sup> a funkcionális reorganizáción belül a kompenzáló folyamatok szerepét hangsúlyozta. Ennek lényege, hogy a sérülést követően megmaradó neuralis áramkörök átszerveződnek, és egy adott viselkedést a korábbihoz képest eltérő módon valósítanak meg. *Champion*<sup>25</sup> a *Neuropsychological Rehabilitation* című könyvében szintén említést tesz az intakt neuronok kompenzáló szerepéről.

A klinikai és rehabilitációs neuropszichológiában is egyre nagyobb szerepet kap az ép funkciók vizsgálata, vagyis elkezdtek foglalkozni azzal, hogy a sérülés következtében károsodott régiók funkcióit miképpen veszik át az intakt területek, és melyek azok a kompenzatórikus technikák, tréningek, amik elősegíthetik a javulást<sup>15</sup>. E tréningek és az ezekkel összefüggésben alkalmazott stratégiák, illetve eszközök további fejlesztése és pontosítása fontos cél lenne az elkövetkezendő években.

Az újabb, korszerű neuropszichológiai tesztek megtervezése és kialakítása ugyancsak kiemelkedő jövőbeli feladat a következő három fő probléma kiküszöbölésével: 1. a fő neuropszichológiai teszteket és tesztbattériákat nem specifikusan egy bizonyos típusú agyi sérülést (például traumás agysérülés) elszenvedett egyének által tapasztalt kognitív és adaptív problémák azonosítására tervezték, így nem eléggé érzékenyek az egyes, különféle etiológiájú betegpopulációkban fellépő kognitív problémák detektálására; 2. a tesztek ismételt felvétele gyakran csökkenti érzékenységüket és hatékonyságukat (gyakorlási hatás); 3. a kognitív tesztpontszámok ökológiai validitása – olyan mérőszám, ami megmutatja, hogy egy neuropszichológiai teszt mennyire tesz pontos predikciót egy személy valamely hétköznapi, valós élethelyzetben megnyilvánuló viselkedésére vonatkozóan – legtöbbször alacsony<sup>19</sup>.

Habár a neuropszichológiai rehabilitáció legfőbb fókuszja a kognitív deficiteken van, az agysérülés emocionális és pszichoszociális következményeit is egyre jobban előtérbe helyezik a rehabilitációs programokban. Sőt, sokszor nem is könnyű különválasztani az egyiket a másiktól, mivel nemcsak az érzelmek befolyásolhatják azt, ahogyan gondolko-

dunk és viselkedünk, hanem a súlyosbodó kognitív zavar is jelentős érzelmi distresszt és látható viselkedésbeli problémát okozhat. A pszichoszociális nehézségek is megnövekedett érzelmi és viselkedési problémákat eredményezhetnek, és a következőkben megjelenő szorongás csökkentheti az intervenciós programok hatékonyságát. A humán működés ezen aspektusai között tehát interakció figyelhető meg, amit a holisztikus szemléletű rehabilitáció mellett érvelő szakemberek ismertek fel. Ezt a megközelítést elsőnek *Diller*<sup>26</sup>, *Ben-Yishay*<sup>27</sup> és *Prigatano*<sup>7</sup> alkalmazták, akik szerint az agysérülés kognitív, pszichiátriai és funkcionális aspektusait nem kéne különválasztani az érzelmeitől, érzésektől és az önértékeléstől, hiszen egy szerzett agyi sérülés a személy összes aspektusára hatással van. A holisztikus programok csoportos és egyéni terápiákat is felölelnek, melyekben a szakemberek arra ösztönzik a betegeket, hogy jobban tudatosítsák saját erősségeiket és gyengeségeiket, valamint segítik őket abban, hogy meg is értsék és el is fogadják ezeket. Szakmai tanácsadást és támogatást is nyújtanak számukra, illetve különböző stratégiákat javasolnak a kognitív nehézségeik kompenzálására<sup>3, 7, 14</sup>. Remélhetően e holisztikus, integrált megközelítés tovább erősödik majd a jövőben, specifikálva és szem előtt tartva a rehabilitációs neuropszichológia különböző határterületeit.

A neurorehabilitációs folyamat során továbbá sokkal jobban fel kellene mérni az agysérülés családra és hozzátartozókra gyakorolt hatását. Az agysérült betegnél fellépő kognitív, viselkedéses és személyiségváltozások ugyanis gyakran jelentős terhet rónak a családtagokra is<sup>3, 25</sup>. Az elmúlt két évtizednyi kutatás depresszióról, szorongásról és stresszről számol be a cerebrális sérülést szerzett személyek rokonságában. Azt is megállapították, hogy a családtagok a személyiségváltozások, valamint ezek társas és érzelmi életbeli következményei miatt gyakran sokkal nagyobb distresszt mutatnak, mint a fizikai és kognitív zavarok miatt<sup>3, 5, 28</sup>. Az agysérülést elszenvedett személy emocionális (például szorongás, depresszió, agitáltság) és pszichoszociális működése (például diszinhibíció, impulzivitás, szociálisan nem megfelelő viselkedés) tehát igen jelentős faktor, ami nagymértékben meghatározza a családindinamika kimenetelét<sup>3, 5</sup>, ezért a sérült személy kezelése mellett a hozzátartozók pszichológiai támogatására is nagy szükség lenne. Az ilyen jellegű szupportív intervenciók megszervezése és széles körű alkalmazása ugyancsak a jövőbeni feladatok részét képezi.

A rehabilitációs folyamat kezdetének ideje meghatározhatja, hogy hogyan alakul az agysérült egyén funkcionális kimenetele és későbbi életminő-



sége. A károsodott neurokognitív funkciók helyreállításának és fejlesztésének mielőbbi megkezdésével valószínűleg nagyobb mértékű javulás érhető el a beteg állapotában, így a jövőben megnőhet az igény a korai vagy akut rehabilitációs intézmények kialakítására és azok elterjedésére.

## Összefoglalás

Az olyan szerzett agysérülések, mint például a stroke, a traumatikus agysérülés vagy a fertőzőes jellegű cerebrális megbetegedések jelentős következményeket vonhatnak maguk után. E következmények közül a kognitív – neurokognitív és szociokognitív – működészavarok azok, amelyek leginkább megfoszthatnak minket humán mivoltunktól, így ezek rehabilitációjára különösen nagy hangsúlyt kell fektetni. A rehabilitációban a neuropszichológiai zavarok redukciója és az életminőség javítása deficitorientált és egyre inkább kompenzatórikus jellegű kezelési, fejlesztési stratégiákkal történik egy rendszervezérelt, online folyamat keretein belül, mely-

ben a beteg, a terapeuták, az orvosok, és a hozzátartozók együttesen vesznek részt. A rehabilitációs neuropszichológia tehát szervezett, aktív csapatmunkán alapul, amelyből ha „hiányzik a kirakós egy darabja”, az egész rehabilitációs terv felborulhat. Ezért szükséges, hogy a teamtagok folyamatos kapcsolatban és együttműködésben legyenek egymással, aminek alapja a rendszeres és megfelelő – a szakzsargonot kerülő – kommunikáció.

A rehabilitációs neuropszichológia jövője azonban a kihívásokban rejlik, melyek a neuroplasztikus folyamatok kiaknázását; a gyors ütemben fejlődő technológiai vívmányok hasznosítását; az intakt funkciókra építő kompenzációs stratégiák fejlesztését/korszerűsítését; az önértékelést, illetve az emocionális és pszichoszociális hatásokat is figyelembe vevő holisztikusabb nézőpont megszilárdítását; a specifikusabb, szenzitívebb és ökológiailag validabb tesztek kialakítását és alkalmazását; a beteg hozzátartozóinak tervezett terápiás támogatását; és az akut ellátást előtérbe helyező neurorehabilitációs intézmények terjedését és innovációját célozzák meg.

## IRODALOM

1. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Med J Aust* 2003;178:290-5.
2. Barnes MP. Rehabilitation after traumatic brain injury. *British medical bulletin* 1999;55:927-43. <https://doi.org/10.1258/0007142991902727>
3. Sohlberg MM, Mateer CA. Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach: Guilford Press; 2001.
4. Wilson BA. Rehabilitation of memory. Guilford Press; 1987.
5. Wilson BA. Neuropsychological rehabilitation: Theory and practice: CRC Press; 2003. <https://doi.org/10.1201/b16986>
6. Gianutsos R. Foreword to Introduction to Cognitive Rehabilitation. In: Sohlberg MM, Mateer CA (eds.). Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice. Guilford Press; 1989.
7. Prigatano GP. Neuropsychological rehabilitation after brain injury. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1986.
8. Luria AJ. The working brain. London: Penguin; 1973.
9. Sohlberg MM, Mateer CA. Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice. Guilford Press; 1989.
10. Finlayson MAJ, Garner SH. Brain injury rehabilitation: clinical considerations. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
11. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21:375-8. <https://doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>
12. Wilson BA. Memory therapy in practice. In: Wilson BA, Moffat N (eds). Clinical management of memory problems. London: Chapman and Hall; 1992:121–53. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4523-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4523-5_5)
13. Gianutsos R. Cognitive rehabilitation: a neuropsychological speciality comes of age. *Brain Inj* 1991;5:353-68. <https://doi.org/10.3109/02699059109008108>
14. Malec JF, Cicerone KD. Cognitive Rehabilitation. In: Evans RW (ed.). Neurology and trauma. Oxford University Press; 2006.
15. Pataky I. Terápia és rehabilitáció a neuropszichológia területén. Id.: Kállai J, et al (szerk.). Bevezetés a neuropszichológiába. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2008.
16. Verseghe A. A neuropszichológiai vizsgálat interperszonális kontextusa. Id.: Kállai J, et al (szerk.). Bevezetés a neuropszichológiába. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2008.
17. Verseghe A. Kvalitatív megközelítések a neuropszichológiában. Id.: Kállai J, et al (szerk.). Bevezetés a neuropszichológiába. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2008.
18. Márkus A. Neurológia - pszichológia szakos hallgatók számára. Budapest: Akadémiai Kiadó; 2006.
19. Van der Elst W, Van Boxtel MP, Van Breukelen GJ, Jolles J. A large-scale cross sectional and longitudinal study into the ecological validity of neuropsychological test measures in neurologically intact people. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2008;23:787-800. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2008.09.002>
20. Mateer CA. Rehabilitation of individuals with frontal lobe impairment. In: Leon-Carrion J (ed.). Neuropsychological rehabilitation: Fundamentals, innovations and directions. Delray Beach, FL: GR Press/St. Lucie Press; 1997. p. 285-300.
21. Prigatano GP, Borgaro SR. Neuropsychological testing after traumatic brain injury. In: Evans RW (Ed). Neurology and trauma. Oxford, New York; 2006:230-7.
22. Hallett M. Plasticity. In: Mazziotta JC, Toga AW,



- Frackowiak RSJ* (eds.). *Brain Mapping; The Disorders*. San Diego: Academic Press; 2000. p. 569-86.  
<https://doi.org/10.1016/B978-012481460-8/50026-3>
23. *Urbán E*. Eltérő kóroki tényezők következtében jelentkező, hasonló lokalizációjú és kiterjedésű agykárosodás okozta járászavar kezelési időtartamának összehasonlító vizsgálata. *Rehabilitáció* 2010;46-9.
  24. *Hallett M*. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews* 2001;36:169-74.  
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00092-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00092-3)
  25. *Champion AJ*. *Neuropsychological Rehabilitation*. A resource for group-based education and intervention: John Wiley and Sons Ltd.; 2006.
  26. *Diller L*. A model for cognitive retraining in rehabilitation. *Clinical Psychologist* 1976; 29(2):13.
  27. *Ben-Yishay Y, Diller L, Rattok J, Ross B, Schaier A, Scherger P*. Working approaches to remediation of cognitive deficits in brain damaged persons. Supplement to the seventh annual workshop for rehabilitation professionals, New York: New York University Medical Center, Institute for Rehabilitation Medicine; 1979.
  28. *Bivona U, Formisano R, De Laurentiis S, Accetta N, Di Cosimo MR, Massicci R, et al*. Theory of mind impairment after severe traumatic brain injury and its relationship with caregivers' quality of life. *Restor Neurol Neurosci* 2015; 33:335-45.  
<https://doi.org/10.3233/RNN-140484>

# A PARKINSON-KÓR STÁDIUMBEOSTTÁSA ÉS AZ ELŐREHALADOTT STÁDIUM KEZELÉSÉNEK NÉHÁNY AKTUÁLIS PROBLÉMÁJA

KLIVÉNYI Péter<sup>1</sup>, VÉCSEI László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>MTA – SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0377> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE TREATMENT OF ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Klivényi P, MD, PhD; Vécsei L, MD, PhD

**Ideggogy Sz 2018;71(11–12):377–383.**

A Parkinson-kór kezelése eltérő lehet a beteg aktuális állapota, illetve a betegség stádiuma alapján. Az irodalmi adatokat áttekintve többféle szempontrendszer szerint próbálták meghatározni a betegségfázisokat, azonban ezek legtöbbször nem felelnek meg a klinikai gyakorlatnak. Ebben az összefoglalóban áttekintettük a különböző beosztásokat, azok jelenlegi elfogadottságát és mindennapi gyakorlati használhatóságát. Jelenleg az eszközös terápiák miatt fontos az előrehaladott kórforma minél korábbi felismerése, ezért az itt alkalmazható kezelési lehetőségeket is számba vettük.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, stádiumbeosztás, előrehaladott kórforma

The treatment of Parkinson's disease depends on the symptoms of the patients and obviously the stage of the disease. Several different approaches can be found in the literature. Based on the published data, in this review we try to summarize the different approaches to the disease stages and theirs' clinical relevance. Actually, one of the most important issue is the recognition of advanced stage and therefore we reviewed the device-aided therapies.

**Keywords:** Parkinson's disease, disease-staging, advanced disease

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. KLIVÉNYI Péter,

Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.  
Telefon: (06-62) 545-348, fax: (06-62) 545-597. E-mail: [klivenyi.peter@med.u-szeged.hu](mailto:klivenyi.peter@med.u-szeged.hu)

Érkezett: 2018. augusztus 20. Elfogadva: 2018. szeptember 25.

A Parkinson-kór a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség az Alzheimer-kór után. A betegség hátterében a substantia nigra pars compacta dopaminerg neuronjainak progresszív pusztulása, illetve a kórképre specifikus Lewy-testek megjelenése áll<sup>1</sup>. Habár a betegséget, illetve későbbiekben a terápia hatékonyságát döntően a motoros tünetek alapján ítéljük meg, ki kell emelni, hogy számos egyéb, úgynevezett nem motoros tünet is megjelenhet. Ezek egy része úgynevezett prodromális, pre-motoros tünet, amelyek jellemzője, hogy még a jól ismert kardinális jelek előtt jelentkeznek. A nem

motoros tünetek másik (jóval szélesebb körű) csoportja már a betegség előrehaladtával bukkan fel<sup>1</sup>.

A prevalencia világszerte emelkedik, az 55 év feletti populáció 0,5%-át, a 65 év feletti 1,5%-át és a 75 év feletti 4%-át érintheti. Más szóval, az adott pillanatban ismert betegek mellé a populáció 2–4%-a már prodromális szakaszban van. A 65 évesek között az incidencia 50:100 000, a 75 évesek között 150:100 000, míg 85 évesen ez a szám 400:100 000-re emelkedik<sup>1</sup>.

Régóta tartó bizonytalanság övezi a betegség stádiumokra való osztását és ennek megfelelően

számos klasszifikáció látott napvilágot. Kezdetben Margaret M. Hoehn és Melvin D. Yahr kidolgozott egy, a rokkantságon alapuló és öt kategóriából álló csoportosítást, amely egyszerűsége miatt a mai napig általánosan használatos, főleg a klinikai vizsgálatokban<sup>2</sup>. Azonban a tünetek széles skálája miatt ez manapság már nem felel meg minden elvárásnak.

A nem motoros tünetek dominanciája alapján is meghatároztak altípusokat. Így kognitív, depressziós, REM-alvási, apátiával, kóros fáradékonysággal, alsó végtagi fájdalommal és autonóm zavarral járó alcsoportokat különböztetnek meg<sup>3</sup>. Ennek a klasszifikációnak jelentősége a mindennapi gyakorlatban még nem teljesen meghatározott.

Ugyancsak nem egyértelmű a neuropatológiai alcsoportbontás klinikai hasznossága. A post mortem neuropatológiai feldolgozás során Braak és munkacsoportja a Lewy-test terjedését alapul véve dolgoztak ki egy stádiumbeosztást<sup>4</sup>. Ez azonban jelenleg nem befolyásolja sem a diagnosztikus, sem a terápiás döntéseinket, mivel a szövettani eltérések nem teljesen korrelálnak a tünetek súlyosságával, sőt bizonyos elváltozásokat nem beteg populációban is ki tudtak mutatni<sup>5</sup>.

A tünetorientált felosztásnak (preklinikai, prodromalis, klinikai/motoros fázis) sincs közvetlen klinikai relevanciája, bár ez jobban tükrözi a kezelés szükségességét.

A mindennapi gyakorlatban általánosan használt és igen leegyszerűsített klasszifikáció a levodopa bevezetését megelőző szakaszt korai, a levodopakezelés megkezdését követő „mézeshetek” időszakát közepes, míg a motoros fluktuációk megjelenését követőt előrehaladott stádiumnak nevezi. Ez a beosztás nem tükrözi a kórkép hátterében álló molekuláris és sejtszintű folyamatokat, a tünetek súlyosságának mérésére szolgáló skálák eredményét sem, de jól alkalmazható a különböző szakaszok kezelési lehetőségeinek megválasztásához (**1. táblázat**).

## Vizsgálatok, amelyek segíthetik a betegek stádiumbeosztását

### KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK

A diagnózis felállítását és a másodlagos formáktól való elkülönítést a képalkotó vizsgálatok is segíthetik. A koponya-MRI elsősorban a morfológiai elváltozások kimutatásában játszik szerepet. Egyes speciális MRI-szekvenciákkal a prodromalis szakban sikerült eltéréseket azonosítani a szupplementer motoros áréában, a tegmentumban, illetve a hídi formatio reticularisban<sup>7</sup>. Korai stádiumban MRI-diffuzivitás-eltéréseket tudtak detektálni a substantia nigrában, a szaglóidegben, illetve a cortexben is<sup>7</sup>. Az egészséges emberekben a substantia nigra dorsolateralis határán egy hiperintenz területet írtak le az egyébként hipointenz magban, ami a betegekben nem mutatható ki (nigrosome)<sup>8</sup>. Ez az eltérés egy nagy esetszámú kohorszvizsgálat alapján magas szenzitivitású és specificitású jel az idiopathiás kórforma felismerésében<sup>8</sup>. Annak eldöntésére, hogy ez alkalmas-e (akár más prodromalis tünetekkel együtt) a premotoros stádium biomarkerének, további tanulmányok szükségesek.

### A NIGROSTRIALIS RENDSZER VIZSGÁLATA

A SPECT-vizsgálat alkalmas különböző radiofarmakonok használatával a dopaminreceptor, illetve a dopamintranszporter sűrűségének kimutatására in vivo. Ezen eljárások közül a dopamintranszporter-SPECT (DATScAN) a legpontosabb vizsgálat korai Parkinson-kór felismerésére<sup>9</sup>. Ezzel az eljárással a preszinaptikus (striatalis) neuronok axonterminalisán elhelyezkedő dopamintranszporter jelölhető meg radioaktív gyógyszerkészítménnyel. A képalkotáshoz az izotóp által kibocsátott fotonok detektálásával nyílik lehetőség. Mivel Parkinson-kórban

**1. táblázat.** A leggyakoribb prodromalis, nem motoros tünetek (Mahlknecht P et al. alapján módosítva<sup>6</sup>)

Prodromalis tünet	Motoros tüneteket megelőző idő	Szenzitivitás	Specificitás
Hyposmia	5-10 év	magas (> 80%)	alacsony (idősekben gyakori)
Látászavar	nem ismert	nem ismert	nem ismert
Depresszió/anxyetas	5-10 év	alacsony (30–40%)	alacsony (idősekben gyakori)
Dohányzásról leszokás	hosszú (10 év felett)	nem ismert	nem ismert
Székrekedés	hosszú (10-20 év)	alacsony (30–60%)	alacsony (időseknél gyakori)
REM-alvászavar	hosszú (10-20 év)	alacsony (30–50%)	magas (> 80%)

a striatumból kiinduló és a substantia nigrában végződő neuronok is károsodnak, az aktivitáscsökkenés mutatja a nigrostriatalis dopaminerg rendszer károsodását. Ezzel a módszerrel már évekkal a motoros tünetek megjelenése előtt igazolni lehet a dopaminerg deficitet (a prodromális szakaszt). Az eljárást szaglásvizsgálattal kiegészítve a korai diagnózis pontossága emelhető. Azoknál a hyposmiában szenvedő betegeknek, akik esetében a DATScAN csökkent dopaminerg aktivitást mutatott, 10%-ban Parkinson-kór alakult ki két éven belül<sup>10</sup>. Mindezek ellenére az eljárás invazívnak minősül, centrumhoz kötött, hosszadalmas és költséges eljárás, így szűrésre vagy a diagnózis rutinszerű megerősítésére nem alkalmazható. Jelenleg jelentősége a nagyon korai szakaszban a diagnózis felállításában, illetve az esszenciális tremortól való elkülönítésében van. A dopamintranszporter megjelölésén kívül lehetséges a posztzinaptikus dopaminreceptorok megjelölése is radiofarmakonnal (IBZM), ami igazolhatja a substantia nigra károsodását. Ennek a vizsgálatnak az idiopathiás forma elkülönítésében lehet szerepe. Kísérleti stádiumban levő izotópokkal lehetőség nyílik az  $\alpha$ -synuclein depozitok kimutatására is, ami esetleg felhasználható lesz neuroprotektív célzatú klinikai vizsgálatokban is<sup>10</sup>.

#### TRANSCRANIALIS ULTRAHANGVIZSGÁLAT

A transcranialis ultrahang nem invazív, gyors és olcsó vizsgálat és szélesebb körben elérhető, mint az izotópvizsgálatok. Azonban fel kell hívni a figyelmet arra, hogy anatómiailag nem minden beteg alkalmas a vizsgálatra, illetve hogy előképzettséget/gyakorlatot igénylő eljárásról van szó. A substantia nigra lokalizációjának megfelelően észlelt hiperechogenicitás megjelenése szenzitív eltérés (a betegek 82%-ában kimutatható), és nem változik a betegség előrehaladtával sem<sup>10</sup>. A jel kialakulásának mechanizmusa nem teljesen ismert, de szövettani feldolgozás alapján az emelkedett vas- és ferritin-, valamint a csökkent melatonin tartalommal hozható összefüggésbe<sup>11</sup>. Egy jelenleg is folyó longitudinális vizsgálat előzetes adatai alapján, azoknál a személyeknél, akiknél kimutatható ez az eltérés, három év elteltével 17-szeres, míg öt év elteltével 21-szeres annak a rizikója, hogy klinikailag manifest Parkinson-kór alakul ki<sup>11</sup>.

#### 123-I METAJODOBENZILGUANIDIN (MIBG-) SZCINTIGRÁFIA

A MIBG egy norepinefrinanalóg, ami az adrenerg receptorokhoz kötődik, és alkalmas a szív szimpatikus denervációjának kimutatására. Parkinson-kórban, egyéb vizsgálatokkal kiegészítve, alkalmas le-

het a korai szakban a Lewy-testek által okozott neurodegeneráció indirekt igazolására. A vizsgálat költséges és invazív, így rutinszerűen szintén nem alkalmazható.

#### GENETIKAI BIOMARKEREK

A mendeli öröklődést mutató esetek előfordulási gyakorisága igen kicsi. Ebbe a csoportba tartozik az LRRK2, a PINK1 és a DJ-1 gén is, amelyek vizsgálata ugyan Magyarországon elérhető, de a mindennapi gyakorlatban ezek elvégzése nem ajánlható. Ezenfelül azonban számos olyan genetikai eltérést is leírtak, ami nem oka a betegségnek, de rizikófaktorként szolgál. Ezek közül kiemelnénk a heterozigóta glükocerebrozidáz enzim mutációit, melyek 5,4-szeres rizikóemelkedést jelentenek. Ennek a génnek a mutációprevalanciája a különböző populációkban 3–20% között változik<sup>12</sup>. Nemrégiben írták le, hogy a levodopareszponzív dystonia kialakulásáért felelős GTP ciklohidroláz 1 gén bizonyos mutációi 7,5-szeres rizikóemelkedést okoznak<sup>13</sup>. Mindezek ellenére betegeink rutin genetikai szűrése jelenleg nem ajánlható. Genetikai formára akkor kell gondolni, ha ismert a családi halmozódás, vagy fiatalkori (40 év alatti) betegségkezdés igazolható.

#### MOLEKULÁRIS BIOMARKEREK

A liquor  $\alpha$ -synuclein- és DJ-1-vizsgálatának kérdése már régóta húzódik. Egyelőre a metodikai hibák, a heterogén beteg- és kontrollpopulációk, valamint a nem standardizált körülmények miatt az eredmények inkongruensek. Hasonlóan ellentmondó eredmények születtek a perifériás vér vizsgálata esetén is<sup>14</sup>. Ezek alapján, annak ellenére, hogy számos erőfeszítés történt, továbbra sem rendelkezünk megbízható molekuláris biomarkerral.

#### SZÖVETI BIOMARKEREK

A jellegzetes neuropatológiai elváltozások kialakulása lehetőséget adhatna szöveti biomarkerek használatára. Az utóbbi években több közlemény erősítette meg az  $\alpha$ -synuclein patológiai jelenlétét bőr-, nyálmirigy- vagy colonbiopsziában. Azonban itt is szórnak az eredmények, a különböző szövetszövetpreparációs, antitest- és festési eljárások miatt<sup>15</sup>. A gastroenteralis háttér kapcsán érdemes megemlíteni két új keletű vizsgálatot, amelyben a bélflóra megváltozását mutatták ki betegeknél. Ezek a változások proinflammatorikus irányba tolhatják el a mikrokozmoszt, ami szerepet játszhat a synucleinaggregációban és a neuropatológiai elváltozások kialakulásában<sup>16</sup>. Ennek további vizsgálata szükséges.

Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy jelenleg nincs megbízható vizsgálóeljárás vagy biomarker, ami a mindennapokban használható lehetne a betegség diagnosztizálására, vagy stádiumbeosztására. Elméleti síkon (és remélhetőleg a közeljövőben gyakorlati szempontból is) a genetikai rizikófaktorok szaglászavarral, családi halmozódással, életkorral és a nemmel történő kombinálása adhat egy olyan mintázatot, ami magas szenzitivitással és specificitással tudja azonosítani a betegeket<sup>17</sup>. Ha ezeket külön-külön nézzük, akkor a legerősebb összefüggést a szaglászavar, a genetikai rizikófaktorok és a családi halmozódás mutatta (**1. ábra**).

Ezek alapján levonható az a következtetés, hogy a rengeteg erőfeszítés ellenére is csak a fizikális vizsgálat és a kardinális, illetve a segédtünetek keresése adhat támpontot a diagnózis felállításához a mindennapokban. A kezelés szempontjából jelenleg az előrehaladott stádium felismerését tartjuk fontosnak, ugyanis vannak olyan (főleg eszközös) terápiák, amelyek csak ebben a stádiumban alkalmazhatók. Azonban a fentiekből is látható, hogy a stádiumbeosztás sem egyértelmű. Mindazonáltal leszögezhetjük, hogy az eszközös terápiáknak elsősorban a motoros fluktuációk megjelenésekor (az angolszász nomenklatúrában ez már előrehaladott stádiumot jelent) van létjogosultságuk, késői stádiumban hatékonyságuk már limitált.

### A motoros fluktuációval járó (előrehaladott) szakasz általános jellemzői

Alapvetően ez a szakasz a leghosszabb a betegség lefolyása során. Ideális esetben a teljes gyógyszeres arzenál használható, alkalmazásuknak csak a mellékhatások szabhatnak gátat. A motoros tünetek fluktuációjával párhuzamosan a nem motoros tünetek is felerősödnek, és azok is mutathatnak fluktuációt. Ezek közé tartozhatnak például a dysphagia, a gyomorürülés zavarai, a nappali aluszékonyság, az ortostatikus hipotenzió, az erectilis diszfunkció vagy a vizelettartás zavarai. Pszichiátriai zavarok is jelentkezhetnek, mint például depresszió, impulzuskontroll-zavar, dopamindiszregulációs szindró-



1. ábra A leggyakoribb, rizikót befolyásoló faktorok<sup>17</sup>

ma, gyógyszer indukálta pszichotikus állapot vagy dementia. Ezek gyakran nehezebben viselhetők a betegek számára, mint a motoros eltérések. Éppen emiatt többféle (nem dopaminerg) hatású gyógyszer alkalmazása is szükségessé válhat. A kombinált kezelés ellenére a beteg tünetei már nem kontrollálhatók megfelelően. Az így kialakult motoros komplikációk jelentős hatással bírnak az életminőségre<sup>18</sup>. A legelsők érintett domén a munkaképesség és a családban betöltött szerep lesz, amit az önfenntartás részleges, illetve teljes elvesztése követheti. Ezzel párhuzamosan a hozzátartozók igénybevétele is növekszik. Az előrehaladott stádium hatását az életminőségre, illetve a hozzátartozók leterheltségére több tanulmány is vizsgálta. Az egyik legfrissebb vizsgálat adatai alapján a legtöbb gondozó nő, és több mint 12 hónapja ápolják hozzátartozójukat. Kérdőíves felmérés alapján az ő leterheltségük lényegesen nagyobb ebben a stádiumban, és lényeges különbség nincs aszerint, hogy milyen kezelésben részesül a beteg<sup>18</sup>. Az is érdekes megfigyelés, hogy bár ilyenkor csak igen kevés beteg elégedett az egészségi állapotával (3–5%), döntő többségük továbbra is a korábbi gyógyszeres kezelésben részesül, annak ellenére, hogy bonyolult gyógyszerelési rezsimmel sem lehet optimális motoros kontrollt elérni.

### Az előrehaladott stádiumban lévő Parkinson-kórban szenvedő betegek eszközös kezelési lehetőségei

#### FUNKCIONÁLIS IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK

A mély agyi stimuláció invazív, funkcionális idegsebészeti eljárás, amit először a mozgászavarok ke-



zelésére vezettek be. Laesiós, roncsoló műtéti beavatkozásokat már korábban is végeztek, ezek azonban csak egy oldalon, főleg a tremor kezelése céljából alkalmazhatók; lehetséges szövődményeik (például a beszédzavar) gyakoribbak, mint a mély agyi stimuláció esetén, és irreverzibilisek. Így a laesiós műtéteket ma már ritkán végzik<sup>19</sup>.

A mély agyi stimulációhoz az elektródokat sztereotaxiás módszerrel ültetik be, Parkinson-kór esetében leggyakrabban a subthalamicus magba. Az ingerlés során egyénileg változtatható módon elektromos árammal ingereljük az adott magcsoportot. Ezzel a módszerrel csökkenthető a Parkinson-kór három motoros alaptünete, az akinesia, a rigor és a tremor. Fontos a beavatkozás időzítése. Műtét indikált, ha az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennáll az életminőséget jelentősen zavaró motoros fluktuáció, illetve ha a beteg tremora gyógyszerrel nem csökkenthető. Ezek alapján ez a kezelési forma az előrehaladott stádium elején javasolható, a gyógyszerhatás-csökkenés megjelenésekor. A műtét után körülbelül 50%-kal redukálható a szedett gyógyszerek mennyisége, és ez hozzájárul a levodopa indukálta dyskinesiak csökkenéséhez, illetve megszűnéséhez. Néhány tünet, mint például járászor a lefagyás, a tartási instabilitás vagy a dysarthria általában nem reagál a mélyagyi stimulációra<sup>20</sup>.

#### LEVODOPA/CARBDOPA INTESTINALIS PUMPA KEZELÉS

A jejunum területére PEG/PEJ rendszeren keresztül, pumpa segítségével bejuttatott és folyamatosan adagolt levodopa/carbidopa valószínűleg csökkenteni tudja a motoros komplikációk súlyosságát. A folyamatos gyógyszeradagolás miatt csökken, vagy megszűnik a pulzatív receptorstimuláció, és ezzel párhuzamosan javulhatnak a motoros fluktuációk is<sup>21</sup>. A módszer használata invazivitása miatt korlátozott. A levodopa/carbidopa gél kezelést általában monoterápiában alkalmazzuk, de bizonyos esetekben egyéb antiparkinson szerekkel együtt is alkalmazható.

A kezelés ötéves betegségtartamot követően, gyógyszeres kezeléssel nem optimalizálható, súlyos dyskinesisek, off dystonia, illetve off állapotban jelentkező fájdalmak esetén indikált. Ugyancsak ez a terápia javasolható, ha a beteg nem alkalmas, vagy nem egyezik bele mélyagyi stimulációs műtétbe. A kezelés során jelentkező mellékhatások hasonlóak az orális levodopakészítmények használata során észleltekhöz, de számolni kell az eszköz meghibásodásából származó technikai hibákkal is. Éppen emiatt speciálisan képzett nővér biztosítása szükséges. A pumpakezelés nem alkalmazható súlyos demenciában, súlyos pszichiátriai tünetek fenn-

állása esetén, valamint, ha a látászavar vagy a gyomor-bél traktus betegségei nem teszik lehetővé az eszköz alkalmazását<sup>22</sup>.

#### A POMORPHININFÚZIÓS KEZELÉS

Az apomorphin rövid hatású dopaminagonista, ami folyamatos subcutan adagolással bejuttatva szignifikánsan csökkenti az „off” időt, a zavaró dyskinesiakat, illetve ezáltal a szükséges levodopadózist is, azokban a betegekben, akiknél orális készítményekkel nem érhető el optimális motoros kontroll<sup>23</sup>. A kezelés során szövődményként leggyakrabban helyi bőrreakciók, illetve hányinger szerepel. Magyarországon ezzel a kezelési formával igen limitált tapasztalatok vannak.

Az összes eszközös kezelés indikációjának, illetve kontraindikációjának megítélése, a fenti vizsgálatok dokumentálása a mozgászavarok kezelésében jártas *munkacsoport feladata (centrum-ellátás)*. A megfelelő képzésben részesült és megfelelő tapasztalattal rendelkező munkacsoport végezteti el a beavatkozást, az eszközök beállítását, ellenőrzését és a továbbiakban segíti a gondozó orvosok munkáját. A beavatkozásokat követően is legalább évente kontrollvizsgálat javasolt az adott centrumban. Azért, hogy a megfelelő betegek minél nagyobb számban részesülhessenek eszközös terápiában, a regionális referáló hálózat kiépítése a jelenlegi legfontosabb feladat. Ez magában foglalja az adott régióban dolgozó kollégák folyamatos továbbképzését, illetve bevonását az utógondozásba. A kezelés elveiről szakmai támogatásként a Kollégium Neurológiai Tagozata által jóváhagyott irányelv is rendelkezésre áll. Ugyancsak az átláthatóságot és a tervezhetőséget szolgálja a betegregiszterek kidolgozása, amelyek nemcsak a finanszírozónak nyújthatnak támpontot, de tudományos igényességű adatfeldolgozásra is lehetőséget biztosíthatnak. Példaértékű, hogy a Magyar Tudományos Parkinson Társaság égisze alatt bevezetésre került a levodopa/cardidopa intestinalis pumpakezelésben részesülő betegek számára a teljes átfogó betegregiszter<sup>24</sup>.

## Összefoglalás

Az előrehaladott Parkinson-kór kezelése eltérő az azt megelőző szakaszokétól. Ennek a stádiumnak a felismerése és a beteg regionális centrumba való referálása az észlelő neurológus feladata. A nagy értékű eszközös terápiák indikációinak a felállítása, a beteg felkészítése a beavatkozásra, illetve annak elvégzése, az eszköz beállítása és ellenőrzése a

centrum feladata. Mivel ezeknek a betegeknek csak a töredéke részesül közös terápiában, a referáló hálózat kialakítása jelenleg a legfontosabb feladat. A betegek nyilvántartása és a velük kapcsolatos adatszolgáltatás csak betegregiszterek létrehozásával valósítható meg.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Ezt a munkát az MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, valamint a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002\_VI/4) támogatta.*

### ESZKÖZÖS TERÁPIÁK INDIKÁLÁSÁRA KIJELÖLT CENTRUMOK

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és  
Egyetemi Oktató Kórház (csak levodopa/carbidopa  
intestinalis gél kezelésre),  
Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika,  
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika,  
Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika,  
Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika.

## IRODALOM

- Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl 1):S41-6. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Parkkinen L, Pirttilä T, Tervahauta M, Alafuzoff I. Wide-spread and abundant  $\alpha$ -synuclein pathology in a neurologically unimpaired subject. *Neuropathology* 2005;25:304-14. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2005.00644.x>
- Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5(4):681-97. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>
- Aquino D, Contarino V, Albanese A, Minati L, Farina L, Grisoli M, et al. Substantia nigra in Parkinson's disease: a multimodal MRI comparison between early and advanced stages of the disease. *Neurol Sci* 2014;35:753-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1678-8> <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1595-2>
- Noh Y, Sung YH, Lee J, Kim EY. Nigrosome 1 detection at 3T MRI for the diagnosis of early-stage idiopathic Parkinson disease: Assessment of diagnostic accuracy and agreement on imaging asymmetry and clinical laterality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2010-6. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4412>
- Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.007>
- Algarni MA, Stoessl AJ. The role of biomarkers and imaging in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2016;16:187-203. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1135056>
- Shafieesabet A, Fereshhehjad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, et al. Hyperchocography of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;42:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.06.006>
- Török R, Zádori D, Török N, Csilyi É, Vécsei L, Klivényi P. An assessment of the frequency of mutations in the GBA and VPS35 genes in Hungarian patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016;610:135-8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.001>
- Webb J, Willette AA. Aging modifies the effect of GCH1 RS11158026 on DAT uptake and Parkinson's disease clinical severity. *Neurobiol Aging* 2017;50:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.006>
- Shi M, Furay AR, Sossi V, Aasly JO, Armaly J, Wang Y, et al. DJ-1 and SYN in LRRK2 CSF do not correlate with striatal dopaminergic function. *Neurobiol Aging* 2012;33:836.e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.015>
- Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG, Kremer T, et al. The search for a peripheral biopsy indicator of alpha-synuclein pathology for Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:2-15. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw103>
- Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients* 2018;pii: E708. <https://doi.org/10.3390/nu10060708>
- Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:871-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311890>
- Tessitore A, Marano P, Modugno N, Pontieri FE, Tambasco N, Canesi M, et al. Caregiver burden and its related factors in advanced Parkinson's disease: data from the PREDICT study. *J Neurol* 2018;265:1124-37. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8816-9>
- Aschermann Z, Dibó G, Klivényi P, Kovács N, Kovács T, Takáts A, et al. Ajánlás a Parkinson-kór előrehaladott stádiumának kezeléséhez. *Ideggyogy Sz* 2016;69:367-72. <https://doi.org/10.18071/isz.69.0367>
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al.; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018 Mar 23. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>

21. Klivényi P, Vécsei L. Klinikai vizsgálatok levodopa/carbidopa intestinalis géllal. *Ideggyogy Sz* 2014;67:5-8.
22. Nagy H, Takáts A, Tóth A, Bereczki D, Klivényi P, Dézsi L, et al. A levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehaladott Parkinson-kórban. *Ideggyogy Sz* 2014;67:385-9.
23. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018 Jul 25. pii: S1474-4422(18)30239-4.
24. Juhász A, Aschermann Z, Ács P, Janszky J, Kovács M, Makkos A, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;37:79-86. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.001>

# PSYCHOFORM AND SOMATOFORM DISSOCIATIVE EXPERIENCES IN MIGRAINE: RELATIONSHIP WITH PAIN PERCEPTION AND MIGRAINE RELATED DISABILITY

Yildizhan SENGUL<sup>1</sup>, Hakan Serdar SENGUL<sup>2</sup>, Abdulkadir TUNÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakif University Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Gaziosmanpasa Taksim Ilkyardim Research and Training Hospital, Department of Psychology, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Sakarya University Research and Training Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0385> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## PSZYCHOFORM ÉS SZOMATOFORM DISSZOCIATÍV ZAVAR MIGRÉNBEN: KAPCSOLAT A FÁJDALOM- PERCEPCIÓVAL ÉS A MIGRÉN KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ FIZIKAI KORLÁTOZOTTSÁGGAL

Sengul Y, MD; Sengul HS; Tunç A, MD

Ideggogy Sz 2018;71(11–12):385–392.

**Objective** – Migraine is a common and often debilitating disorder. Although the existence of a link between migraine and certain psychological features has long been known, data on dissociative experiences in migraine patients is insufficient. The aim of this study was to evaluate the presence of psychoform and somatoform dissociative experiences among migraine patients without aura and to examine their relationship with pain perception and disability.

**Methods** – A total of 110 outpatients diagnosed with migraine based on the International Classification of Headache Disorders-III (ICHD-III) criteria and 70 healthy subjects were enrolled to this study. Sociodemographic data, Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ), Dissociative Experience Scale (DES), Beck Depression Inventory (BDI), and Beck Anxiety Scale (BAS) scores were recorded for each patient. The Migraine Impairment Disability Assessment Scale (MIDAS) and Visual Analog Scale (VAS) scores were also determined.

**Results** – The mean SDQ and DES scores were significantly higher in migraine patients ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ). According to SDQ, somatoform dissociation disorder, dissociative disorder not otherwise specified, and dissociative identity disorder were considered in 29.4%, 18.3%, and 10.1% of the migraine patients, respectively. Also, 20.9% of the patients had possible psychoform dissociation according to DES. A significant positive correlation was found between DES, SDQ scores, and VAS, MIDAS scores. Patients were found to have statistically significantly higher levels of depression and anxiety

**Célkitűzés** – A migrén gyakori és rendszerint testi gyöngeséggel járó megbetegedés. Habár régóta ismert a migrén és egyes pszichológiai jellemzők közötti kapcsolat, nem rendelkezünk elég adattal a migrénben szenvedő betegek disszociatív élményeivel kapcsolatban. A vizsgálat célja az volt, hogy aurával nem rendelkező migrénbetegek körében felmérjük a pszichoform és somatoform élmények jelentkezését, és megvizsgáljuk azok kapcsolatát a fájdalompercepcióval és a fizikai korlátozottsággal.

**Módszerek** – A vizsgálatba 110 ambuláns migrénbeteget [diagnózisuk az International Classification of Headache Disorders-III (ICHD-III) alapján történt] és 70 egészséges kontrollszemélyt vontunk be. Rögzítettük a vizsgálati alanyok szociodemográfiai adatait, valamint a Somatoform Disszociatív Kérdőívre (Somatoform Dissociation Questionnaire, SDQ), a Disszociatív Élmény Skálára (Dissociative Experience Scale, DES), a Beck-féle Depressziós Kérdőívre (Beck Depression Inventory, BDI) és a Beck-féle Szorongás Kérdőívre (Beck Anxiety Scale, BAS) adott válaszait. A vizsgálati alanyok kitöltötték a Migrén Korlátozottsági Kérdőívet (Migraine Impairment Disability Assessment Scale/MIDAS) és meghatároztuk Vizuál-analóg Skála (VAS) -pontszámukat is.

**Eredmények** – Az SDQ- és a DES-pontszámok középtértéke szignifikánsan magasabb volt a migrénbetegek körében ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). Az SDQ-pontszámok alapján somatoform disszociációs zavar a migrénbetegek 29,4%-a esetében jelentkezett, míg nem specifikus disszociációs zavar 18,3%-uk, disszociatív személynégyzavar 10,1%-uk esetében. A DES-pontszámok

Correspondent: Yıldizhan SENGUL MD,  
Department of Neurology, Bezmialem Vakif University Hospital,  
Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093 Fatih/İstanbul. Phone Number: +90 (0212) 523 22 88.  
E-mail [ysengul@gmail.com](mailto:ysengul@gmail.com)

Érkezett: 2018. április 8. Elfogadva: 2018. június 13.

symptoms compared to healthy controls ( $p < 0.001$ ). Higher DES and SDQ scores were associated with increased disability and pain level ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion** – Our findings seem to confirm the increased occurrence of somatoform and psychoform dissociative experiences in migraine patients. This study was intended as a beginning towards understanding dissociative experiences in migraine.

**Keywords:** *migraine, disability, dissociative experiences, somatoform dissociation, psychoform dissociation*

Migraine represents one of the most common neurological disorders, with a reported one-year prevalence rate of 14.7%<sup>1</sup>. Population-based studies have suggested that about 5% of men and 15%–17% of women suffer from migraine attacks<sup>2</sup>. Also, migraine and psychiatric disorders frequently coexist<sup>3</sup>. Recent studies on psychiatric comorbidities of migraine have mostly focused on personality traits and mood disorders<sup>4–6</sup>. While headache is a common symptom in subjects with severe dissociative disorders, data on the dissociative symptoms in migraine patients is insufficient<sup>7–9</sup>.

Dissociation is described as the deterioration in the integrative functions of consciousness, such as the perception of memory, identity, and environment. Dissociative symptoms that involve the mind are termed as “psychoform symptoms” while somatoform dissociative symptoms (SDSs) describe the involvement of the body<sup>10</sup>. Until now, most of the studies on dissociative experiences have been done with the inclusion of patients who had low back pain, chronic pelvic pain, orgasmic, and sexual pain disorders, or fibromyalgia<sup>11, 12</sup>. The results of these studies suggest that patients suffering from conditions involving pain as a symptom may also suffer dissociative symptoms. In this regard, it is important to note that among all primary headaches, migraine is a common cause of severe pain.

The potential association between childhood traumatic events and dissociation has been well established. In this regard, the relationship between childhood trauma and migraine has also been subject to some research<sup>13, 14</sup>. On the other hand, co-occurrence of migraine and dissociative experiences has merely been described in case reports, which suggested that dissociative experiences, mainly consisting of disembodiment experiences,

alapján a betegek 20,9%-a esetében állhatott fenn pszichoform disszociáció. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a DES- és SDQ-pontszámok, valamint a VAS- és MIDAS-pontszámok között. A kontrollszemélyekkel összehasonlítva, a migrénbetegek körében szignifikánsan magasabb volt a depresszió és a szorongás szintje ( $p < 0,001$ ). A magasabb SDQ- és DES-pontszámok megnövekedett fizikai korlátozottsággal és fokozottabb fájdalompercepcióval jártak együtt ( $p < 0,01$ ).

**Következtetések** – Eredményeink azt igazolják, hogy migrénbetegek körében megnövekszik a somatoform és pszichoform disszociációs zavarok előfordulása. A szerzők szándéka további vizsgálatokat folytatni a migrénhez társuló disszociatív élmények megértése érdekében.

**Kulcsszavak:** *migrén, fizikai korlátozottság, disszociatív élmények, somatoform disszociáció, pszichoform disszociáció*

visual hallucinations, splitting of the body image, Lilliputian hallucinations, splitting of body image, Alice in Wonderland syndrome, and Alien Hand Syndrome could occur in the context of migraine aura symptomatology<sup>15–19</sup>. In this study, we aimed to evaluate the presence of psychoform and somatoform dissociative experiences among migraine patients without aura and to examine the relationship between dissociative experiences and migraine related disability, headache severity, attack frequency, and pain level.

## Methods

Patients followed-up at the outpatient unit of the Neurology Department of Erzurum Regional Research and Training Hospital were included to this study. A total of 136 patients diagnosed with migraine based on the International Classification of Headache Disorders-III (ICHD-III) criteria were evaluated by a neurologist. The patients were excluded if they were found to have migraine with aura according to ICHD-III. Thus, 110 patients aged between 15 to 60 years, who had migraine without aura were enrolled. Written informed consent were obtained from each participant after the objective and procedures of the study have been fully explained. Exclusion criteria were as follows: presence of conventional psychiatric disorder(s), other neurological symptoms or conditions (epilepsy, cerebrovascular disease etc.), use of psychiatric or antiepileptic medication, patients under migraine prophylaxis, history of abnormal electroencephalography, history of another clinically significant medical condition, particularly one that can cause severe pain, illiterate status, or intellectual disability. The



patient group was divided into two following groups according to the attack frequency: chronic migraine (CM) group, and episodic migraine (EM) group. CM was defined as experiencing 15 or more headache days on average per month over the past three-months, and EM was defined as the occurrence of an average of 14 or fewer headache days per month over the past three-month period. The control group was selected among healthy subjects without migraine and they had comparable characteristics in terms of age, sex, and marital status with the patient group. The exclusion criteria were same with the patient group. Migraine patients with aura were excluded from the current study because of the potential resemblance of dissociative experiences to aura symptoms.

#### HEADACHE INTERVIEW AND SOCIODEMOGRAPHIC FORM

Patient interviews were performed by a neurologist. Study participants were provided a short training on the proper technique of filling-out the self-assessment forms by a psychologist. Patients were also asked to fill out a form that gathered data about sociodemographic characteristics such as age, sex, education level, occupational, and marital status, and medical history. Headache history (duration of disease, duration of attacks, additional symptoms), clinical characteristics of headaches, and number of emergency room visits over the past six months were inquired. The questionnaires were filled in anonymously.

#### MEASURES

Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ) is a self-reported questionnaire that evaluates the severity of somatoform dissociation<sup>20</sup>. All items are designed to measure somatoform manifestations of dissociative experiences of the personality. Scores under 30 are considered normal, from 31 to 40 indicate somatoform dissociation (SD), 41 to 50 indicate dissociative disorder not otherwise specified (DDNOS), and >51 indicate dissociative identity disorder (DID). In our study, the Turkish version of this scale was used which was translated by Sar<sup>21</sup>.

Dissociative Experience Scale (DES) is a self-assessment questionnaire that measures dissociative symptoms. It consists of 28 questions<sup>22</sup>. Each item asks about the percentage of time (from 0 to 100) that a particular dissociative symptom was experienced. A score of 30 or more indicates intrusion of dissociative experiences into day-to-day functioning.

Beck Depression Inventory (BDI) II is a 21-question multiple-choice self-reported inventory, used for evaluating depression levels. For each category, there are 4 to 5 statements of increasing severity. The score for each item ranges from 0 to 3; total score falls between 0 and 62. Scores from 0 to 13 indicate minimal depression, 14 to 19 indicate mild depression, 20 to 28 indicate moderate depression, and 29 to 63 indicate severe depression. Higher total scores indicate more severe depressive symptoms<sup>23</sup>.

Beck Anxiety Scale (BAS) is a 21-question self-reported inventory that is used for measuring the severity of an individual's anxiety<sup>24</sup>. BAS has a maximum score of 63. Scores from 0 to 7 indicate minimal level of anxiety, 8 to 15 indicate mild anxiety, 16 to 25 indicate moderate anxiety, and 26 to 63 indicate severe anxiety. The score for each item ranges from 0 to 3 (0 points, not at all; 1 point, mild; 2 points, moderate; 3 points, severe).

Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) is used to assess migraine related disability. Patients respond to five questions, which determine the number of days with limited activity due to migraine in the past 3 months. Days are summed and categorized into four grades of severity. The four-point grading system for the MIDAS questionnaire is as follows: MIDAS 0 to 5 (Grade I) indicate minimal disability; MIDAS 6 to 10 (Grade II) indicate mild disability; MIDAS 11 to 20 (Grade III) indicate moderate disability; MIDAS 21 (Grade IV) indicate severe disability<sup>25</sup>.

Visual Analog Scale (VAS) is a measurement tool for assessing the pain level, which is graded from 0 to 10<sup>26</sup>.

#### STATISTICAL ANALYSIS

The data were transferred into the IBM SPSS Statistics 23 Program and the analyses were completed. The descriptive statistics were summarized using arithmetic means, and standard deviation etc. Numbers and percentages were used to express categorical variables. Shapiro Wilk test was used for the assessment of normalization. The data was distributed normally, and independent T tests were utilized for the representation of numeric data regarding the comparison of control and patient groups. The comparisons for categorical variables were done using the Chi-square test. The relation between two numeric variables was examined by Pearson correlation analysis. Multivariate and logistic regression analysis were performed to investigate the relation with dissociative experiences and associated factors. The study protocol was conducted in accordance with the ethical principles stated

**Table 1.** Demographic characteristics of all participants

	Patients (n=110) mean ±SD	Controls (n=70) mean ± SD	P value
Age	27.98 ± 8.92	30.52 ± 10.24	0.08
Gender			0.28
Male	19 (17.3%)	8 (11.4%)	
Female	91 (82.7%)	62 (88.6%)	
Marital status			0.16
Single	59 (53.6%)	40 (57.1%)	
Married	51 (46.4%)	28 (35.4%)	
Divorced or widowed	0 (0%)	2 (2.9%)	
Education			0.49
Elementary school	20 (18.2%)	8 (11.4%)	
Secondary school	11 (10%)	10 (14.3%)	
High school	35 (31.8%)	26 (37.1%)	
College or university	44 (40%)	26 (37.1%)	

in the ‘Declaration of Helsinki’ and was approved by the ethical committee of Erzurum Regional Research and Training Hospital.

## Results

### SAMPLE DEMOGRAPHICS

The mean age was 27.98±8.92 years for the patients and 30.52 ± 10.24 years for the control group. **Table 1** shows demographic characteristics of all participants. There were no statistically significant differences between the patients and the control group regarding age, sex, and marital status.

### CHARACTERISTICS OF HEADACHE

The mean duration of migraine was 6.62±5.42 years and the mean frequency of attacks per month

was 3.49±2.24. The mean MIDAS and VAS scores were 27.79±28.06 and 7.82±1.97, respectively. The mean headache days per month was 8.97±7.93 and 40.0% of the patients had at least one emergency room visit over the last six months (1.13±1.69 times). There were more patients who had episodic migraine than patients with chronic migraine (77.3% vs. 22.7%). The number of patients who had minimal, mild, moderate, and severe disability was 20 (18.2%), 17 (15.5%), 25 (22.7%), and 48 (43.6%), respectively.

### MEAN DIFFERENCES IN DISSOCIATIVE EXPERIENCES, DEPRESSION AND ANXIETY

The mean DES score was 18.66±16.45 for the patient group and 12.49 ± 9.88 for the control group (p=0.005). The corresponding mean SDQ scores were 35.42±12.22 vs. 25.66±5.07 (p< 0.001). The percentage of patients who had psychoform disso-

**Table 2.** DES and SDQ scores of patients and control group

	Patients n=110	Controls n=70	P value
DES			
Means	18.66 ± 16.45	12.49 ± 9.88	0.005*
Negative	87 (79.1%)	65 (92.9%)	
Positive	23 (20.9%)	5 (7.1%)	
SDQ			
Means	35.4 ± 12.22	25.60 ± 5.55	<0.001*
Subgroups			
Normal	47 (42.7%)	57 (81.4%)	
SD	32 (29.1%)	12 (17.1%)	
DDNOS	20 (18.2%)	1 (1.4%)	
DID	11 (10.0%)	0 (0.0%)	

DES: Dissociative Experience Scale, SDQ: Somatoform Dissociation Questionnaire

\*Independent Sample Test

**Table 3.** The associations of disability, pain level and DES, SDQ\*

	B	P value
DES		
MIDAS	0.16	0.004
VAS	1.563	0.043
SDQ		
MIDAS	0.09	0.02
VAS	1.51	0.009

DES: Dissociative Experience Scale, MIDAS: The Migraine Impairment Disability Assessment Scale, SDQ: Somatoform Dissociation

Questionnaire; VAS: Visual Analog scale

\*Multivariate regression analysis

ciation according to DES was 20.9%. In the patient group, SDQ score distribution indicated that 42.1% were unlikely to have somatoform dissociative experiences, while 29.4% could have been possibly diagnosed with somatoform dissociation (SD), 18.3% could have been diagnosed with dissociative disorder not otherwise specified (DDNOS), and 10.1% of the patients were possibly diagnosed with dissociative identity disorder. Dissociative experiences did not vary significantly by sex (DES:  $p=0.42$ , SDQ:  $p=0.75$ ). **Table 2** shows a comparison of mean DES and SDQ scores. Migraine patients had more dissociative experiences ( $p=0.005$ ) and higher somatoform dissociative symptoms than healthy controls ( $p<0.001$ ).

The mean BDI and BAS scores were  $17.55\pm 12.12$  and  $23.49\pm 12.55$  for the patient group, and  $10.86\pm 8.08$  and  $10.54\pm 8.15$  for the controls. Both depression and anxiety scores were significantly higher in patient's group ( $p<0.01$ ). When DES positive patients were compared with DES negative patients, the latter group had higher depressive symptom scores ( $30.95\pm 11.67$  vs.  $14.01\pm 9.52$ ,  $p$

**Table 4.** Correlations of dissociative symptoms with headache characteristics

Migraine related disability		
r	0.30**	0.25**
p	<0.01	<0.01
Pain level		
r	0.23*	0.27**
p	0.02	<0.01
Emergencyroom visit		
r	0.22*	0.35**
p	0.02	<0.001
Frequency of attacks		
r	0.10	0.07
p	0.32	0.46
Headache days		
r	0.19	0.30**
p	0.06	<0.001

\*(Pearson Correlation analysis) Correlation is significant at the 0.01 level, 2-tailed and \*\*Correlation is significant at the 0.05 level, 2-tailed.

<0.001); similarly, they had higher anxiety levels ( $32.78\pm 11.32$  vs.  $21.03\pm 11.74$ ,  $p<0.01$ ).

#### DISSOCIATIVE EXPERIENCES AND ASSOCIATED FACTORS

Multivariate regression analysis showed no effect of age and duration of disease on either psychoform ( $p=0.45$ ,  $p=0.62$ ) or somatoform dissociative experiences ( $p=0.68$ ,  $p=0.97$ ), while disability and increased pain levels were found to be correlated with both SDQ and DES scores (**Table 3**). Migraine related disability, pain level, and number of emergency room visits over the past six months were significantly correlated with SDQ and DES scores. Patients who had more headache days per month had higher SDQ scores ( $r=0.30$ ,  $p<0.01$ ). DES scores were significantly correlated with SDQ scores but not with number of attacks and headache days

**Table 5.** Distributions of dissociative symptoms according to migraine disability

DES				
MIDAS	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	2 (8.7%)	3 (13.0%)	5 (21.7%)	13 (56.5%)
SDQ	SD	DDNOS	DID	
	32	20	11	
		SD (n=32)		
MIDAS	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	2 (6.3%)	3 (9.4%)	6 (18.8%)	21 (65.6%)
		DDNOS (n=20)		
MIDAS	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	2 (10.0%)	2 (10.0%)	5 (25.0%)	11 (55.0%)
		DID (n=11)		
MIDAS	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
	2 (18.2%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	6 (54.5%)

DES: Dissociative Experience Scale, MIDAS: The Migraine Impairment Disability Assessment Scale, SDQ: Somatoform Dissociation Questionnaire

per a month (**Table 4**). In the DID group, 63.6% of subjects had ten points in VAS. Patients with grade IV disability according to MIDAS comprised 56.5% of DES positive patients, 65.6% of SD positive patients, 55.0% of DDNOS positive patients, and 54.5% of DID positive patients according to SDQ. **Table 5** shows the distribution of the patients who had dissociative experiences according to MIDAS scores.

Based on our findings, chronicity of migraine had no significant impact on DES scores ( $p=0.73$ , OR 1.21, 95% CI 0.40-3.60), while experiencing more somatoform dissociative symptoms was significantly correlated with the chronicity of the disease ( $p<0.01$ , OR 12.73, 95% CI 2.74-59.23).

## Discussion

Our study revealed that the patients with migraine had more dissociative experiences and higher somatoform dissociative symptoms than the healthy controls. Migraine related disability and increased pain levels were found to be correlated with both somatoform and psychoform dissociative experiences. The frequency of emergency room visits was also higher among these patients. Finally, patient's group had higher depression and anxiety levels and patients with higher DES and SDQ scores had higher depression and anxiety levels. Chronicity of migraine and headache days per month were significantly correlated with SDQ scores.

Dissociative disorders consist of a group of clinical syndromes associated with the deterioration of one or more integrative functions. Dissociation can have a gradual, temporary, or chronic stream. Dissociative identity disorder (DID) has the most chronic and complex features among the dissociative disorders. Dissociative disorder not otherwise specified (DDNOS) is described as the category that does not meet the specific diagnostic criteria<sup>27</sup>. In our study, 42.1% of the patients were unlikely to have somatoform dissociative experiences (SD), while 29.4% could have been possibly diagnosed with it, 18.3% could have been diagnosed with DDNOS and 10.1% of the patients were possibly diagnosed with DID.

Recent studies revealed that the frequency of somatoform dissociation was above 10% among psychiatric patients and 35.7% in patients of emergency services in Turkey<sup>28, 29</sup>. Some researchers stated that the prevalence of dissociative disorders couldn't be estimated because in general practice, it may go unnoticed and they could be more widespread<sup>30</sup>. The percentage of patients who had psychoform dissoci-

ation according to DES was 20.9% in our study. The prevalence rate of psychoform dissociation of at-risk outpatients was found to be 15.3% according to the DES in Turkey<sup>28</sup>. The higher rates of dissociation in our study may be due to the mentioned reasons. Additionally, it can be associated with cultural factors as well as diagnostic and nosologic problems<sup>31</sup>.

Previous studies showed that dissociative experiences could be observed in different types of brain pathology such as head injury, epilepsy, tumor, intoxication, and encephalitis<sup>32, 33</sup>.

Psychoform and somatoform dissociative experiences among headache patients were assessed in a few studies and specific headache types were not considered<sup>8, 9</sup>. In a study of *Yucel et al.*<sup>9</sup>, dissociation rates were found to be similar in headache and low back pain patients. Another study showed that the average of somatoform dissociation in migraine patients was more than that of healthy subjects<sup>34</sup>. Also in a research among migraine patients and patients with tension type headache, somatoform dissociation rates were found to be higher compared with healthy individuals<sup>35</sup>. Consistent with these few studies, we found that migraine patients had more dissociative experiences and higher somatoform dissociative symptoms than healthy controls.

Mood disorders and anxiety have been shown to be the most relevant psychiatric comorbidities associated with migraine<sup>36</sup>. Studies reported that anxiety and mood disorders were two to ten times more common than in the healthy population<sup>37</sup>. Similarly, our study showed higher depression and anxiety levels in migraine patients, and somatoform and psychoform dissociations were significantly correlated with depression and anxiety levels. Migraine related disability and increased pain levels were also found to be correlated with dissociative experiences. In a similar research conducted by *Kuçuk-goncu et al*, pain levels were not correlated with dissociative symptoms in migraine patients<sup>35</sup>. Further studies are needed to evaluate headache characteristics and dissociations.

Together with the previous studies, it appears that although migraine is a physiological disease, psychological factors have significant roles in pain management. Despite the fact that they have a separate diagnostic category on their own, dissociative symptoms can be observed together with almost all the psychiatric disorders. From this point of view, psychiatric consultation for these patients may provide new perspectives in terms of the control and management of disease.

This study had some limitations since the scales we used were filled out by the subjects and there was no psychiatric interview beforehand. We did



not know about preexisting dissociative situations for each group. The tests that we used to evaluate dissociative experiences were both screening tests. The headache sample in our study consisted of patients that were referred to tertiary care. Patients who were evaluated at tertiary centers may have much higher rates of psychopathology. Therefore, our results may not be applicable to migraine patients in general. Future studies should be conducted with a larger sample size, with more detailed psychiatric interviews and using SCID-D and with a questionnaire about childhood trauma, physical, sexual, or emotional abuse.

Migraine is still a difficult disease for us to understand. It is much more than headache<sup>38</sup>. The sub-

ject of dissociation is poorly understood, and most of it remains fairly unexplored. Our research was one of the first studies about dissociative symptoms in migraine patients and suggested that especially patients with higher levels of pain or increased disability might be considered in the context of dissociation. This study was intended as a beginning towards understanding dissociative experiences in migraine.

#### CONFLICT OF INTEREST, ACKNOWLEDGEMENT

*There is no conflict of interest.*

*There is no funding source.*

*We thank Mehmet Gökhan Yıldız for his valuable contributions.*

## REFERENCES

1. *Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al.* The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210. [PubMed: 17381554] <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>
2. *Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK.* Migraine prevalence: A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44:17-23. [PubMed: 8008222]
3. *Breslau, N, Andreski P.* Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. *Headache* 1995;35:382-6. [PubMed: 3783140] <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507382.x>
4. *Silberstein SD, Lipton RB, Breslau N.* Migraine association with personality characteristics and psychopathology. *Cephalalgia* 1995;15:358-69. [PubMed: 8536294] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.1505358.x>
5. *Tan HJ, Suganthi C, Dhachayani S, Rizal AM, Raymond AA.* The coexistence of anxiety and depressive personality traits in migraine. *Singapore Med J* 2007;48(4):307-10. [PubMed: 17384877]
6. *Torelli P, D'Amico D.* An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders *Neurological Science* 2004;25:234-5. [PubMed: 15549545] <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0294-4>
7. *Tutkun H, Yargic I, Sar V.* Dissociative identity disorder: a clinical investigation of 20 cases in Turkey. *Dissociation* 1995;3:3-9.
8. *Arik D, Akdeniz F, Polat F, et al.* Defining the dissociative disorders and childhood trauma among outpatients at Ege University neurology headache unit. *Eur Psychiatry* 2008;23:364. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.01.1260>
9. *Yucel B, Ozyalcin S, Sertel HO, Camlica H, Ketenci A, Talu GK.* Childhood traumatic events and dissociative experiences in patients with chronic headache and low back pain. *Clin J Pain* 2002;18(6):394-401. [PubMed: 12441834] <https://doi.org/10.1097/00002508-200211000-00008>
10. *Nijenhuis ER, van Dyck R, Spinhoven P, et al.* Somatoform dissociation discriminates among diagnostic groups over and above general psychopathology. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33(4):511-20. [PubMed: 10483845] <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.00601.x>
11. *Spinhoven P, Roelofs K, Moene F, et al.* Trauma and dissociation in conversion disorder and chronic pelvic pain. *Int J Psychiatry Med* 2004;34(4):305-18. [PubMed: 15825581] <https://doi.org/10.2190/YDK2-C66W-CL6L-N5TK>
12. *Näring GW, van Lankveld W, Geenen R.* Somatoform dissociation and traumatic experiences in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(6):872-7. [PubMed: 18173922]
13. *Goodwin RD, Hoven CW, Murison R, Hotopf M.* Association between childhood physical abuse and gastrointestinal disorders and migraine in adulthood. *Am J Public Health* 2003;93:1065-7. [PubMed: 1447904] <https://doi.org/10.2105/AJPH.93.7.1065>
14. *Tietjen GE, Peterlin BL.* Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache* 2011;51:869-79. [PubMed: 21631473] <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01906.x>
15. *Podoll K, Robinson D.* Out-of-body experiences and related phenomena in migraine art. *Cephalalgia* 1999;19:886-96. [PubMed: 10668108] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1910886.x>
16. *Podoll K, Robinson D.* Recurrent Lilliputian hallucinations as visual aura symptom in migraine. *Cephalalgia* 2001;21:990-2. [PubMed: 11843872] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00306.x> <https://doi.org/10.1046/j.0333-1024.2001.00197.x>
17. *Podoll K, Robinson D.* Splitting of the body image as somesthetic aura symptom in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:62-5. [PubMed: 11993615] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00316.x>
18. *Raieli V, Eliseo GL, Monforte EM, Puma D, Ragusa D, Eliseo M.* The alien hand and migraine with aura: a case report. *Cephalalgia* 2002;22:692-4. [PubMed: 12383067] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00438.x>
19. *Stone J.* Alien hand syndrome during migraine or dissociative motor symptoms? *Cephalalgia* 2003;23:321-2 [PubMed: 12716353] <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.05152.x> <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.05151.x>
20. *Nijenhuis ER, Spinhoven P, Van Dyck R, Van der Hart O, Vanderlinden J.* The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire



- (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis* 1996;184(11):688-94. [PubMed: 8955682]  
<https://doi.org/10.1097/00005053-199611000-00006>
21. Sar V, Akyuz G, Kundakci T, Kiziltan E, Dogan O. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2271-6.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2271>  
<https://doi.org/10.1176/ajp.161.12.2271>
  22. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:727-35.  
<https://doi.org/10.1097/00005053-198612000-00004>
  23. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35(4):416-31. [PubMed: 24402217]  
<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
  24. Piotrowski C. The status of the Beck Anxiety Inventory in contemporary research. *Psychol Rep* 1999;85(1):261-2. [PubMed: 10575991]  
<https://doi.org/10.2466/PR0.85.5.261-262>  
<https://doi.org/10.2466/pr0.1999.85.1.261>
  25. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache* 2001;41:854-61. [PubMed: 11703471]  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2001.01156.x>  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.01156.x>
  26. Rolfsson H. Pitfalls in pain measurement. Visual analog scale as pain assessment method questioned. *Lakartidningen* 2009;106(9):591-3. [PubMed: 19388450]
  27. Belli H. Dissociative symptoms and dissociative disorders comorbidity in obsessive compulsive disorder: Symptom screening, diagnostic tools and reflections on treatment. *World J Clin Cases* 2014;2(8):327-31. [PubMed: 25133142]  
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i8.327>
  28. Sar V, Tutkun H, Alyanak B, Bakim Baral I. Frequency of dissociative disorders among psychiatric outpatients in Turkey. *Compr Psychiatry* 2000;41:216-22. [PubMed: 10834631]  
[https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(00\)90050-6](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(00)90050-6)
  29. Sar V, Koyuncu A, Ozturk E, et al. Dissociative disorders in the psychiatric emergency ward. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:45-50. [PubMed:17189745]  
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2006.10.009>
  30. Macrì F, Salviati M, Provenzano A, et al. Psychopathological severity index and dissociative symptomatology in a group of non-psychotic outpatients. *J Psychopathology* 2013;19:105-8.
  31. Nijenhuis ER, van der Hart O, Kruger K, Steele K. Somatoform dissociation, reported abuse and animal defense-like reactions. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:678-86. [PubMed: 15324331]  
<https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2004.01441.x>
  32. Lambert MV, Sierra M, Phillips ML, David AS. The spectrum of organic depersonalization: a review plus four new cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):141-54.  
<https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.141>
  33. Mula M, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Magli E, Monaco F. The role of aura in psychopathology and dissociative experiences in epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(4):536-42. [PubMed:17135380]  
<https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.536>
  34. Fattahzadeh-Ardalani G, Aghazadeh V, Atalu A, Abbasi V. Somatoform dissociation, fatigue severity and pain behavior compared in patients with migraine headache and in healthy individuals. *Neurol Int* 2017;9(2):7015. [PubMed: 28713529]  
<https://doi.org/10.4081/ni.2017.7015>
  35. Kucukgoncu S, Yildirim Ornek F, Cabalar M, Bestepe E, Yayla V. Childhood trauma and dissociation in tertiary care patients with migraine and tension type headache: a controlled study. *J Psychosom Res* 2014;77:40-4. [PubMed: 24913420]  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.04.007>
  36. Louter MA, Pijpers JA, Wardenaar KJ, et al. Symptom dimensions of affective disorders in migraine patients. *J Psychosom Res* 2015;79(5):458-63. [PubMed: 26526323]  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.09.014>
  37. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:741-9. [PubMed:26733600]  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>
  38. Tak AZA, Sengul Y, Bilak Ş. Evaluation of white matter hyperintensities and retinal fiber layer, ganglion cell layer, inner-plexiform layer, and choroidal layer in migraine patients. *Neurol Sci* 2018 Mar;39(3):489-96.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3234-9>

# A PALLIATÍV NEURÁLTERÁPIA ÉLETMINŐSÉGRE GYAKOROLT HATÁSA INOPERÁBILIS ALSÓ VÉGTAGI OBLITERATÍV VERŐÉRBETEGEKNÉL

MOLNÁR István<sup>1</sup>, DEÁK Botond Zsolt<sup>1</sup>, HEGYI Gabriella<sup>2</sup>, KOVÁCS Zoltán<sup>3</sup>, KAPÓCS Gábor<sup>4</sup>, SZÓKE Henrik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pándy Kálmán Kórház, Gyula és PTE, ETK, Doktori Iskola, Pécs

<sup>2</sup>PTE, ETK, Komplementer Medicina Tanszék, Pécs

<sup>3</sup>PTE, ETK, Doktori Iskola, Pécs

<sup>4</sup>Szent János Kórház, Budapest

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0393> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## EFFECTS OF NEURAL THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH INOPERABLE LOWER EXTREMITY ARTERY DISEASE

Molnár I, MD; Deák BZs; Hegyi G, MD, PhD; Kovács Z, MD, Kapócs G, MD, PhD; Szóke H, MD  
*Ideggyogy Sz* 2018;71(11–12):393–402.

**Célkitűzés** – Validált objektív és szubjektív módszerekkel felmérni a lumbalis szimpatikus dúccok percutan neurolysisének fájdalomra gyakorolt hatásait és az ebből eredő életminőségi változásokat. Követni a beavatkozás mellékhatásait, szövődményeit.

**Anyag és módszer** – Prospektív, nem randomizált, valós helyzetű, intervencionális, klinikai kohortvizsgálatunk időtartama hat hónap volt. A vizsgálatba bevont betegek érintett lábának terheléses ischaemiás fájdalmainak csökkentésére palliatív jellegű neurálterápiát végeztünk. A kezelés előtt, majd átlagosan  $35 \pm 2$  nappal azt követően Vizuális Analóg Skála (VAS) alkalmazásával mértük az alsó végtagi fájdalmak intenzitásának változását és az ehhez köthető életminőségi változásokat 36-Item Short-Form Healthy Survey (SF-36) általános életminőséget meghatározó kérdőív segítségével követtük. Mértük a beteg végtag bőrhőmérsékletét és boka-kar indexét. A kezelés utáni eredményeket hasonlítottuk a kezelés előttiékhöz. Összevetettük az objektív és a szubjektív mérések eredményeit. Követtük a fájdalomterápiás beavatkozás mellékhatásait és szövődményeit.

A vizsgálatba bevont személyek mindegyikénél előrehaladott (Fontaine II/b stádiumú) alsó végtagi obliteratív verőérbetegség állt fenn, ami miatt a kezelés előtti ischaemiás fájdalmak VAS  $\geq 7$  erősségűek voltak és már semmilyen revascularizációs intervenció nem volt kivitelezhető.

**Eredmények** – Összesen 124 beteg (69 férfi, 55 nő) adata volt feldolgozható. A kezelés utáni időszakban a végtagi fájdalom intenzitása szignifikánsan csökkent ( $p = 0,001$ ) és ebből adódóan az életminőségi mutatók is

**Objectives** – Our aim was to evaluate the effects of percutaneous neurolysis of lumbar sympathetic ganglions on pain and the resulting changes in quality of life with validated objective and subjective methods. To follow the adverse effects and complications of the procedure.

**Materials and methods** – A prospective, non-randomized, interventional, clinical cohort study under real life conditions was conducted. The time of the observation was 6 months. Palliative neural therapy was performed to reduce the ischemic pain of the affected leg of the patients involved in the study. Prior to treatment and after 35 days, Visual Analogue Scale (VAS) was used to measure the intensity of lower limb pain. The related changes in the quality of life were followed by a general 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire. We measured the changes of the patients' skin temperature and ankle/arm index. The post-treatment results were compared to the pre-treatment results. We compared the results of objective and subjective measures. We followed the side effects and complications of the pain therapy. Each of the examined subjects had obliterative (Fontaine II/b stage) arterial disease of the lower limbs, in which no revascularization intervention was feasible and their ischemic pain was of VAS  $\geq 7$ .

**Results** – Data of 124 patients (69 male, 55 female) could be evaluated. The decrease in intensity of limb pain in the post-treatment period was significant ( $p=0.001$ ). Quality of life also indicated a significant improvement ( $p=0.004$ ). Changes in skin temperature and ankle/arm index demonstrated significant

Levelező szerző (correspondent): Dr. MOLNÁR István, Pándy Kálmán Kórház, Gyula és PTE ETK Doktori Iskola, Pécs.  
E-mail: [dr.molnaristvan@freemail.hu](mailto:dr.molnaristvan@freemail.hu)

Érkezett: 2018. június 10. Elfogadva: 2018. szeptember 25.

szignifikáns mértékű javulást igazoltak ( $p = 0,004$ ). A neurálerápiás kezelés utáni ellenőrző vizsgálat során, a kezelés előtti értékekhez viszonyítva, mindegyik betegnél az érintett láb bőrhőmérséklete  $27,6\text{ °C}$ -ról  $31,2\text{ °C}$ -ig emelkedett ( $p \leq 0,005$ ), a boka-kar index átlagosan  $0,67$ -ről  $0,83$ -ra javult ( $p \leq 0,005$ ). Az objektív és szubjektív mérések változásai korreláltak egymással. A beavatkozáshoz köthető állapotromlás, súlyos mellékhatás vagy szövődmény nem volt észlelhető.

**Következtetés** – A lumbalis szimpatikus dúcok percutan kémiai denerválása minimálisan invazív módszer, a betegek számára jól tolerálható, érdemi mellékhatások és szövődmények nélkül kivitelezhető, járóbeteg-ellátás formájában alkalmazható. Palliatív jellege ellenére hyperaemizáló hatása és a láb fájdalmainak csökkentése által javíthat a beteg életminőségén.

**Kulcsszavak:** alsó végtagi artériás keringési zavar, neurálerápia, életminőség, fájdalomambulancia

improvement ( $p \leq 0,005$ ): skin temperature increased from  $27.6\text{ °C}$  to  $31.2\text{ °C}$ , the ankle/arm index increased from  $0.67$  to  $0.83$  on average. Changes in objective and subjective measures correlated with each other. No worsening of symptoms, serious adverse events or complications were observed.

**Conclusion** – The chemical denervation of the lumbar sympathetic ganglions with percutaneous application is a minimally invasive intervention, useful in outpatient care, which can be well tolerated by the patient without any significant side effect or complication. Its hyperaemic effect and the pain reduction of the leg can improve the quality of life of the patients.

**Keywords:** lower extremity artery disease, neural therapy, quality of life, pain clinic

## Bevezetés

Az alsó végtag artériás keringési elégtelenségéhez leggyakrabban vezető arteriosclerosis (AS) krónikus, progresszív lefolyású, a szervezet egész vérérhálózatát érintő, összetett érfalbetegség, ami fokozatosan kialakuló lumenszűkülethez, ezáltal szöveti hipoperfúzióhoz, hypoxiához és következményes diszfunkcióhoz vezet<sup>1,2</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

Tanulmányunk aktualitását képezi az a tény, hogy a folyamatos diagnosztikai és terápiás fejlődés ellenére az AS incidenciája növekszik és cardiovascularis (KV) hatásai hátrányosan befolyásolják az érintettek munkaképességét és életminőségét, a népesség morbiditásának és mortalitásának feléért felelősek<sup>3,4</sup>.

Elsősorban az alsó végtagi artériák, az extracranialis-cerebrális artériák és a coronariák sclerosisai eredményezik a magas morbiditást és mortalitást perifériás verőérbetegség (PAD) és kritikus végtag-ischemia (KVI); agyi átmeneti ischaemiás attack (roham) (TIA) és stroke; akut coronariaszindróma (ACS) és myocardialis infarktus (MI) klinikai megjelenési formáival. A hasi aorta bifurkációjától distalis elhelyezkedő verőerek átjárhatóságának csökkenéséből eredő krónikus kritikus végtagischaemia (KKVI) a teljes népesség 5–28%-ánál jelenik meg. Előfordulásának pontosabb megítélése a vizsgált populációs minta demográfiai és komorbiditási mutatóinak teljes inhomogenitása miatt nehezített<sup>5</sup>.

A REACH<sup>6</sup>, a Framingham<sup>7</sup>, a Rotterdam<sup>8</sup> és a PARTNERS<sup>9</sup> nagy nemzetközi tanulmányok egybehangzóan igazolták, hogy a PAD mint önálló, jelen-

### RÖVIDÍTÉSEK

AS: arteriosclerosis  
ACS: akut coronariaszindróma  
BKI: boka-kar index  
CI: claudicatio intermittens  
CTA: komputertomográfiai angiográfia  
CW: folyamatos (folytonos) hullám  
DSA: digitális szubsztrakciós angiográfia  
DM: diabetes mellitus  
HRQoL: egészséggel kapcsolatos életminőség  
KVI: kritikus végtagischaemia  
KKVI: krónikus kritikus végtagischaemia  
KV: cardiovascularis  
LMWH: kis molekulatömegű heparin  
MI: myocardialis infarktus  
MRA: mágneses rezonanciás angiográfia  
NIBPM: noninvazív vérnyomás-monitorozás  
PAD: perifériás verőérbetegség  
PTA: percutan transluminális angioplasztika  
pKLS: percutan kémiai lumbalis sympatectomia  
QOL: életminőség  
SBP: szisztolés artériás nyomás  
SF: rövidített forma  
TIA: agyi átmeneti ischaemiás attack (roham)  
TBI: lábujj-felkar index  
TcPO2: transcutan oxigénnyomás  
VAS: vizuális analóg skála

tős cardiovascularis (KV) rizikót képező kórfolyamat, jellemzően az 55–75 év közötti életkorban jelentkezik, így a populáció élettartamának növekedésével gyakoriságában növekedés várható. A férfiónő arány 2:1, de ez az arány a kiegyenlítődés felé mutat. A PAD diagnosztizálását követően a halálozás gyakorisága tíz éven belüli időszakban megközelítőleg 60%-os, a cerebrovascularis betegségben

szenvedőknél 50%-os, a coronariabetegeknél 40% körüli<sup>10</sup>. A PAD kialakulásának valószínűségét a dohányzás 2–6-szorosára<sup>11</sup>, a diabetes mellitus (DM) 2–4-szeresére növeli<sup>12</sup>. PAD és DM együttes előfordulása esetén 7–15-szörösére növekszik az alsó végtag major amputációjának a kockázata<sup>13</sup>.

Az alsó végtagi obliteratív verőérbetegség kezdetben 20–50%-ban aszimptomás és 40–50%-ban a láb fájdalmai atípusosak, ezért aluldiagnosztizált<sup>14</sup>. Jellegzetes első tünete a láb ischaemiás eredetű, terheléses fájdalom (úgynevezett „claudicatio intermittens”, CI), ami 10–35%-ban fordul elő<sup>15</sup>. Progressziója nyugalmi fájdalommal, 10–40%-ban súlyos trophicus zavar kialakulásával, végül a láb elvesztésével járhat<sup>16</sup>. A láb perfúziós zavarának tünetorientált fokozatait Fontaine 1954-ben írta le. Vizsgálatunkban mi is ezt a beosztást alkalmaztuk.

Az alsó végtagi verőérszűkület korszerű kezelési lehetőségeit a legújabb szakmai ajánlásban határozták meg<sup>2</sup>. A komplex konzervatív terápiás arzenál mellett a „nyílt” sebészeti és endovascularis revascularisációs módszerek<sup>2, 17–19</sup> hatásosságát a lumbalis szimpatikus dúcok denerválásával lehet fokozni<sup>20</sup>. Utóbbi hatására az alsó végtagi artériák paraszimpatikus idegrendszeri szabályozása kerül előtérbe. Ettől a láb muscularis típusú artériás érhalózatában oldódhat a vasospasmus, javulhat az artériák neurogen és myogen tónusa, a kollaterális keringés, a szöveti vérellátás és ezáltal csökkenhet az ischaemiás fájdalom. Továbbá a lumbalis szimpatikus dúcok kiiktatásával blokkolódnak az alsó végtagból, kismedencéből és alhasból eredő, szimpatikus idegrendszert érintő fájdalomimpulzusok, érzészavarok és kóros reflexek afferenciái (hyperalgesia, hyperaesthesia, vaso- és sudomotoros zavarok, izomtónus-rendellenességek)<sup>21, 22</sup>.

A lumbalis szimpatikus dúcok műtéti eltávolításának, majd blokádjának technikáit elsők között 1914-ben M. Kappis<sup>23</sup>, majd 1923-ban N. D. Royle és J. I. Hunter, 1924-ben F. Brunn és F. Mandl<sup>24</sup> írták le. Kémiai szimpatikolízis eredményeit (10%-os fenololdattal) elsőként 1949-ben H. A. Haxton publikálta<sup>25</sup>.

A lumbalis sympatectomia elvégezhető műtéti úton<sup>26</sup>; percutan egy-, két- vagy háromtűs technikával kémiai szerrel<sup>27</sup>, rádiófrekvencián<sup>28</sup> és endoszkóposan<sup>29</sup>; CT-vezérelten<sup>30</sup> vagy C-íves röntgenkészülék kontrollja mellett<sup>31</sup>. Kémiai neurolysis céljából alkalmazásra kerülhet 60–80%-os etilalkohol, 7–10%-os vizes fenololdat vagy B típusú botulinumtoxin<sup>32, 33</sup>.

Az eddig megjelent publikációk egybehangzóan azt igazolják, hogy a lumbalis szimpatikus dúcok denervációjának módszerétől függetlenül javulhat a láb artériás vérkeringése és csökkenhet a szimpati-

kus eredetű fájdalom. A módszerek közötti különbség az eszközigény és az ellátó szakszemélyzet számának igénye – tehát a költséghatékonyság; a műtendő terület traumatizációjának a mértéke és ezáltal a lehetséges műtéti és aneszteziológiai szövődmények súlyossága és gyakorisága; továbbá a járó- vagy fekvőbeteg-ellátási forma<sup>34, 35</sup>.

## Anyag és módszer

Prospektív klinikai vizsgálatunkat Gyulán, a Pándy Kálmán Kórház Fájdalom ambulanciáján végeztük, az intézet Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélye (iktatási szám: 244/2016) és a betegek írásos hozzájárulása mellett.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy a beválasztott betegeknek különböző objektív és szubjektív módszerekkel felmérjük az általunk járóbeteg-ellátás formájában végzett, percutan kémiai lumbalis sympatectomia (pKLS) végtagi ischaemiás fájdalomra és ezáltal a beteg életminőségére gyakorolt hatásait, kövessük a mellékhatások és a szövődmények súlyosságát, gyakoriságát.

A hazai és nemzetközi szakirodalomban eddig fellelhető publikációkhoz hasonlítva tanulmányunk egyedi és hiánypótló betegeink inhomogenitása, végtagi verőérbetegségük előrehaladottsága, a felmérésünkhöz párhuzamosan alkalmazott objektív és szubjektív mérési módszerek, továbbá a járóbeteg-ellátási formában palliatív célzattal elvégzett neuráalterápiás kezelés jellege és a vizsgálat helyszíne miatt. A neuráalterápia – hazánkban és Európában – az integratív medicina részeként ötvözi a bizonyítékokon alapuló tudomány legújabb vívmányait és az évezredek tapasztalattal rendelkező tradicionális és komplementer gyógymódok valid elemeit.

Vizsgálatunk *elsődleges végpontja* annak felmérése, hogy az alkalmazott pKLS után az ischaemiás láb fájdalom miként változott. Erre a célra vizuális analóg skálát (VAS) alkalmaztunk, mivel ezt nemzetközileg validált, nagy betegszámmal folytatott tanulmányokban is megbízhatónak értékelték, továbbá verőérbetegeink átlagos életkora és erős végtagi fájdalmai miatt megviselt állapotuk miatt ez tűnt a legegyszerűbb mérési módszernek<sup>36</sup>.

A betegek által jelzett értékeket az alábbiak szerint csoportosítottuk:

VAS = 0 – nincs fájdalom;

VAS = 1–3 – enyhe fájdalom: alig befolyásolja a mindennapi életet;

VAS = 4–6 – mérséklet fájdalom: nagyban zavarja a mindennapi életet;

VAS = 7–10 – súlyos fájdalom: akadályozza, megbénítja a mindennapi életet.



*Másodlagos végpontunk* annak meghatározása, hogy a pKLS utáni végtagi fájdalom intenzitásának a változása milyen hatással van a beteg egészséggel összefüggő életminőségére (HRQoL). Ehhez a felméréshez általános életminőséget meghatározó „36-Item Short-Form Health Survey” (SF-36) kérdőívet alkalmaztunk. A különböző életminőségi kérdőívek közül azért ezt választottuk, mert nemzetközileg validált, Magyarországon a hazai körülményekhez adaptált<sup>37</sup>, a fájdalomtól szenvedő betegek részére nem jelent nagy megterhelést, a megválaszolható kérdések egyértelműek és könnyen érthetőek. A kérdőívet a betegek saját maguk töltik ki, így saját egészségükről és egyben az ellátás eredményességéről önálló véleményt alkotnak.

A kérdőív 36 kérdése 8 dimenzióba csoportosul, melyek mindegyike 0 és 100 közötti értéket kap. A nyolc dimenzió összpontszáma minél magasabb, a beteg annál egészségesebbnek érzi magát, illetve korlátozottsága annál kisebb. A kezelés után mért értékek összehasonlítása a kezelés előttiékel hitelesen jelzi a változás jellegét és mértékét<sup>38, 39</sup>.

A fájdalom és az életminőség összefüggését a VAS és az SF-36 értékváltozások összehasonlításával követtük.

A szubjektív mérésekkel párhuzamosan, a kezelés előtt és a kontrollvizsgálaton, objektív mérési módszerekkel is értékeltük a pKLS hatásosságát: mértük a kezelt végtag bőrhőmérsékletét és a nyugalmi boka-kar index (BKI) változásait.

A BKI (Doppler-index) meghatározása egyszerű és nem időigényes (maximum 20 perc) eljárás. Értékének cardiovascularis (KV) prognosztikus jelentőségét elismerték a HOPE vizsgálat alvizsgálatában és a GETABI vizsgálatban is<sup>40</sup>. Megállapították, hogy a Framingham-pontszámmal kombinálva, a BKI < 0,9-nél kétszeres, < 0,6 érték esetén pedig négyszeres ischaemiás cardialis eseményt és halálozást prognosztizál. A BKI ≤ 0,90 értéknél 75%-os érzékenységgel és 86%-os specifikussággal rendelkezik a perifériás verőérbetegség (PAD) diagnosztizálásában<sup>41</sup>.

A BKI hiteles méréséhez a beteg a hátán fekszik. Körülbelül ötperces nyugalmi állapot után a felkaron, az a. brachialis felett, majd az azonos oldali lábon a boka feletti artériák (a. dorsalis pedis, a. tibialis ant. et post.) felett mérjük meg a szisztolés vérnyomásokat. A méréshez a felkaron hagyományos noninvazív vérnyomás (NIBP) -méréshez használt mandzsettát, míg közvetlenül a boka fölött, sérülésmentes területen, bokamandzsettát helyezünk fel. A pontosabb méréshez mindkét felfújható mandzsetta azonos méretű kell, hogy legyen, továbbá a mandzsettákba pumpált nyomás értéke legalább 10%-kal meg kell, hogy haladja a legma-

gasabb szisztolés artériás nyomás (SBP) értéket. A mandzsetta lassú (2 Hgmm/sec sebességű) leeresztésénél a véráramlás kezdetét folyamatos hullámú (CW), 5-10 MHz Doppler-ultrahangkészülékkel javasolják mérni. A BKI-t úgy kapjuk meg, hogy a legmagasabb boka SBP-t osztjuk a felkar legmagasabb SBP-értékével.

A PAD diagnózisát és súlyossági fokát azonos beteg mindkét lábán mért legalacsonyabb BKI-érték alapján véleményezhetjük az alábbi mutatók szerint:

BKI ≥ 0,90 = normálérték,  
0,90 > BKI > 0,70 = enyhe fokú,  
0,70 > BKI > 0,40 = közepesen súlyos,  
0,40 ≥ BKI = súlyos fokú PAD,

BKI ≥ 1,3, ha mediasclerosis miatt az ér nem komprimálható (gyakori végállapotú, főleg diabeteses eredetű (Mönckeberg) veseelégtelenség eseteiben).

A vizsgálatunkba besorolt betegek mindegyikénél nem traumás eredetű alsó végtagi obliteratív verőérbetegséget állapítottak meg, és digitális szubsztakciós angiográfia (DSA) alapján érsebész és angiológus szakorvosok egybehangzóan semmilyen revascularisatiós intervenciót [sem percutan transluminális angioplasztikát (PTA), sem rekonstruktív verőérműtétet] nem tartottak kivitelezhetőnek. A beteg láb artériás keringési elégtelenségét Fontaine II/b stádiumúnak állapították meg. Az addig végzett komplex konzervatív terápia ellenére az alsó végtag ischaemiás fájdalmai – a betegek megítélése szerint – VAS ≥ 7 erősségűek voltak. Emiatt mindegyik beteget Fájdalomambulanciánkra utalták palliatív célú pKLS elvégzésére.

A betegek a beavatkozás és a felmérés részleteiről kellő felvilágosítást kaptak és garantáltuk személyes adataik anonim feldolgozását. Vizsgálatunkban külön szelekció nélkül, minden általunk ellátott beteg részt vehetett, ha akart, függetlenül a demográfiai és kórtörténeti adataitól. Beválasztási kritérium volt a tiszta tudat, a kompenzált cardiopulmonalis állapot, a véralvadászavar hiánya, a vérhígítók szedésének átmeneti felfüggesztése és a beteg képessége a hasán feküdni a beavatkozás időszaka. Kizárási kritériumot képezett a beteg olvasási és írási képességének hiánya, mivel az önértékeléses kérdőívek kitöltését saját kezűleg, önállóan kellett végezniük.

Amennyiben az ellátásba és a felmérésbe írásos beleegyezésüket adták, úgy külső befolyásolás nélkül, szobahőmérsékleti (T = 21°C) környezetben, 20 percen át kitöltötték a VAS-t és az SF-36 kérdőívet. Ezt követően mértük meg a beteg láb bőrhőmérsékletét. A hibaszázalék csökkentésére, saját elhatározásunkból, minden betegnél és minden



alkalommal, a láb I–V. ujjak metatarsusainak distalis fejecsei között 4 helyen, az elülső felszínen végeztük el a méréseket. A kapott értékeket átlagoltuk. A bőrhőmérséklet mérésére Riester-I típusú infravörös funkciójú termométert használtunk. Minden betegnél azonos érsebész szakorvos, 2–4–8 MHz képességű Doppy-1 típusú MediCad gyártmányú Vasodop Doppler-készülékkel meghatározta a BKI-t. A vizsgálatba való besoroláskor mindegyik betegünk értéke  $0,5 < \text{BKI} < 0,9$  volt, ami megfelel a PAD úgynevezett „kompenzált” stádiumának.

Közvetlenül a tanulmány megkezdése előtt mind a két speciális eszköz működésének pontosságát az intézet műszerésze bemérte és validálta.

A kontrollmérésre minden betegnél a beavatkozás után  $35 (\pm 2)$  nappal, az első méréssel azonos sorrendben és azonos körülmények között került sor. A változást önkontrollmódszerrel, kettős összehasonlításban értékeltük: azonos beteg kezelés utáni eredményeit hasonlítottuk össze a kezelés előttivel. Továbbá eredményeinket a fellelhető publikációk eredményeivel vetettük össze. A progresszív alsó végtagi perfúziós zavar és az ebből eredő súlyos ischaemiás végtagi fájdalom miatt, etikai és szakmai okoknál fogva, kontrollcsoportot nem tudtunk létrehozni.

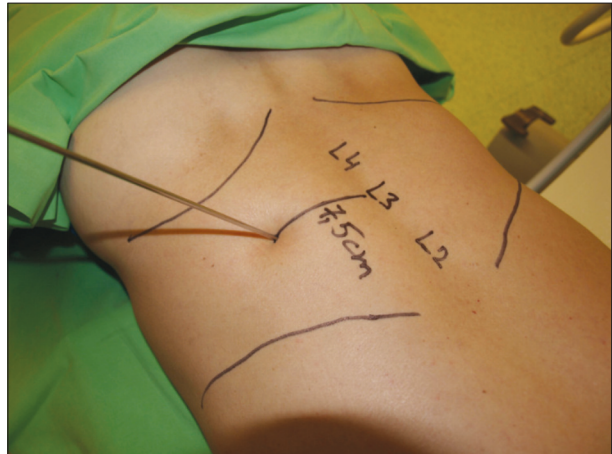
Vizsgálatunkat hat hónapon át folytattuk.

Alapbetegségeik miatt mindegyik betegünk különböző típusú véralvadásgátló kezelésben is részesült, amit egy héttel a neuráalterápiás kezelés előtt, a perioperatív vérzéses szövődmény elkerülésére, subcutan adagolt, testtömegnek megfelelő, preventív dózissal kis molekulatömegű heparinra (LMWH) cseréltünk. Egyéb beállított gyógyszeres terápia nem volt felfüggesztve, mivel azok vizsgálatunk eredményeit közvetlenül nem befolyásolták.

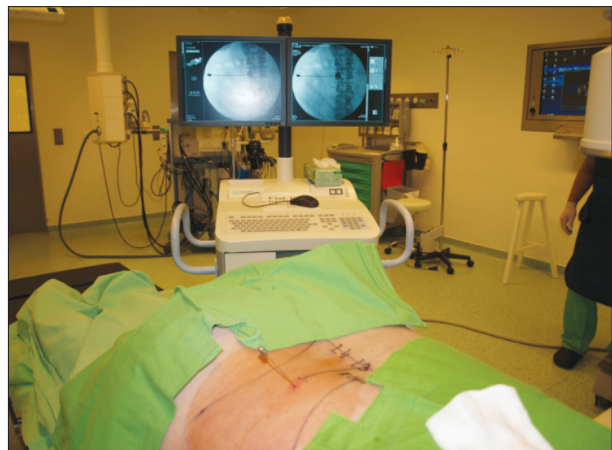
**A beavatkozás leírása:** A lumbalis szimpatikus határköteg retroperitonealisán, a lumbalis csigolyák anterolaterális felszíneinél található. A jobb oldali dúcok előtt a vena cava inferior, a bal oldaliak előtt az aorta helyezkedik el. Mögöttük és lateralisan a m. psoas major határolja el őket a plexus lumbalis szomatikus ágaitól. Ez az elhatároltság teszi lehetővé az izolált neurolysis<sup>42, 43</sup>.

A pKLS elvégzésére az alábbi feltételek mellett került sor:

- szakmai javaslatoknak megfelelő beteg-előkészítés;
- perifériás véna kanülálása és a folyadék háztartás optimalizálására intravénásan lassú cseppszámommal 1000 ml Ringer-oldat infundálása;
- a személyi és tárgyi feltételek biztosítása;
- műtői körülmények;
- nyomtatóval ellátott mobil C-karú fluoroszkópiás röntgenkészülék és jódmentes kontrasztanyag



1. ábra. A pKLS kivitelezése

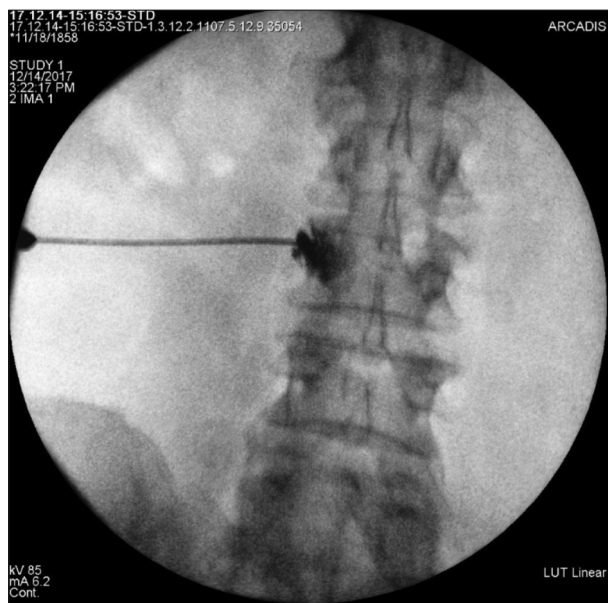


2. ábra. A pKLS elvégzésének műtői körülményei

alkalmazhatósága a beavatkozás pontosságának ellenőrzésére.

A beavatkozások műtőben, aszeptikus körülmények között zajlottak. A beteggel állandó verbális kapcsolatban álltunk, ellátásának minden szakaszáról időben tájékoztattuk. Semmilyen gyógyszeres premedikációt vagy ataranalgesiát nem alkalmaztunk, hogy elkerüljük a hason fekvő testhelyzet miatti hipoventiláció esélyét. Minden betegnél non-invazív módon ellenőriztük a vérnyomás, pulzus,  $\text{O}_2\text{Sat}$ -értékek alakulását.

A beavatkozás ideje alatt, a műtőasztalon ventralisan elhelyezett beteg hasa alá 15 cm vastagságú kiemelést helyeztünk a lumbalis gerincszakasz pozicionálására. A sterilitás szabályait betartva azonos időben csak egyoldali beavatkozást végeztünk „egyűs” módszerrel, 8 ml – 1% Procainnal végzett helyi érzéstelenítésben (1. és 2. ábra). Kétirányú radiológiai kontroll mellett, a középvonaltól 6–8 cm-re lateralisan, körülbelül 45°-os szögben mediális irányba behatolva, a LIII csigolyatest felső har-



**3. ábra.** A pKLS radiológiai kontrollja kontrasztanyaggal (a fluoroszkópia iránya „fentről-le”)



**4. ábra.** A pKLS radiológiai kontrollja kontrasztanyaggal (a fluoroszkópia oldalirányú)

madának anterolateralis széléhez steril 20 G vastagságú és 22 cm hosszúságú speciális tűt vezetünk. Negatív aspiráció után 2 ml jódtmentes kontrasztanyagot, majd teszt dózisként 4 ml 1% Procain adunk be (3. és 4. ábra). Megfelelő tűpozíció esetén, 7 mg/ttkg dózissal 7% vizes Phenol oldattal („single shot technic”) elvégeztük a neurolysis. Műtöböl kiszállítva még 1 órán át folytattuk a beteg obszervációját, majd stabil vitális paraméterek mellett, kíséreléssel otthonába engedjük.

A pKLS indikációi<sup>42, 43</sup>:

- alsó végtagi artériás keringési zavar;
- alsó végtagi, kismencedei, alhasi fájdalmak, ha a konzervatív és egyéb speciális terápiás módszerek hatástalanok;

- alsó végtag égés és fagyás utáni fájdalmai;

- fantomfájdalmak;

- plantaris hyperhydrosis;

- Komplex Regionális Fájdalom Szindróma (CRPS);

- Komplex Reflex Szimpatikus Disztrófia (CRSD).

A pKLS lehetséges mellékhatásai<sup>42, 43</sup>:

- a vasodilatatio miatt átmeneti vérnyomáscsökkenés, ami elkerülhető normovolaemia biztosításával vagy kis dózissal vasoconstrictor intravénás adásával;

- elhúzódo beavatkozás esetén, a tartós hason fekvés miatt, hypoventilációból eredő hypoxia, hypercarbia alakulhat ki;

- lokális fájdalom.

Szövődmények<sup>42, 43</sup> abban az esetben jöhetnek létre, ha nem megfelelő a beteg előkészítése, műtőszalon történő elhelyezése, ha a beteg nem tolerálja a

hason fekvést és belemozdul, illetve ha a tű bevezetése és pozíciója nem megfelelő<sup>44</sup>. Sérülhetnek porckorongok, retroperitonealis és intraabdominalis szervek, a beadott szer kerülhet intravasalisán, intrathecalisan, epiduralisan vagy a m. psoasba, a behatolás körüli rétegekben vérzés és haematoma alakulhat ki. A nervus genitofemoralis lefutásának nagy variabilitása miatt nem ritka szövödmény ennek a 3-4 héten át tartó, neuralgiás tünetekkel járó sérülése.

Statisztikai módszerek<sup>45</sup>: A statisztikai számítások során a kezelés utáni értékeket a kezelés előtti értékekhez viszonyítottuk, minden szubjektív és objektív paramétereltérést az egyén szintjén értékeltünk. Az eredményeket, a nagyszámú betegcsoport miatt, átlagolva ismertetjük.

Beteganyagunk demográfiai adatait, a kérdőívek adatainak különböző, részletes feldolgozásait, az adatsorok összevetését a SYSTAT 10 programcsomagban és az SF-36 kézikönyvben leírtak szerinti adatrögzítő és elemző szoftverrel, korrelációs számítási módszerrel, továbbá az „Excel és beépített függvényei” programcsomag alkalmazásával végeztük.

A VAS szerinti végtagi fájdalmak intenzitásának változásaihoz  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk.

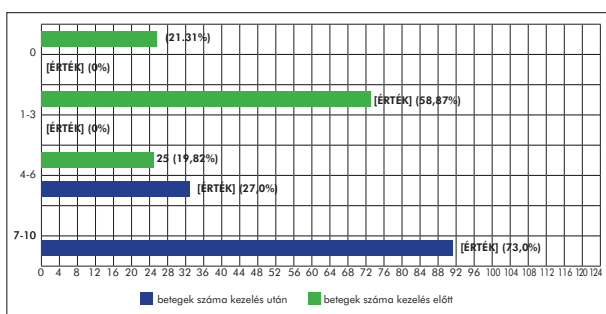
Az SF-36 kérdőív doménjeiben bekövetkezett változások mértékét Wilcoxon-teszt és párosított T-próba alkalmazásával, a boka-kar index és a bőrhőmérséklet változásait párosított T-próbával határoztuk meg.

A szubjektív és objektív eredményeket kétmintás T-próbával hasonlítottuk össze.

### 1. táblázat. A vizsgált betegek demográfiai adatai

Nem/fő	Átlag életkor (minimum-maximum) év	Standard deviáció	ISZB	DM (1-es típusú)	DM (2-es típusú)	Társbetegségek cHL	HT	Elhízás	Dohányzás
Férfi/69	66,8 (47–87)	10,7	46	13	19	50	57	5	20
Nő/55	64,3 (35–90)	13,8	30	7	13	32	40	4	16
Összesen/124	65,7 (35–90)	12,3	76	20	32	82	97	9	36

cHL: kombinált hyperlipidaemia, DM: diabetes mellitus, dohányzás: naponta > 15 szál, elhízás: BMI: 30–39,9 kg/m<sup>2</sup>, HT: hypertonia (≥ 160/90 Hgmm), ISZB: ischaemiás szívbetegség

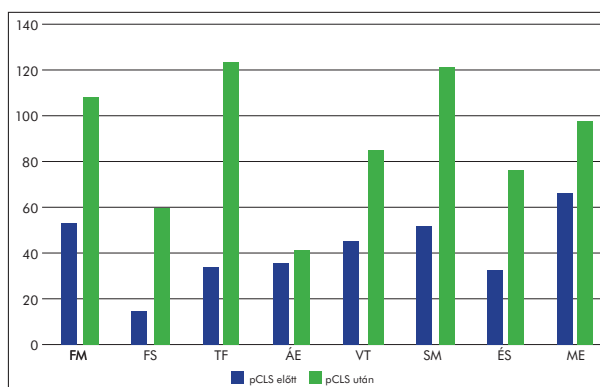


3. ábra. Az alsó végtagi terheléses fájdalom intenzitásának VAS szerinti változása

## Eredmények

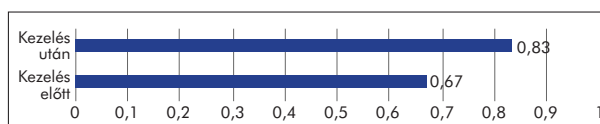
Összesen 163 beteg került beválasztásra, de a 35 nap múlva esedékes kontrollméréseket csak 124 betegnél tudtuk elvégezni. A kimaradt 39 beteg közül 21 férfi (átlagéletkoruk:  $61 \pm 5$  év) és 18 nő-beteg (átlagéletkoruk  $59 \pm 5$  év) volt. Mindegyikük kórelőzményében előrehaladott általános AS, DM és a végtagi fájdalmak időszakában is folytatott intenzív dohányzás szerepelt. A beválasztást követően, a vizsgálat tervezetének megfelelően, náluk is megtörténtek az első felmérések és elvégeztük a pKLS-t. Azonban az azt követő időszakban a PAD progressziója miatt kritikus végtagischaemia (KVI) alakult ki és elkerülhetlenné vált a végtag major amputációja. A kontrollfelmérésekre ezért nem került sor és ezen betegek adatalemzése elmaradt. A továbbiakban a vizsgálatot befejező 124 beteg eredményeit ismertetjük (1. táblázat).

A végtagi fájdalmak intenzitása szerint a kezelés előtt a VAS = 7–10 csoportba 91 beteg (73,0%) és a VAS = 4–6 csoportba 33 beteg (27%) tartozott. A kezelés utáni kontroll során a VAS = 7–10 csoportban nem volt betegünk, a VAS = 4–6 csoportba 25 beteg (19,8%), a VAS = 1–3 csoportba 73 beteg (58,8%), a VAS = 0 csoportba 26 beteg (21,3%) tar-



4. ábra. PAD-betegek SF-36 dimenzióértékeinek változása pKLS hatására

FM: fizikai működés, FS: fizikai szerep, TF: testi fájdalom, ÁE: általános egészség, VT: vitalitás, SM: szociális működés, ÉS: érzelmi szerep, ME: mentális egészség



5. ábra. A BKI-értékek változása

tozott. Az adatok alapján mindegyik betegnél, a kezelés utáni időszakban, a végtagi fájdalom intenzitása szignifikánsan csökkent ( $p = 0,001$ ) (3. ábra).

Az SF-36 kérdőív mindegyik dimenziójában a kezelés utáni változások szignifikáns javulást igazoltak ( $p = 0,002$ ). Az „Általános Egészség” (ÁE) kérdéscsoportnál észlelt látszólagos kismértékű változást kiemelten, párosított T-próba módszerrel értékeltük – a számítási eredmények szerint ebben a dimenzióban is szignifikáns javulás igazolódott [ $p$  (ÁE) = 0,004] (4. ábra és 2. táblázat).

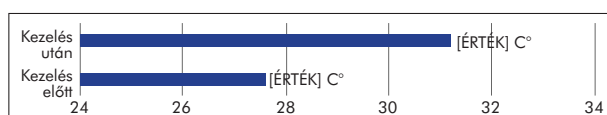
A kezelést követő BKI értékek átlagosan 0,67-ről 0,83-ra javultak, ami szignifikáns szintű eltérés ( $p < 0,005$ ) (5. ábra).



**2. táblázat.** PAD-betegek SF-36 dimenzióértékeinek statisztikai változásai pKLS hatására

SF-36 dimenziói	Esetszám	Kétoldali statisztikai próba	Medián	Átlag	Standard deviáció	25. percentil	75. percentil
FM-1	124	p = 0,002	25,000	26,694	17,518	15	35
FM-2			55,000	54,194	22,743	40	75
FS-1	124	p = 0,001	0,000	6,653	19,936	0	0
FS-2			0,000	29,435	39,309	0	50
TF-1	124	p = 0,002	18,000	16,032	13,405	0	26
TF-2			62,000	61,758	15,131	52	70
ÁE-1	124	p = 0,004	15,000	17,024	12,137	5	25
ÁE-2			20,000	20,468	12,706	10	27
VT-1	124	p = 0,002	20,000	22,823	14,458	10	30
VT-2			40,000	42,379	17,697	30	55
SM-1	124	p = 0,002	25,000	25,823	22,991	0	50
SM-2			50,000	60,379	19,026	50	75
ÉS-1	124	p = 0,001	0,000	15,315	33,313	0	0
ÉS-2			33,000	36,516	41,974	0	100
ME-1	124	p = 0,002	32,000	32,968	16,796	20	40
ME-2			46,000	48,871	18,045	39	60

ÁE: általános egészség, ÉS: érzelmi szerep, FM: fizikai működés, FS: fizikai szerep, ME: mentális egészség, SM: szociális működés, TF: testi fájdalom, VT: vitalitás



**6. ábra.** A bőrhőmérséklet változása

Azonos mérési körülmények között a bőrhőmérséklet 27,6 °C-ról 31,2 °C-ig emelkedett a neurolysis után, ami úgyszintén szignifikáns javulásnak felel meg ( $p < 0,0005$ ) (6. ábra).

A két szubjektív paraméter (VAS és SF-36) értékeinek és az objektív vizsgálatok (BKI, bőrhőmérséklet) értékeinek a változásai egymással párhuzamosan korrelálnak, ellentmondás közöttük nincs. Életminőséget befolyásoló nemkívánatos mellékhatást nem észleltünk.

Összesen 33 beteg (27%) jelzett 14 napig tartó, konzervatív terápiára (napi  $2 \times 200$  mg carbamazepin per os és helyileg hűsítő hatású krémek) szűnő, azonos oldali n. genitofemoralis neuralgiát. Egyéb, életet veszélyeztető vagy életminőséget befolyásoló szövődményt nem észleltünk.

## Megbeszélés

A pKLS aktualitását az alsó végtagi obliteratív verőérbetegség és a következményes minor és major amputációk gyakoriságának jelentős növekedése eredményezi. A kórfolyamat kialakulását a fejlett országok népességének fokozódó elöregedése, az AS és a DM gyakorisága, a dohányzás, az elhízás és

dyslipidaemia és a mozgásszegény életmód segítik elő. A betegség lefolyása és végkimenetele jelentős hatással van az egyén munkaképességére, életminőségére, a halálozást eredményező szövődmények gyakoriságára, családjának mindennapi életére – tehát jelentős népegészségügyi, szociális és gazdasági problémát jelent<sup>46</sup>.

Tanulmányunk egyediségét az adja, hogy a nemzetközi irodalomban hasonló betegcsoporton (inoperábilis PAD) végzett, szubjektív és objektív mérési módszerekkel folytatott vizsgálatról még nincs közlemény. Ezért eredményeinket olyan vizsgálatok eléréseivel tudtuk összehasonlítani, amelyekben az „együttes” technikával végzett pKLS-t egyéb indikációk alapján végezték<sup>47–49</sup>. A minimálinvazív módszer hatékonysága egyértelműen igazolódott minden eddigi közleményben.

Vizsgálatunk további jellemzője, hogy a beteg szubjektív szempontjait is figyelembe veszi. A klinikai vizsgálatokban a „patient related outcome” (PRO, körülbelül „beteghez köthető végpont”) összefoglaló néven ismert betegmonitorozás a napi klinikai gyakorlatban (főleg a kórházi ellátás keretében végzett betegellátás során) még kevésbé terjedt el annak ellenére, hogy a különböző gyógyszeres vagy sebészi kezelések hatásosságának értékelésénél ez egyre inkább fontossá válik<sup>50</sup>.

Mindezek alapján tanulmányunk hiánypótló és gondolatébresztő.

A PAD oki terápiája jelenleg még nem megoldott. Azonban – mint ahogy eredményeink igazolják – a palliatív jellegű pKLS vasodilatatív, hyperaemizáló

hatásainak köszönhetően a láb viabilitását és ezáltal a beteg életminőségét képesek vagyunk kedvezően befolyásolni – még ha rövid időszakokra is.

A nyílt műtéti eljáráshoz viszonyítva a pKLS a betegek számára kevésbé megterhelő, a személyi és tárgyi feltételek betartása mellett a szövödmények gyakorisága elenyésző. Minimális eszközígénye miatt költséghatékony, járóbeteg-ellátás formájában végezhető.

Betegeink előrehaladott alsó végtagi keringési zavara és a krónikus kritikus végtagischaemia (KKVI) progresszív jellege miatt jelenlegi vizsgálatunkban, a neuráalterápiás kezelést követően, csak 35 napos volt a betegkövetési időszak. Ez hosszú távú következtetésekre nem ad lehetőséget, azonban eredményeink már ennyi idő után is a pKLS eredményességét és szükségességét igazolják.

A továbbiakban komplex, nagyobb terjedelmű tanulmány adhat választ arra, hogy kevésbé előrehaladott, még revascularisációra alkalmas alsó végtagi obliteratív verőérbetegeknél az angiológiai, érsebészeti és intervenció-radiológiai terápia kiegészítéseként alkalmazott pKLS milyen mértékű javulást eredményezhet, illetve mennyire csökkenthető a pKLS révén a láb amputációjának terjedelme (magassága) és gyakorisága.

### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Tanulmányunk korrekt elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért ezúton is szeretnénk köszönetünket kifejezni a Gyulai Pándy Kálmán Kórház Érsebészeti Osztály orvosainak és szakápolóinak, illetve a központi műtő dolgozóinak, akik a gyors és pontos betegellátást napjainkban is elősegítik.*

## IRODALOM

1. *Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco, JB.* Chapter Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl. 2):S4-S12.
2. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;1-64.
3. *Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R.* European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels; European Society of Cardiology, Sophia, Antipolis. <http://www.ehnheart.org/component/download/1436>.
4. *WHO.* About cardiovascular disease. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases](http://www.who.int/cardiovascular_diseases), 2008.
5. *Ciocan RA, Bolboacă SD.* Demographic and Comorbidity Pattern of Patients with Critical Limb Ischemia. *Folia Med (Plovdiv)* 2017;59(1):14-22. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0014>
6. *Krempf M.* Cardiovascular event rates in diabetic and non-diabetic individuals with and without established atherosclerosis health [REACH] registry. *Am J Cardiol* 2010;105(5):667-71. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
7. *Kannel WB, McGee DL.* Update on some epidemiological features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x>
8. *Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D.* Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Thromb Vasc Biol* 1998;18(2):185-92. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.2.185>
9. *Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-26. <https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317>
10. *Beard JR, Officer A, de Carvalho IA.* The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet* 2016;387(10033):2145-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
11. *Bullen C.* Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:883-95. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.6.883>
12. *Wild S, Roglic G, Green A.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-53. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
13. *Winell K, Venermo M, Ikonen T.* Indicators for comparing the incidence of diabetic amputations: a nationwide population-based register study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(5):569-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.07.010>
14. *McDermott MM.* Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:294-300. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.09.003>
15. *Klink T, Wilhelm T.* Dual-energy CTA in patients with symptomatic peripheral arterial occlusive disease: study of diagnostic accuracy and impeding factors. 2017;189(5): 441-52. <https://doi.org/10.1055/s-0043-101526>
16. *Ahmad N, Thomas GN, Gill P.* Lower limb amputation in England: prevalence, regional variation and relationship with revascularisation, deprivation and risk factors. A retrospective review of hospital data. *J R Soc Med* 2014;107 (12):483-9. <https://doi.org/10.1177/0141076814557301>
17. *Pham HD, Prather MG, Rush DS.* Percutaneous Treatment of Superficial Femoral Artery Stenosis Secondary to Radiation Arteritis. *Am Surg* 2016;1;82(11):1098-100.
18. *Behrendt CA, Heidemann F.* Percutaneous endovascular treatment of infrainguinal PAOD: Results of the PSI register study in 74 German vascular centers. *Gefasschirurgie* 2017;22(Suppl 1):17-27. <https://doi.org/10.1007/s00772-016-0202-2>.
19. *Kamper L, Haage P.* Percutaneous access for endovascular therapy of PAOD. Femoral, popliteal and pedal. *Radiologie* 2016;56(3):223-32. <https://doi.org/10.1007/s00117-015-0075-5>.
20. *Karanth VK, Karanth TK, Karanth L.* Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011519.pub2>.



21. *Madabushi A, Agarwal RA, Varun S.* CRPS: Early lumbar sympathetic block is better compared to other interventions. *Pain Physician.* 2016;19.2: E363.
22. *Kappis M.* Erfahrungen mit localanesthetie bei bauchoperationen. *Verh Dtsch Gesellsch Chir* 1914;(43):87-9.
23. *Mandl F.* Paravertebral block. New York: Grune & Stratton; 1947.
24. *Haxton HA.* Chemical sympathectomy. *Br Med J* 1949; 11;1(4614):1026-8.
25. *Peka M, Mazur M, Peka ova A, Kozák J, Foltys A.* Lumbar sympathectomy. *Surgical Review/Rozhledy v Chirurgii.* Vol. 95: Czech Medical Association of JE Purkyne. 2016. p. 101-6.
26. *Lantsberg L, Goldman M, Khoda J.* Should chemical sympathectomy precede below knee amputation? *Int Surg* 1996;81(1):85-7.
27. *Gauci CA.* Manual of RF Techniques. Amsterdam: FlivoPress BV; 2008. p. 129-37.
28. *Roman R.* Video-assisted retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy. *European Surgery: ACA Acta Chirurgica Austriaca.* 2012;44:10-3. <https://doi.org/10.1007/s10353-011-0055-6>
29. *Tay KM, Fitridge R, Tie LH.* Computed tomography fluoroscopy-guided chemical lumbar sympathectomy: Simple, safe and effective. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2002;46:145-218.
30. *Gulati A, Khelemsky Y, Loh J, Puttanniah V, Malhotra V, Cubert K.* The use of lumbar sympathetic blockade at L4 for management of malignancy-related bladder spasms. *Pain physician* 2011;14(3):305-10.
31. *Wang WH, Zhang L, Li X, Zhao J, Zhung J-M, Dong G-X.* Chemical lumbar sympathectomy in the treatment of idiopathic livedo reticularis. *Journal of vascular surgery* 2015; 62(4):1018-22.
32. *Choi E, Cho Chan W, Kim HY, Lee PB, Sahngun NM.* Lumbar sympathetic block with botulinum toxin type b for complex regional pain syndrome: A Case Study. *Pain Physician* 2016;19(2):E363.
33. *Holiday FA, Barendregt WB, Slappendel R, Crul BJ, Buskens FG, van der Vliet JA.* Lumbar sympathectomy in critical limb ischaemia: surgical, chemical or not at all? *Cardiovasc Surg* 1999;7(2):200-2. [https://doi.org/10.1016/S0967-2109\(97\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0967-2109(97)00094-X)
34. *Karanth VK, Karanth TK, Karanth L.* Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;13;12:CD011519. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011519.pub2>
35. *Tomlinson L.* Case study to illustrate a multidisciplinary approach to a case of critical limb ischaemia and the role of chemical lumbar sympathectomy. *J Tissue Viability* 2000; 10(4):140-3. [https://doi.org/10.1016/S0965-206X\(00\)80003-0](https://doi.org/10.1016/S0965-206X(00)80003-0)
36. *Johnson C.* Measuring pain. Visual analog scale versus numeric pain scale: what is the difference? *J. Chiropr Med* 2005;4:43-4. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60112-8](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60112-8)
37. *Czimbalmos Á, Varga Zs.* Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Népegészségügy* 1999;80(1):4-19.
38. *Ware JE Jr.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) *Medical Care* 1992;30:473-83. <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
39. *McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD.* The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1994;32(1):40-66. <https://doi.org/10.1097/00005650-199401000-00004>
40. *Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M.* Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865600>
41. *DeLoach SS, Mohler ER.* Peripheral arterial occlusive disease and ankle-brachial index in patients who had coronary angiography. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;22:49-59.
42. *Raj PP.* Radiographic imaging for regional anesthesia and pain management. London: Churchill Livingstone, 2003. p. 175-84.
43. *Bogduk N.* Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum, 2005.
44. *Ryttov N, Boe S, Nielsen H, Jacobsen J.* Necrosis of ureter as a complication to chemical lumbar sympathectomy. Report of a case. *Acta Chir Scand* 1981;147:79-80.
45. *Daly LE, Bourke GJ, McGilvray J.* Interpretation and uses of medical statistics. Blackwell Science, 2000. <https://doi.org/10.1002/9780470696750>
46. *Breivik H, Cousins MJ, Löfström JB.* Sympathetic neural blockade of upper and lower extremity. In: *Cousins MJ, Bridenbaugh PO* (eds.) *Neural blockade.* Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1998. 3rd ed. p. 411-45.
47. *Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J.* Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(11):2363-7. <https://doi.org/10.2337/dc11-0807>
48. *Holler D, Claes C, von der Schulenburg JM.* Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease - the German perspective. *Vasa* 2004;33: 145-53. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.33.3.145>
49. *Sprengers RW, Teraa M, Moll FL.* Quality of life in patients with no-option critical limb ischemia underlines the need for new effective treatment. *J Vasc Surg* 2010;52:843-9. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.057>

# A SUBTHALAMICUS MAG CÉLKOORDINÁTAIÁNAK ÖSSZEHAISONLÍTÁSA 1 ÉS 3 TESLA MR-VIZSGÁLATTAL MÉLY AGYI STIMULÁCIÓS MŰTÉTEK TERVEZÉSE SORÁN

JUHÁSZ Annamária<sup>1</sup>, KOVÁCS Norbert<sup>1</sup>, PERLAKI Gábor<sup>2</sup>, BÜKI András<sup>3</sup>, KOMOLY Sámuel<sup>1</sup>, KÖVÉR Ferenc<sup>4</sup>, BALÁS István<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia – Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

| Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0405> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## COMPARISON OF SUBTHALAMIC NUCLEUS PLANNING COORDINATES IN 1TESLA AND 3TESLA MRI FOR DEEP BRAIN STIMULATION TARGETING

Juhász A, MD; Kovács N, Med Sci; Perlaki G, PhD; Büki A, Med Sci; Komoly S, Med Sci; Kövér F, PhD; Balás I, PhD, Habil

*Ideggogy Sz* 2018;71(11–12):405–410.

**Célkitűzés** – A mély agyi stimuláció a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható mozgászavarok műtéti kezelésének rutinszerűen alkalmazott módszere. A műtétet a klinikai gyakorlatban elsősorban Parkinson-kór, essentialis tremorok, és dystoniák kezelésére alkalmazzuk. A célterületek többsége MR morfológiai vizsgálatokkal jól láthatóvá tehető. A mágneses erőtérrel növelésével azonban a képi információ torzulása következik be, ami oda vezethet, hogy az MR-képen látott anatómiai struktúrák a valóságban nem ugyanott helyezkednek el. Arra kerestük a választ, hogy az 1 T, és 3 T mágneses erőtérben kijelölt célkoordinátákban, valamint az MR lokalizációs keret referenciapontjainak koordinátaiban (rodmarking accuracy) kimutatható-e eltérés.

**Anyag és módszer** – Hat, Parkinson-kórban szenvedő beteg mély agyi stimulációs műtéti tervezése kapcsán a subthalamicus magokat jelöltük ki célpontként. A két különböző mágneses térben nyert koordinátaadatokat statisztikai módszerekkel hasonlítottuk össze.

**Eredmények** – Az 1 T és a 3 T erőtérben végzett cél-koordináta összehasonlító eredményeink matematikailag ugyan mutattak eltérést, azonban ez nem volt szignifikáns (Mann-Whitney-próba,  $p > 0,05$ ). Ugyanakkor az MR-lokalizáló keret referenciapont koordinátáinak (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns ( $p < 0,01$ ) különbséget találtunk. Ez az érték az erősebb mágneses térben nagyobb számadatot mutatott (3T accuracy átlag  $\pm$  SD:  $0,8 \pm 0,3$  mm), mint a gyengébb mágneses térben (1T accuracy átlag  $\pm$  SD:  $0,4 \pm 0,2$  mm).

**Következtetés** – Előzetes eredményeink nem igazoltak matematikailag szignifikáns eltérést a célkoordinátákban az 1 T és 3 T erősségű mágneses terek összehasonlítása során.

**Background** – Deep brain stimulation (DBS) involves placing electrodes within specific deep brain nuclei. For movement disorders the most common indications are tremors, Parkinsons disease and dystonias. Surgeons mostly employ MR imaging for preoperative target selection. MR field geometrical distortion may contribute to target-selection error in the MR scan which can contribute to error in electrode placement.

**Methods** – In this paper we compared the STN target planning coordinates in six parkinsonian DBS patients. Each patient underwent target planning in 1T and 3T MRI. We statistically compared and analysed the target-, and the fiducial coordinates in two different magnetic fields.

**Results** – The target coordinates showed no significant differences (Mann-Whitney test,  $p > 0.05$ ), however we found significant difference in fiducial coordinates ( $p < 0.01$ ), in 3T MRI it was more pronounced (mean  $\pm$  SD:  $0.8 \pm 0.3$  mm) comparing to 1T (mean  $\pm$  SD:  $0.4 \pm 0.2$  mm).

**Conclusion** – Preliminary results showed no significant differences in planning of target coordinates comparing 1T to 3T magnetic fields.

**Kulcsszavak:** mély agyi stimuláció, subthalamicus mag, célkoordináták, 1 Tesla, 3 Tesla, összehasonlítás

**Keywords:** deep brain stimulation, subthalamus nucleus, planning coordinates, 1 Tesla, 3 Tesla, comparison

**A**mély agyi stimuláció a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható mozgászavarok kezelésének bizonyítottan hatékony módszere. A leggyakrabban alkalmazott mély agyi célpontok: 1. a subthalamicus mag, aminek elektromos ingerlése elsősorban a Parkinson-kór tüneteinek csillapítására, 2. a thalamus motoros magva (nucleus ventralis intermedius), elsősorban a tremorok, 3. a globus pallidus belső szegmense, aminek ingerlése a dystoniás tünetek enyhítésére a legalkalmasabb. A mély agyi célpontok kijelölésére az alábbi módszereket alkalmazzuk:

1. Képkalkotó, MR-vizsgálaton alapuló morfológiai célpontkijelölés, amivel direkt módon láthatóvá tudjuk tenni az adott anatómiai célstruktúrát. 2. Intraoperatív elektrofiziológiai célpontkijelölés. Ez a módszer az adott célterületbe sztereotaxiás célzókészülékkel bejuttatott mikroelektrodákkal nyert információ, ami a célterületben észlelhető kóros idegsejt-aktivitás kimutatására szolgál. 3. Intraoperatív stimuláció, ami a morfológiailag és elektrofiziológiailag feltérképezett célterület elektromos ingerlését jelenti. Ennek során az éberesen operált betegen kijelölt célterület próbaingerlésével mint biológiai próbával győződünk meg az ingerlés terápiás hatásáról műtét közben. Az optimálisan kiválasztott célpont ingerlése esetén a betegség tüneteinek javulását észlelhetjük, míg az ingerlés helyének szuboptimális helyzete során a célstruktúrák körüli anatómiai képletek ingerléséből származó mellékhatások tüneteinek lépnek fel. Ezeknek az ingerlés okozta mellékhatási tüneteknek az ismerete ugyanakkor segíti az operáló sebészt, hogy műtét közben az ingerlő elektródát milyen irányban kell elmozdítania a kívánt terápiás hatás eléréséhez.

A mély agyi stimuláció műtét során célzási hiba (targeting error) alakulhat ki, amihez több tényező is vezethet: 1. a célzókeret pontatlansága, 2. az agy műtét közbeni elmozdulása, 3. CT/MRI fúzió okozta hiba, és 4. a mágneses térben kialakuló geometriai disztorzió. A célzási hiba több milliméteres eltérést is jelenthet a kijelölt célpontokhoz képest, ami  $1,2 \pm 0,6 \text{ mm}^1$ ,  $3,2 \pm 1,4 \text{ mm}^2$  között is változhat.

A mély agyi célterületek kijelölésére az MR-vizsgálat kiválóan alkalmas, mivel a célstruktúrák morfológiailag jól láthatóvá tehetőek. Az MR-módszer hiányossága azonban a geometriai disztorzió, ami a

#### RÖVIDÍTÉSEK

AC AP: commissura anterior anteroposterior  
AC L: commissura anterior lateralis  
AC V: commissura anterior verticalis  
AC: commissura anterior  
AP: anteroposterior  
Aut STN: szoftver által automatikusan kiszámolt célkoordináták a subthalamicus magban  
ICD: intercommissuralis távolság  
L: laterális  
Man STN: manuálisan, direkt vizualizálással kijelölt subthalamicus magkoordináták: AP, L, V  
PC AP: commissura posterior anteroposterior  
PC L: commissura posterior lateralis  
PC V: commissura posterior verticalis  
PC: commissura posterior  
STN: subthalamicus mag  
V: vertikális

képi tervezésben pontatlanságot eredményezhet. Mindemellett a mágneses erőterek növelése a disztorzió további fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet<sup>3</sup>. Ez azt eredményezheti, hogy az MR-képen látott célstruktúra a valóságban nem pontosan az általunk kijelölt területen helyezkedik el. Ez a körülmény a morfológiai mély agyi célkijelölés pontatlanságát, következésképpen ingerlés okozta mellékhatást, esetleg terápiás hatástalanságot eredményezhet.

Közleményünk célja az volt, hogy mély agyi stimulációs műtétek tervezése kapcsán ugyanazon betegen különböző mágneses térerőben (1 és 3 T) készült MR-felvételeken összehasonlítsuk az általunk direkt morfológiai célkijelöléssel, valamint a tervező szoftver által automatikusan megadott célterületek (közleményünkben az STN) sztereotaxiás célkoordinátáit. A koordinátaadatok matematikai elemzésével vizsgálni kívántuk azt, hogy ugyanazon betegen a különböző erősségű mágneses terekben kimutatható-e eltérés a célkoordinátákban. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy a tervező navigációs szoftver által megadott, valamint a direkt morfológiai módszerrel kijelölt célpontok között van-e eltérés a célkoordinátákban. Vizsgálatunknak nem volt célja megállapítani, hogy az előzetesen morfológiailag kijelölt célterületekhez képest a műtét

során nyert elektrofiziológiai és stimulációs információk miképpen befolyásolták a végleges célterület kijelölését, azaz a véglegesen beültetett mély agyi elektróda helyét.

## Módszerek

A betegek kivizsgálását, és a műtéti indikáció felállítását a Pécsi Neurológiai Klinika mozgászavarok kezelésére specializálódott munkacsoportja végezte. Az MR-vizsgálatokat a Pécsi Diagnosztikai Központban, míg a célterület-kijelölést és a műtéteket a Pécsi Idegsebészeti Klinikán végeztük el. A vizsgálatokra 2009-ben került sor, amikor a Diagnosztikai Központban leszerelés előtt álló 1 T, valamint a már újonnan telepített 3 T MR-készülékek egy hónapon át párhuzamosan működtek. Az egy hónap alatt lehetőség nyílt arra, hogy a mély agyi stimulációs műtétek MRI morfológiai tervezését 1 T és 3 T erőterekben is elvégezzük ugyanazon a betegen.

A vizsgált időszakban hat gyógyszerrefrakter mozgászavarban (Parkinson-kórban) szenvedő beteg – (két férfi, négy nő, átlagéletkor  $\pm$  standard deviáció (SD)  $60 \pm 20,7$  év, átlagos betegségstartam  $10,5 \pm 4,3$  év) – műtéti kezelésére nyílt lehetőségünk. A vizsgálatokat a helyi Etikai Bizottság engedélyével végeztük (ügyiratszám: 2009/3491).

Az 1 T vizsgálatokat Siemens Magnetom Harmony, a 3 T vizsgálatokat Siemens Magnetom Trio készülékekkel végeztük. Az így nyert képanyagot CD lemezen a Medtronic Stealth-Station, Treon Plus, Framelink 4 navigációs tervező rendszerbe töltöttük fel. Valamennyi betegnél elvégeztük mindkét mágneses erőterben (1 T és 3 T) az MR-vizsgálatokat. A T1- (MPRAGE) szekvenciával az anatómiai struktúrákat (AC, PC), míg a T2-szekvenciával (**1. táblázat**) a subthalamicus magokat tettük direkt láthatóvá. Ezután a T1- és T2-szekvenciákat a navigációs rendszer segítségével fuzionáltuk. A műtétekhez CRW Radionics Burlington Ma. sztereotaxiás célzókészüléket alkalmaztunk. A helyi érzéstelenítésben a koponyára rögzített sztereotaxiás kerethez az MR-vizsgálatok alkalmával csat-

**1. táblázat.** T2 MRI szekvenciák adatai 1T és 3 T vizsgálatokkal

T2	1 Tesla	3 Tesla
slice thickness	2 mm	2 mm
gap	0	0
repetition time	6910 ms	6130 ms
echo time	101 ms	75 ms
flip angle	150	120
FOV	280	280

lakoztattuk a lokalizáló keretet (Radionics Lumina MR), ami magába foglalja az úgynevezett referenci- (fiduciális) pontokat.

A navigációs tervező rendszerbe először az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak helyét vittük be. A referenciapontok helyzete (összesen kilenc ilyen pontot tartalmaz a lokalizáló keret) egy adott magasságban készült agyi MR-síkhhoz van rendelve. A referenciapontok koordinátái alapján ismeri fel a szoftver azt, hogy az adott MR-sík a vizsgált agyi struktúra mely területéről készült. A különböző erősségű mágneses terekben a referenciapontok helyzete is változhat a képi torzió következtében, ezért vizsgáltuk és rögzítettük a két különböző erősségű (1 T és 3 T) mágneses térben az MR-lokalizációs keret referenciapontjainak leolvasási pontosságát (rodmarking accuracy) is.

A következő lépésben a navigációs rendszerben 3D T1-súlyozott (MPRAGE) szekvenciákon manuálisan kijelöltük az AC és a PC anatómiai helyét. A kijelölt két commissura célkoordinátáit a tervező szoftverből leolvastuk (AC L, AC AP, AC V, valamint PC L, PC AP, PC V). Az AC és PC pontok helye ismeretében a tervező szoftver automatikusan kiszámította, és megadta az intercommissuralis távolságot (ICD). Az intercommissuralis távolság ismeretében a navigációs szoftver automatikusan (Aut) megadta az általunk kiválasztott mély agyi célstruktúra (STN) célkoordinátáit mindkét oldalon (Aut STN AP, L, V).

Ezután 3D T2-súlyozott szekvenciával a subthalamicus magokban direkt vizualizálással (Man) is kijelöltük a magon belül a kívánt célterületeket mindkét oldalon (Man STN AP, L, V) a két különböző erősségű mágneses térben. A vizsgálni kívánt célterületnek, azaz az STN szenzomotoros porciójának direkt vizualizáláson alapuló kijelölését valamennyi esetben ugyanazzal a módszerrel végeztük. Ezek alapján az STN-en belül a célterület az axiális síkban anteroposterior irányban a vörös mag (nucleus ruber) orális (elülső) határánál, mediolaterálsan az STN medialis és lateralis határát összekötő vonal középpontjában, míg a vertikális síkban ott került kijelölésre, ahol a mag legszélesebb.

## STATISZTIKA

Az 1 T és 3 T MRI-ben megállapított koordináták matematikai adatait statisztikai összehasonlító próbáknak vetettük alá. Mivel az AC, PC és a subthalamicus mag AP, vertikális és laterális síkban számított koordinátái nem követték a normáeloszlást, ezért nem parametrikus Mann–Whitney-próbával értékeltük a különbségeket.

**2. táblázat.** Az 1 T és a 3 T erőterekben végzett célkoordináta összehasonlító eredményei

	Tesla 1 Átlag	3 Standard deviáció	Átlag	Standard deviáció	Statisztika
accuracy	0,4	0,2	0,8	0,3	p < 0,01
AC_L	1,8	0,8	1,4	0,8	NSZ
AC_AP	8,5	2,7	6,9	2,7	NSZ
AC_V	-6,9	7,2	-5,7	8,5	NSZ
PC_L	2,3	2,0	1,8	2,2	NSZ
PC_AP	-18,2	1,9	-19,7	2,2	NSZ
PC_V	-10,8	8,3	-10,9	8,5	NSZ
AC_PC	27,2	1,3	26,9	1,1	NSZ
Aut_Left_STN_Lat	-9,9	1,7	-10,3	1,8	NSZ
Aut_Left_STN_AP	-8,6	2,3	-9,8	2,4	NSZ
Aut_Left_STN_Vert	-13,3	8,3	-13,4	8,5	NSZ
Aut_Right_STN_Lat	14,1	1,7	13,5	1,8	NSZ
Aut_Right_STN_AP	-8,0	2,5	-9,6	2,7	NSZ
Aut_Right_STN_Vert	-13,4	7,4	-13,4	7,6	NSZ
Man_Left_STN_Lat	-10,0	1,7	-11,6	2,5	NSZ
Man_Left_STN_AP	-7,8	2,0	-8,8	1,9	NSZ
Man_Left_STN_Vert	-13,3	8,2	-13,3	8,3	NSZ
Man_Right_STN_Lat	14,0	1,7	13,7	1,6	NSZ
Man_Right_STN_AP	-7,8	1,9	-8,4	2,2	NSZ
Man_Right_STN_Vert	-13,7	6,8	-13,7	7,2	NSZ

## Eredmények

A statisztikai elemzés alapján az AC, PC koordinátákban, az AC-PC távolságban, ezenkívül a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal és jobb oldali STN koordinátákban ugyan kimutatható volt eltérés az 1 T és a 3 T vizsgálati eredmények összevetése során, azonban az eltérések nem voltak szignifikánsak (Mann-Whitney-próba,  $p > 0,05$ ). Ugyanakkor az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak kijelölésekor kapott leolvasási pontosság (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns ( $p < 0,01$ ) különbséget találtunk az 1 T és a 3 T erősségű mágneses terekben. Ez az érték az erősebb mágneses térben nagyobb számadatot mutatott (3 T accuracy átlag  $\pm$  SD:  $0,8 \pm 0,3$  mm), mint a gyengébb mágneses térben (1 T accuracy átlag  $\pm$  SD:  $0,4 \pm 0,2$  mm).

Az eredményeket a **2. táblázatban** foglaltuk össze.

Megvizsgáltuk továbbá az 1 T és 3 T térerőben végzett koordinátaadatok közötti különbségeket is. Az AC-PC távolság esetében ez (mm, átlag  $\pm$  SD):

$0,4 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$ , az AC koordinátákban:  $1,8 \text{ mm} \pm 1,7 \text{ mm}$ , a PC koordinátákban:  $1,6 \pm 1,0 \text{ mm}$ , a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut) STN koordinátákban bal oldalon:  $1,5 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$ , jobb oldalon:  $1,9 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$ , valamint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) bal oldali koordinátákban:  $1,5 \text{ mm}, \pm 1,1 \text{ mm}$ , jobb oldali koordinátákban:  $1,9 \text{ mm} \pm 1,6 \text{ mm}$  volt.

Az adatokat a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

**3. táblázat.** 1 T és 3 T térerőben végzett koordinátaadatok

	Átlag	Standard deviáció
AC_PC_HOSSZ_diff	-0,4	0,7
AC_diff	1,8	1,7
PC_diff	1,6	1,0
AUT_R_STN_DIFF	1,9	1,1
AUT_L_STN_DIFF	1,5	1,1
MAN_L_STN_DIFF	1,5	1,0
MAN_R_STN_DIFF	1,9	1,6



Az eredmények arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben végzett célpont kijelölések koordinátaadataiban 1,5–1,9 mm eltérés is kimutatható volt, úgy a tervező szoftver által automatikusan megadott (Aut), mint a direkt vizuálisan kijelölt (Man) esetében.

## Megbeszélés

A mély agyi elektródák beültetéséhez korábban úgynevezett indirekt célkijelölési módszereket alkalmaztak. Ilyen volt a ventrikulográfiára<sup>4</sup> és a sztereotaxiás atlaszok<sup>5</sup> adataira alapuló célpont meghatározás. Mindkét módszer hiányossága volt, hogy az agy belső anatómiai struktúráihoz (AC, PC pontok, ICD) viszonyítva adták meg a kívánt célpontok helyét, ami egy átlagos emberi agy anatómiai mérete alapján jelentős eltérést mutathatott. Az MRI képalkotás bevezetése óta úgynevezett direkt targeting módszerrel lehetővé vált a célstruktúrák láthatóvá tétele, amivel az adott beteg individuális anatómiájának megfelelően jelölhető ki a kívánt célpont<sup>6</sup>. Az MR-módszer hiányossága azonban a mágneses tér okozta geometriai disztorzió, amit részben a műtét során a beteg koponyájára szerelt paramagnetikus sztereotaxiás célzókeret, másrészt a különféle mágneses szekvencia típusok idéznek elő<sup>1,2</sup>. Ismert az is, hogy minél erősebb a mágneses térerő, annál jobb minőségű képet nyerhetünk az adott célstruktúráról. Ugyanakkor a mágneses térerő fokozása a geometriai disztorzió fokozódását is eredményezi<sup>7</sup>. A CT-vizsgálat során ugyan nem jön létre képi disztorzió, azonban a CT-n nem lehet direkt láthatóvá tenni a mély agyi stimuláció célterületeit, azaz csak indirekt célkijelölésre alkalmas. A CT/MRI fúziót a geometriai disztorziós pontatlanság kiküszöbölésére vezették be, azonban kimutatták azt is, hogy a fúzió önmagában is geometriai tévedést okozhat<sup>7</sup>. A képalkotás fenti hiányosságainak köszönhető, hogy a mély agyi stimulációs célkijelölés a klinikai gyakorlatban többnyire multimodálisan (MR-képalkotással direkt targeting, intraoperatív mikroelektródás információ, és intraoperatív elektromos ingerlés) történik<sup>8</sup>. A képalkotás az utóbbi néhány évben robbanásszerű fejlődésnek indult, aminek köszönhetően már nemcsak a célstruktúrák anatómiai határai váltak jobban láthatóvá, hanem a célstruktúrák körüli pályarendszerek is, azonban jelen közleményünknek nem célja a modern képalkotás technikáinak taglalása<sup>6</sup>.

A subthalamicus mag direkt láthatóvá tételére a T2-súlyozott MR-szekvencia bizonyíthatóan alkalmas<sup>6</sup>. Kutatásunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy ugyanolyan sztereotaxiás célzókeret,

MRI lokalizáló keret alkalmazása során ugyanazon betegeket 1 T, majd 3 T mágneses térben is vizsgálva, majd a subthalamicus magokat T2-súlyozott szekvenciákkal direkt módon láthatóvá téve, és ugyanazon navigációs rendszerrel célpontként kijelölve kimutatható-e különbség a célkoordinátákban a kétféle erősségű mágneses térben. Az irodalomban eddig erre vonatkozó adatokat nem találtunk.

Novotny és munkatársai<sup>9</sup>, az 1 T és 1,5 T MRI-ben végzett sztereotaxiás tervezések során hasonlították össze a mágneses tér okozta disztorzió mértékét. Megállapították, hogy az 1 T-ben az axiális síkban a 0,6 mm-t, a coronalis síkban 0,9 mm-t nem haladta meg a torzió okozta célkoordináta-eltérés. Ugyanezekben a síkokban 1,5 T-ben vizsgálva a torzió mértéke már 1,0 mm, és 1,3 mm volt. Az image szekvencia típusa mindkét erőterben befolyásolta a disztorzió mértékét. A subthalamicus mag vizsgálata során a T2-súlyozott spinecho-szekvencia a coronalis síkban okozta a legnagyobb disztorziót. Ez az 1 T esetében 2,6 mm, a 1,5 T esetében már 3,0 mm volt. Mások a mágneses térben a torzió okozta célpontkijelölési pontatlanságot 3 T MR-ben vizsgálták. Megállapították, hogy a disztorzió okozta célpontkijelölési pontatlanság 0,132 mm-nél nem volt nagyobb, ami arra utal, hogy ennek jelentősége elhanyagolható a DBS műtét tervezése során<sup>3</sup>.

A mágneses erőterek növelése a disztorzió fokozódásához, a képi információ további torzulásához vezethet<sup>3</sup>. Mindemellett a geometriai torzió a perifériásabbban elhelyezkedő anatómiai struktúrákban jelentősebb (> 1 mm), mint a centrális, középvonalhoz közelebbi struktúrák esetében (<1 mm)<sup>10</sup>. Tanulmányunkban az MR-lokalizáló keret referenciapontjainak (amelyek a koponya körül perifériásabbban helyezkednek el az STN centrális elhelyezkedéséhez képest) leolvasási pontosságának (accuracy) összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk a különböző erősségű mágneses terekben. A nagyobb szám a kisebb pontosságra utal. Ez a leolvasási pontosság az erősebb mágneses térben (1 T-ben 0,4 mm, 3 T-ben 0,8 mm) kisebbnek bizonyult. Ugyan az accuracy átlagának összehasonlítása során szignifikáns ( $p < 0,01$ ) különbséget találtunk a különböző erősségű mágneses terekben, azonban az AC-t és PC-t jellemző paraméterekben, illetve a célkoordinátákban a különbség már nem volt szignifikáns. Ennek ismeretében vélhető, hogy az accuracy-ban tapasztalt különbség klinikailag irreleváns.

Megállapították, hogy Parkinson-kóros betegek DBS műtéti tervezése során az MRI-vel történő direkt STN célpontkijelölés az esetek 80%-ában az elektróda végleges helyével egybeesett. Ugyanakkor az intraoperatív elektrofiziológiai információ (mikroelektródás regisztráció és intraoperatív sti-

muláció) az esetek körülbelül 20%-ában módosította a végleges célpontkijelölést az eredetileg MRI-vel megállapított célponthoz képes<sup>8</sup>. Jelen eredményeink arra utalnak, hogy a két vizsgált mágneses erőterben (1 T és 3 T) végzett direkt morfológiai (Man), valamint az indirekt (Aut) célpontkijelölések koordinátaadataiban 1,5–1,9 mm eltérés is kimutatható volt, azonban ez az eltérés nem volt szignifikáns. A műtétek során az elektródák végleges elhelyezése nem kizárólag morfológiai tervezéssel történik, és az intraoperatív mikroelektródás, valamint az elektrostimulációs információk jelentő-

sen módosítják azt, ezért e két utóbbi modalitás alkalmas lehet a mágneses tér disztorziója okozta néhány milliméteres eltérés kompenzálására.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők munkáját a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), az NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, NKFIH SNN125143, az Emberi Erőforrások Minisztériumának Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja támogatta, a Pécsi Tudományegyetem 5. tématerületi programja keretében (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

## IRODALOM

1. Bjartmarz H, Rehncrona S. Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;85(5):235-42. <https://doi.org/10.1159/000103262>
2. Holloway KL, Gaede SE, Starr PA, Rosenow JM, Ramakrishnan V, Henderson JM. Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2005;103(3):404-13. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0404>
3. Balachandran R, Welch EB, Dawant BM, Fitzpatrick JM. Effect of MR distortion on targeting for deep-brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57(7):1729-35. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2043675>
4. Menuel C, Garnerio L, Bardinet E, Poupon F, Phalippou D, Dormont D. Characterization and correction of distortions in stereotactic magnetic resonance imaging for bilateral subthalamic stimulation in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2005;103(2):256-66. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0256>
5. Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R. Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1977.
6. Chandran AS, Bynevelt M, Lind CR. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2016;124(1):96-105. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS142066>
7. Thani NB, Bala A, Swann GB, Lind CR. Accuracy of post-operative computed tomography and magnetic resonance image fusion for assessing deep brain stimulation electrodes. *Neurosurgery* 2011;69:207-14. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318218c7ae>
8. Lozano CS, Ranjan M, Boutet A, Xu DS, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM. Imaging alone versus microelectrode recording-guided targeting of the STN in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2018;3:1-6. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.3171/2018.2.JNS172186>
9. Novotny J Jr, Vymazal J, Novotny J, Tlachacova D, Schmitt M, Chuda P, et al. Does new magnetic resonance imaging technology provide better geometrical accuracy during stereotactic imaging? *J Neurosurg* 2005;102(Suppl):8-13. [https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.s\\_supplement.0008](https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0008)
10. Nakazawa H, Komori M, Shibamoto Y, Takikawa Y, Mori Y, Tsugawa T. Geometric accuracy in three-dimensional coordinates of Leksell stereotactic skull frame with wide-bore 1.5-T MRI compared with conventional 1.5-T MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(5):595-600. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12225>

# INFLAMMATORY BIOMARKERS IN BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO: A TURKEY CASE-CONTROL STUDY

Aysel TEKEŞİN<sup>1</sup>, Abdulkadir TUNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, Sakarya University, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0411> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## GYULLADÁSOS BIOMARKEREK BENIGNUS PAROXYSMALIS POZICIONÁLIS VERTIGÓBAN: TÖRÖKORSZÁGI ESET-KONTROLL VIZSGÁLAT

Tekeşin A, MD; Tunç A, MD

Idegyogy Sz 2018;71(11–12):411–416.

**Objective** – Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common cause of recurrent vertigo.

Inflammation is a hypothetic etiological factor in BPPV. The aim of this study was to evaluate inflammatory biomarker levels in BPPV patients and compare these with the healthy subjects.

**Materials and methods** – This prospective case-control study was conducted with 114 newly diagnosed BPPV patients and age- and sex- matched 83 healthy subjects. The laboratory investigations included serum hemogram, full biochemistry profiles, vitamin levels, thyroid hormone profiles, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte to HDL-cholesterol ratio (MHR) values were calculated and compared between the patients and healthy subjects.

**Results** – The mean age was  $39.1 \pm 12.4$  years for patients, and  $37.0 \pm 11.9$  for controls. Vitamin B12, hematocrit (Hct), creatinine, urea, and fT4 values, lymphocyte, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels were significantly lower in BPPV patients ( $p < 0.05$ ), while HDL, SGOT, and ESR values were significantly higher.

In the BPPV patients the mean NLR, PLR, and mean platelet volume (MPV) values were significantly higher than in the control subjects. Neutrophil, platelet, monocyte, MHR, and CRP values were similar in both groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion** – Our result suggests that NLR, PLR, MPV, ESR, and bilirubin levels should be taken into account as potential biomarkers of BPPV. As they are inexpensive parameters and widely available, they can be used in clinical practice for prediction of BPPV. However, further large-scale studies are required to confirm this relationship.

**Keywords:** benign paroxysmal positional vertigo, inflammation, laboratories

**Cél** – A benignus paroxysmalis pozicionális vertigo (BPPV) a visszatérő szédülés leggyakoribb oka. Feltételezhető, hogy BPPV esetén a gyulladás kóros szerepet játszik. A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa BPPV-betegek és egészséges személyek gyulladásos biomarkereinek szintjét.

**Anyagok és módszerek** – A prospektív eset-kontroll vizsgálatban 114 újonnan diagnosztizált BPPV-beteg és 83, életkorban és nemben illesztett egészséges kontrollszemély vett részt. A következő laboratóriumi adatokat gyűjtöttük össze: szérumhemogram, teljes biokémiai profil, vitamin-szintek, pajzsmirigyhormonszintek, nagy szenzitivitású C-reaktív protein (hsCRP), vörösvértest-süllyedés (erythrocyte sedimentation rate/ESR). Kiszámoltuk és összehasonlítottuk a neutrophil-lymphocytá arányt (NLR), a vérlemezke-lymphocytá arányt (PLR) és a monocytá-HDL-koleszterin arányt (MHR) is.

**Eredmények** – A betegek átlagéletkora  $39,1 \pm 12,4$ , a kontrolloké  $37,0 \pm 11,9$  év volt. A BPPV-betegek körében a B12-vitamin-, a hematokrit- (Hct-), a kreatinin-, a húgysav-, a szabad T4 (free/ft4-), a lymphocytá-, az összbilirubin-, a direkt és indirekt bilirubinszint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ( $p < 0,05$ ), míg a HDL-, SGOT- és ESR-értékek szignifikánsan magasabbak voltak. A kontrollszemélyekkel összehasonlítva, a BPPV-betegek körében szignifikánsan magasabb volt az átlagos NLR-, PLR- és vérlemezke-térfogat (MPV) is. A neutrophil-, vérlemezke-, monocytá-, MHR és CRP-értékek megegyeztek a két csoportban ( $p > 0,05$ ).

**Következtetés** – Eredményeink alapján az NLR-, a PLR-, az MPV-, az ESR- és a bilirubinszintek a BPPV lehetséges biomarkerei. Mivel valamennyi alacsony költséggel meghatározható és széles körben elérhető, a klinikai gyakorlatban használhatók a BPPV előrejelzésére. Mindazonáltal, szükséges nagy esetszámú vizsgálatokban is megerősíteni az összefüggést.

**Kulcsszavak:** benignus paroxysmalis pozicionális vertigo, gyulladás, laboratórium

Correspondent: Dr. Aysel TEKEŞİN,

Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey.

Telephone: +90 212 4596066, fax: +90 212 5308055, e-mail address: atekesin@yahoo.com

Érkezett: 2018. május 29. Elfogadva: 2018. június 27.

**B**enign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is a common cause of recurrent vertigo characterized by perception of movement of the surrounding objects with brief attacks<sup>1</sup>. It is the most common cause of recurrent vertigo<sup>2</sup>. Vertigo attacks occur after sudden head movements and canalolithiasis of the posterior semicircular canal is the underlying cause in most cases<sup>3</sup>. BPPV impacts quality of life with reduced daily living activities, increases morbidity and medical costs, as well impairs psychosocial functioning<sup>4</sup>.

It has been shown that BPPV incidence is significantly higher in elderly, but it occurs in any age. Approximately 9-11% of patients over 70 years have been experienced BPPV<sup>4</sup>.

Because of its high incidence, it is highly important to be aware of risk factors of BPPV. Otherwise, some atypical cases are misdiagnosed in general practice. Unrecognised diagnosis is associated with risk of falls and high morbidity.

Inflammation and traumas in the neck or head were thought to be possible etiological factors in BPPV<sup>5</sup>. In addition, vertigo associated anxiety may cause stress related inflammation<sup>1</sup>. On the whole, inflammatory biomarkers from the blood samples may show association with the diagnosis of BPPV<sup>6</sup>.

The most widely used inflammatory markers in current clinical practice are high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)<sup>7</sup>. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are novel inflammatory biomarkers in patients with neurological diseases, which are calculated from the white blood cell count<sup>8</sup>. Increased monocyte counts and decreased levels of HDL-cholesterol (HDL-C) were found to be associated with inflammation, and monocyte to HDL-C ratio (MHR) was suggested to use as a new inflammatory biomarker<sup>9</sup>.

It has been shown that high bilirubin levels were related with antiinflammation and antioxidation in various diseases<sup>10</sup>. Lower bilirubin concentrations have been detected in patients with coronary artery disease, kidney failure, pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease and migraine<sup>11-13</sup>. Higher mean platelet volume (MPV) levels were found to be associated with worse prognosis of inflammatory bowel disease<sup>14</sup>.

Therefore, in this study we aimed to evaluate hsCRP, ESR, NLR, PLR, MHR and bilirubin levels in BPPV patients and compare with levels measured in healthy subjects. The mentioned inflammatory markers have been evaluated separately in many studies. However, this is the first study in which they are evaluated together.

## Materials and methods

This prospective case-control study was conducted with 114 newly diagnosed BPPV-patients and age- and sex- matched 83 healthy subjects in our tertiary referral hospital. It was approved by Istanbul Training and Research Hospital ethics committee. An informed written consent was taken from all the participants. Neurologic and otolaryngologic examinations and audiometric tests of all participants were performed to exclude any other diseases that can cause misdiagnosis.

The patients included into this study were initially diagnosed with BPPV according to the complaints, history, and physical examination findings. Exclusion criterion were as follows: any systemic disease, neurological disorders, moderate or severe hearing loss, inflammatory diseases, or any other condition that can affect the inflammatory biomarkers.

The healthy controls were selected from the patient's relatives or hospital staff members. The individuals who had any disease that can affect the laboratories were excluded.

Video-electronystagmography was used to assess the positional nystagmus. The patients who had upbeat-torsional, geotropic nystagmus generally lasting less than 30 seconds in Dix-Hallpike maneuvers were diagnosed with posterior canal BPPV. Patients with torsional down beating nystagmus in Dix-Hallpike maneuvers were diagnosed with anterior canal BPPV. Very short latency of positional vertigo episodes, purely horizontal nystagmus induced by rotating the head while supine, with greater intensity on one side, absence of spontaneous nystagmus during upright sitting position; unfatigable nystagmus with repeated positioning and absence of CNS disease that can justify positional vertigo and nystagmus were the diagnostic criteria for horizontal canal BPPV<sup>15</sup>.

The blood samples were obtained by careful venipuncture during emergency admission before medical treatments. Samples for hematological tests were collected in EDTA tubes, and in dry tubes for biochemical tests. The laboratory investigations included serum hemogram, full biochemistry profiles including glucose, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, HDL, transaminase activities (SGOT and SGPT), creatinine, electrolytes and bilirubins, vitamin B12, folic acid, thyroid-stimulating hormone (TSH) and free T4 (fT4), hsCRP and ESR which were measured using automated standard laboratory methods. Automated hematology analyzer XE-1200 (Sysmex, Kobe, Japan) was used for complete blood count's measurements. A molecular analyzer



(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) was used for the biochemical measurements. Hs-CRP measurement was done using an automatized analyser (Beckman Coulterw IMAGE) using nephelometric measurement.

A computerized database was used to collect the laboratory data. The findings were compared between the groups. NLR, PLR, and MHR ratios were calculated and compared between the patients and healthy subjects.

#### STATISTICAL ANALYSIS

The data were transferred into the IBM SPSS Statistics 22.0 program and the analyses were completed. Mean, standard deviation, median, lowest-, highest frequency and ratio were included in the descriptive statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov-Smirnov test. ANOVA (Tukey test), independent sample t-test, Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test were used in the analysis of quantitative

independent data. A chi-square test was applied to analyze the significance of the multiple comparison of relative frequencies among the groups, and Fischer test was used when chi-square test did not meet the conditions. The odds-ratio (OR) was calculated, and univariate and multivariate logistic regression analysis were used to estimate the odds ratios for the association between BPPV and the various factors. The limit for statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## Results

The demographic and clinical characteristics of the patients and controls are summarized in **Table 1**. The participants were aged between 16 and 76 years. There were no significant differences in terms of age, sex, alcohol consumption, white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), glucose, total cholesterol, triglyceride, LDL, SGPT, electrolytes, folate, and TSH levels between the two groups (**Table 1**).

**Table 1.** Demography, laboratory findings of the patients and controls, and comparison of the data

	Controls		Patients		p value
	Mean±SD/n-%	Median	Mean±SD/n-%	Median	
Age	37.0 ± 11.9	35.0	39.1 ± 12.4	38.5	0.257 <sup>m</sup>
Gender	Female	61 77.7%	90 78.9%		0.118 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Male	22 32.3%	24 21.1%		
Smoking	11 13.3%		37 32.5%		0.002 <sup>X<sup>2</sup></sup>
Alcohol consumption	0 0.0%		1 0.9%		0.392 <sup>X<sup>2</sup></sup>
B12	327.3 ± 252.4	269.0	258.4 ± 158.9	218.0	0.001 <sup>m</sup>
Wbc	7.2 ± 1.8	7.2	7.5 ± 2.1	7.0	0.768 <sup>m</sup>
Hgb	13.6 ± 1.3	13.5	13.3 ± 1.3	13.1	0.102 <sup>m</sup>
Hct	41.0 ± 3.7	40.8	40.0 ± 3.4	39.6	0.046 <sup>m</sup>
Glucose	94.8 ± 10.8	94.0	97.6 ± 13.1	96.5	0.085 <sup>m</sup>
Creatinine	0.8 ± 0.2	0.8	0.7 ± 0.1	0.7	0.000 <sup>m</sup>
Urea	29.0 ± 8.2	29.0	25.3 ± 6.9	25.0	0.002 <sup>m</sup>
Total cholesterol	199.7 ± 34.7	203.0	193.0 ± 43.7	186.5	0.062 <sup>m</sup>
Triglyceride	104.8 ± 53.7	90.0	106.6 ± 58.2	91.0	0.994 <sup>m</sup>
HDL	50.6 ± 12.7	49.0	54.2 ± 12.5	53.5	0.031 <sup>m</sup>
LDL	123.9 ± 29.3	123.0	117.5 ± 34.3	113.6	0.071 <sup>m</sup>
SGOT	19.3 ± 5.6	18.0	22.2 ± 10.1	20.0	0.031 <sup>m</sup>
SGPT	19.1 ± 10.9	16.0	22.8 ± 20.5	17.5	0.430 <sup>m</sup>
Sodium	139.4 ± 2.4	139.0	139.3 ± 2.3	139.5	0.940 <sup>m</sup>
Potassium	4.4 ± 0.4	4.4	4.3 ± 0.3	4.3	0.486 <sup>m</sup>
Chlorine	103.5 ± 2.6	103.0	104.1 ± 2.2	104.0	0.114 <sup>m</sup>
Folate	7.9 ± 2.9	7.5	7.7 ± 3.0	7.0	0.297 <sup>m</sup>
FT4	1.01 ± 0.17	1.00	0.88 ± 0.16	0.86	0.000 <sup>m</sup>
TSH	1.9 ± 1.0	1.7	1.8 ± 1.4	1.5	0.226 <sup>m</sup>
ESR	13.7 ± 8.2	13.0	17.6 ± 11.1	15.0	0.024 <sup>m</sup>

Mann-Whitney u test / X<sup>2</sup>Chi-square test

ESR: erythrocyte sedimentation, rateFT4: free T4, TSH: thyroid-stimulating hormone, Hct: hematocrit, HDL: high density lipoprotein, Hgb: hemoglobin, LDL: low density lipoprotein, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase, WBC: white blood cell



**Table 2.** Comparison of inflammatory biomarker levels in BPPV patients and healthy controls'

	Controls			Patients			p
	Mean	± SD		Median	Mean	± SD	Median
Neutrophyl	4.1	± 1.3	4.0	4.3	± 1.7	3.9	0.791 <sup>m</sup>
PLT	259.1	± 54.7	256.0	257.5	± 52.6	250.5	0.602 <sup>m</sup>
Lymphocyte	2.7	± 0.7	2.6	2.4	± 0.7	2.3	0.024 <sup>m</sup>
Monocyte	0.5	± 0.2	0.5	0.6	± 0.2	0.5	0.721 <sup>m</sup>
MHR	0.0	± 0.0	0.0	0.0	± 0.0	0.0	0.399 <sup>m</sup>
NLR	1.6	± 0.7	1.5	1.9	± 1.3	1.7	0.014 <sup>m</sup>
hsCRP	0.3	± 0.2	0.3	0.4	± 0.4	0.2	0.151 <sup>m</sup>
PLR	103.9	± 38.8	91.6	115.1	± 42.8	108.4	0.029 <sup>m</sup>
MPV	10.1	± 1.0	10.1	10.4	± 0.9	10.5	0.009 <sup>m</sup>
Total bilirubin	0.90	± 0.35	0.92	0.60	± 0.29	0.51	0.000 <sup>m</sup>
Direct bilirubin	0.16	± 0.06	0.16	0.12	± 0.06	0.10	0.000 <sup>m</sup>
Indirect bilirubin	0.74	± 0.30	0.78	0.48	± 0.24	0.41	0.000 <sup>m</sup>

Mann-whitney u test / X<sup>2</sup>Chi-square test

hcCRP: high sensitivity C-reactive protein, MHR: monocyte to HDL-C ratio, MPV: mean platelet volume NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio, PLT: platelet

The smoking rate in the patient group was significantly higher than in the control group (p = 0.02). Vitamin B12, hematocrit (Hct), creatinine, urea, and fT4 values, lymphocyte, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin levels were significantly lower in BPPV patients (p = 0.001, p = 0.046, p = 0.000, p = 0.002, p = 0.000, p = 0.024, p = 0.000, p = 0.000, and p = 0.000, respectively) while HDL, SGOT, and ESR values were significantly higher (p = 0.031, p = 0.031, and p = 0.024, respectively) (Table 1).

In the BPPV patients, the mean NLR, PLR, and MPV values were significantly higher than in the control subjects (p = 0.014, p = 0.029, and p = 0.000, respectively). Neutrophil, platelet, mono-

cyte, MHR, and CRP values were similar in both groups (p > 0.05) (Table 2).

Significant efficacy of vitamin B12, Hct, creatinine, urea, HDL, SGOT, fT4, ESR, lymphocyte, MPV, total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin values were detected in univariate model (p = 0.032, p = 0.045, p = 0.000, p = 0.001, p = 0.049, p = 0.021, p = 0.000, p = 0.008, p = 0.020, p = 0.019, p = 0.000, p = 0.000, and p = 0.000, respectively). In the multivariate model, serum creatinine, SGOT, fT4, MPV, total bilirubin, and indirect bilirubin values were significantly different in patients group (p = 0.001, p = 0.020, p = 0.000, p = 0.010, p = 0.014, and p = 0.003, respectively) (Table 3).

**Table 3.** Evaluation of the laboratory findings with logistic regression analysis

	Single variable model				Multiple variable model			
	OR	% 95 GA		p	OR	% 95 GA		p
B12	1.00	1.00	- 1.00	0.032				
HCT	0.92	0.85	- 1.00	0.045				
Creatinine	0.01	0.00	- 0.12	0.000	0.011	0.001	- 0.148	0.001
Urea	0.94	0.90	- 0.97	0.001				
HDL	1.02	1.00	- 1.05	0.049				
SGOT	1.06	1.01	- 1.11	0.021	1.081	1.012	- 1.154	0.020
FT4	0.01	0.00	- 0.08	0.000	0.017	0.002	- 0.144	0.000
ESR	1.04	1.01	- 1.08	0.008				
Lymphocyte	0.63	0.42	-	0.93	0.020			
MPV	1.46	1.06	- 2.00	0.019	1.706	1.137	- 2.561	0.010
Total Bilirubin	0.06	0.02	-	0.17	0.000		>100	10.759
- >100	0.014							
Direct Bilirubin	0.00	0.00	-	0.01	0.000			
Indirect Bilirubin	0.03	0.01	- 0.11	0.000	0.001	0.001	- 0.003	0.003

ESR: erythrocyte sedimentation rate, FT4: free T4, Hct, hematocrit, HDL, high density lipoprotein, MPV: mean platelet volume, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase

## Discussion

The preliminary results of our study showed that inflammation may be connected with the pathogenesis of BPPV. NLR, PLR, MPV and ESR were significantly higher and bilirubin levels were significantly lower in BPPV patients compared with the healthy subjects in this study.

To the best of our knowledge, this is the first study investigating the association of all these inflammatory markers with BPPV in the literature. They were evaluated separately in different diseases in previous studies<sup>11-14, 16, 17</sup>.

BPPV incidence is higher in women and elderly, and generally peaks in the sixth decade<sup>2</sup>. It was more common in women in our study, while the mean age was younger. The common causes of BPPV were reported as infection, Meniere's disease, trauma, ear operations, and ototoxicity, while in the majority of patients it was idiopathic<sup>17</sup>.

It has been reported that inflammatory diseases may lead to vertigo symptoms, and thought to be a possible effect of inflammation<sup>6</sup>. The inflammation cascade reactions maybe involved in the pathogenesis of BPPV. An inflammatory process maybe initiated by the inner ear and it can result in hearing loss. It has been shown that cisplatin-induced ototoxicity could be related with some inflammatory mediators such as IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>. Another study revealed that systemic sclerosis and giant cell arteritis patients experienced a higher percentage of BPPV, and the role of immune-mediated inflammatory process has been reported<sup>6, 19</sup>. Similarly, a study of Güçlütürk et al. has shown higher levels of pro-inflammatory mediators in BPPV patients<sup>6</sup>. A hypothetical mechanism of inflammation in the pathogenesis of BPPV was reported in another study. They revealed a strong co-existence between stress and BPPV, and reported, that stress-related inflammation maybe a possible mechanism in the pathogenesis of BPPV<sup>16</sup>.

In our study, higher levels of NLR, PLR, MPV, and ESR, and lower bilirubin levels were detected in BPPV patients compared with the healthy controls.

The NLR and PLR can be easily calculated from the lymphocyte, neutrophil and platelet counts in the venous blood samples. NLR was investigated in several studies<sup>8, 16</sup>. It has been reported as an important biomarker in cardiac diseases<sup>20</sup>. In the study of Ozbay et al, NLR was significantly higher in peripheral vertigo [16]. Likewise, elevated PLR was also shown to be related with coronary artery disease<sup>21</sup>. MPV is also another biomarker, which was used for the assessment of systemic inflamma-

tion in previous studies<sup>22, 23</sup>. Our study was compatible with the previous studies and supported the possible role of inflammation in BPPV patients.

We found a significantly higher ESR values in BPPV, while no significant differences were detected in hsCRP levels between patients and healthy controls. Previous studies mostly reported elevated levels of both markers in inflammatory diseases<sup>24</sup>. Otherwise, Akıncı et al. investigated CRP, D-dimer, and fibrinogen levels whether they could be used in the differential diagnosis of peripheral and central vertigo, and no significant differences were reported<sup>25</sup>. Discrepancies between the previous studies and ours show that such biomarkers are still novelties and further studies are needed.

Limited number of studies with MHR have demonstrated the role of this ratio in predicting inflammation. MHR has been shown to be an independent predictor of cardiovascular events in chronic renal failure patients and poor prognosis for cardiovascular mortality<sup>26</sup>. Our study did not show any relationship between MHR and BPPV. Further studies are needed to evaluate the possible relationship.

Several previous studies revealed lower levels of bilirubin associated with many inflammatory diseases like multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus<sup>27, 28</sup>. They pointed that serum bilirubin could provide a crucial protection against inflammation. Similar to previous studies, we found lower levels of bilirubin in BPPV patients compared to control group.

Our study had some limitations. It was a single-center study and the number of patients were relatively low. Otherwise, it had a prospective design with similar groups. We calculated the aforementioned markers on admission. Control values would be valuable in the follow up period. It was unclear whether the biomarkers and systemic inflammation had a cause and effect relationship in our study, and finally, evaluation of oxidative stress biomarkers could be more precious.

In conclusion, our result suggests that NLR, PLR, MPV, ESR, and bilirubin levels should be taken into account as potential biomarkers of BPPV. As they are inexpensive parameters and widely available, they can be used in clinical practice for prediction of BPPV. Also the results of this study add to the theory of inflammation in the pathomechanism of BPPV which needs further investigations.

## CONFLICTS OF INTEREST

*There are no conflicts of interest.*

## REFERENCES

1. Kim JS, Zee DS. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 2014;370:1138-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1309481>
2. Lee SH, Kim JS. Benign paroxysmal positional vertigo. *J Clin Neurol* 2010;6(2):51-63. <https://doi.org/10.3988/jcn.2010.6.2.51>
3. Korres SG, Balatsouras DG. Diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic aspects of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:438-44. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.02.046>
4. Oghalai JS, Manolidis S, Barth, Stewart M, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:5:630-4. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.105415>  
[https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70187-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70187-2)
5. Novotný M, Škutil J, Trnka A, Kostrica R. Our experience with benign paroxysmal positional vertigo. *Int Tinnitus J* 2006;12(1):71-3.
6. Güçlütürk MT, Ünal ZN, İsmi O, Çimen MB, Ünal M. The role of oxidative stress and inflammatory mediators in benign paroxysmal positional vertigo. *J Int Adv Otol* 2016;12(1):101-5. <https://doi.org/10.5152/jiao.2015.1412>
7. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:718329. <https://doi.org/10.1155/2015/718329>
8. Ozdemir HH. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyteratio, and platelet-lymphocyteratio in Guillain-Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(9):718-22. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160132>
9. Çiçek G, Kundi H, Bozbay M, Yayla C, Uyarel H. The relationship between admission monocyte HDL-Cratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron Artery Dis* 2016;27(3):176-84. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000343>
10. Kapitunik J. Bilirubin. An endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol* 2004;66:773-9. <https://doi.org/10.1124/mol.104.002832>
11. Tanırdı A, Erkan AF, Alhan A, Tore HF. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Anatol J Cardiol* 2015;15:396-403. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5447>
12. Apperley S, Park HY, Holmes DT, Man SFP, Tashkin D, Wise RA, et al. Serum bilirubin and disease progression in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2015;148:169-75. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2150>
13. Peng YF, Xie LQ, Xiang Y, Xu GD. Serum bilirubin and their association with c-reactive protein in patients with migraine. *J Clin Lab Anal* 2016;30(6):982-5. <https://doi.org/10.1002/jcla.21967>
14. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):776-81. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03621.x>
15. Maranhão ET, Maranhão Filho P. Horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo: diagnosis and treatment of 37 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(6):487-92. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150040>
16. Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı HH, Kucur C, Kahraman NK, Ozkaya DP, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with peripheral vertigo: A prospective controlled clinical study. *Am J Otolaryngol* 2014;35(6):699-702. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.08.004>
17. Yuan J, Dai J, Li WA, Hu W. Factors associated with benign paroxysmal positional vertigo: A Chinese case-control study. *Med Sci Monit* 2017;23:3885-9. <https://doi.org/10.12659/MSM.905716>
18. Altun Z, Olgun Y, Ercetin P, Aktas S, Kirkim G, Serbetcioglu B, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin ototoxicity: role of apoptosis-regulated genes and pro-inflammatory cytokines. *Cell Prolif* 2014;47:72-80. <https://doi.org/10.1111/cpr.12080>
19. Amor-Dorado JC, Barreira-Fernandez MP, Arias-Nunez MC, Gomez-Acebo I, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Benign paroxysmal positional vertigo and clinical test of sensory interaction and balance in systemic sclerosis. *Otol Neurotol* 2008;29:1155-61. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31818a086e>
20. Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Mi-ana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.004>
21. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol* 2015;15(8):640-7. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5565>
22. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21(2):122-5. <https://doi.org/10.3109/09537100903474373>
23. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175(3):433-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.028>
24. Seng JJB, Kwan YH, Low LL, Thumboo J, Fong WSW. Role of neutrophil to lymphocyteratio (NLR), platelet to lymphocyteratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers* 2018;23(4):335-8. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1425916>
25. Akinci E, Aygenel G, Keles A, Demircan A, Bildik F. Role of C-reactive protein, D-dimer, and fibrinogen levels in the differential diagnosis of central and peripheral vertigo. *Adv Ther* 2007;24(5):1068-77. <https://doi.org/10.1007/BF02877713>
26. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1619-25. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
27. Peng F, Deng X, Yu Y, Chen X, Shen L, Zhong X, et al. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011;18:1355-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.02.023>
28. Dos Santos BH, de R Almeida CM, Skare TL. Systemic lupus erythematosus activity and serum bilirubins. *Acta Reumatol Port* 2013;38:242-6.

# EVALUATION OF SYMPTOM SEVERITY, FUNCTIONAL STATUS AND ANXIETY LEVELS IN PATIENTS WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME WITH DIFFERENT ELECTROPHYSIOLOGICAL STAGES

Eftal Gürses SEVINÇ<sup>1</sup>, Aysel TEKEŞİN<sup>2</sup>, Abdulkadir TUNÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Metropolitan Municipality, İnanet Topçuoğlu Hospital, Gaziantep, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Neurology, Sakarya University, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0417> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## CARPAL TUNNEL SZINDRÓMÁS BETEGEK TÜNETI SÚLYOSSÁGÁNAK, FUNKCIONÁLIS STÁTUSZÁNAK ÉS SZORONGÁSSZINTJÉNEK MEGHATÁROZÁSA ELEKTROFIZIOLÓGIÁS STÁDIUMUK SZERINT

Sevinç EG, MD; Tekeşin A, MD; Tunç A, MD

Ideggogy Sz 2018;71(11–12):417–422.

**Objective** – The aim of this study was to evaluate the relationship between electrophysiological stage, symptom severity, functional status and anxiety levels in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome (CTS).

**Materials and methods** – This study included 130 patients in the 25-79 age group who were classified as clinically and electrophysiologically idiopathic carpal tunnel syndrome in our electromyography (EMG) laboratory. Visual Analog Scale (VAS) was used to assess pain during rest and activity. The Boston Carpal Tunnel Scale (BCTS) was used to evaluate symptom severity and functional status. Symptom Severity Scale (SSS) and Functional Capacity Scale (FCS) were assessed separately as a part of BCTS. Beck Anxiety Inventory (BAI) was used for anxiety assessment.

**Results** – A total of 130 patients (25 males and 105 females) were enrolled to this prospective study. The mean age of the patients was  $46.95 \pm 10.57$  years. When the electrophysiological stage was increased, it was found that SSS score and FCS score were increased ( $p < 0.001$ ). No significant correlation was detected between electrophysiological stage and VAS or BAI score. There was a positive correlation between VAS scores and SSS, FCS and BAI scores ( $p < 0.001$ ). Symptom severity and functional status were correlated with anxiety scores ( $p < 0.001$ ). SSS and FCS values of stage III and above patients were significantly higher than Stage I and II CTS patients ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion** – In conclusion, our study showed a significant correlation between symptom severity, functional sta-

**Cél** – A vizsgálat célja az idiopathiás carpal tunnel szindrómában (CTS) szenvedő betegek elektrofiziológiai stádiuma, tüneti súlyossága, funkcionális státusza és szorongásszintje közötti kapcsolat meghatározása volt.

**Anyagok és módszerek** – A vizsgálatba olyan 25 és 79 éves kor közötti személyeket vontunk be ( $n = 130$  fő), akiket elektromiográfiás (EMG) laboratóriumunkban klinikai és elektrofiziológiai kritériumok szerint idiopathiás CTS-betegnek diagnosztizáltunk. A fájdalomintenzitást vizuális analóg skálával (VAS) mértük fel nyugalomban és mozgás közben. A tüneti súlyosságot és a funkcionális státuszt a Boston Carpal Tunnel Skálával (BCTS) mértük fel. A BCTS részeként külön értékeltük a Tüneti súlyosság skálát (SSS) és a Funkcionális kapacitás skálát (FCS). A szorongást Beck-féle szorongás-kérdőívvel (BAI) értékeltük.

**Eredmények** – A prospektív vizsgálatban 130 beteg (105 nő és 25 férfi) vett részt, átlagéletkoruk  $46,95 \pm 10,57$  év volt. Az elektrofiziológiai stádium növekedésével nőtt az SSS- és az FCS-pontszám ( $p < 0,001$ ). Nem volt szignifikáns kapcsolat az elektrofiziológiai stádium, valamint a VAS- vagy a BAI-pontszámok között. Pozitív korreláció volt kimutatható a VAS-pontszámok, valamint az SSS-, FCS- és BAI-pontszámok között ( $p < 0,001$ ). A tüneti súlyosság és a funkcionális státusz összefüggést mutatott a szorongáspontszámokkal ( $p < 0,001$ ). A III-as és magasabb stádiumú betegek SSS- és FCS-pontszámai szignifikánsan magasabbak voltak, mint az I-es és II-es stádiumú CTS-betegké ( $p < 0,01$ ).

Correspondent: Dr. Aysel TEKEŞİN,

Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey. Telephone: +90 532 5586638, fax: +90 212 5308055, e-mail: atekesin@yahoo.com

Érkezett: 2018. június 23. Elfogadva: 2018. augusztus 28.



tus and anxiety in CTS patients. This can be interpreted as the mental deterioration of individuals with more severe symptoms. On the other hand, additional psychiatric support options should be recommended in cases of moderate findings but anxious symptoms. Electrophysiological findings shouldn't be sufficient to measure the effect of the disease on the person.

**Keywords:** *carpal tunnel syndrome, symptom severity, anxiety*

**C**arpal Tunnel Syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy syndrome, and 1 out of 10 people shows these symptoms for a period in their lives<sup>1</sup>. With the advances of modern life, the morbidity of the CTS is also increasing. Risk factors include age, gender, diabetes, hypothyroidism, obesity, complications of systemic diseases, trauma and occupational factors<sup>2</sup>.

Although provocative tests such as Tinel's sign and Phalen's tests and physical examination are simple and commonly used methods, electrophysiologic examinations are accepted as the gold standard for CTS<sup>3,4</sup>. Clinical staging methods and electrophysiological measurements have been reported to show a good correlation in determining the level of disease<sup>4</sup>.

Clinicians should consider the impact of psychological factors on all aspects of diagnosis and treatment when treating individuals with a specific illness. In addition, the effect of pain and symptom severity on the psychological state should be well understood<sup>5</sup>. Current studies have emphasized how patients with CTS perceive their symptoms, its effects on their functionality, and the relationship between disease severity and psychological factors such as anxiety and depression<sup>5,6</sup>. Psychological conditions such as depression and pain anxiety have been reported to contribute to symptom severity and functional disability in upper extremity neuropathies<sup>5,7</sup>. The aim of this study was to evaluate the relationship between electrophysiological stage, symptom severity, functional status and anxiety level in patients with idiopathic CTS.

## Materials and methods

This study included 130 patients in the 25-79 age group who were classified as clinically and electrophysiologically idiopathic carpal tunnel syndrome in our electromyography (EMG) laboratory.

**Következtetés** – A vizsgálat szignifikáns összefüggést mutatott ki a CTS-betegek tüneti súlyossága, funkcionális státusza és szorongásszintje között. Ezt úgy is értelmezhetjük, hogy romlik a súlyosabb tünetekkel rendelkezők mentális állapota. Másrészt a közepesen súlyos tünetekkel rendelkezők számára is fel kellene ajánlani a pszichés támogatást. Az elektrofiziológiai mérés nem elégséges a betegség hatásainak értékelésére.

**Kulcsszavak:** *carpal tunnel szindróma, tüneti súlyosság, szorongás*

The study was approved by Istanbul Training and Research Hospital's Non Pharmaceutical and Medical Device Research Ethics Committee.

Electrophysiologic data, age, gender, severity of pain, numbness, waking up at night due to pain or numbness, and Tinel's sign and Phalen's test findings were recorded in all patients.

Wrist fracture or any surgical history on the affected hand, problems in shoulder, elbow, wrist, finger (frozen shoulder, epicondylitis, cubital tunnel syndrome, trigger finger), systemic diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, gout, rheumatoid arthritis, acromegaly and thyroid diseases that may affect median nerve, polyneuropathy, cervical radiculopathy, plexopathy, abnormal innervation in the upper extremity or medioulnar anastomosis, patients with the history of previous operation or local steroid injection due to CTS were not included in the study. Besides, patients with psychiatric disease history such as anxiety or depression were also excluded from this study.

## ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION

Electrophysiologic examinations of all patients were performed at 22-24 °C room temperature using a 2-channel Dantec Keypoint Portable model EMG device of Alpine Biomed Company (Natus Medical Incorporated Corporate Headquarters 1501 Industrial Road San Carlos, CA 94070 USA).

In our electrophysiological studies, recommendations of the American Electrodiagnostic Medical Association were taken into consideration<sup>8</sup>. The filter setting was set between 20 Hz and 10 kHz, with 0.2 ms of stimulation period and 1 Hz of stimulation frequency in the motor nerve conduction studies, whereas filter setting was set between 20 Hz to 2 kHz, with 0.2 ms of stimulation period and 1 Hz of stimulation frequency in the sensory nerve conduction studies.

Upper extremity nerve conduction studies were performed using a constant current stimulator and

**Table 1.** Electrophysiological Staging of the Italian CTS Workgroup

STAGE 1	VERY MILD CTS	Only segmental and comparison tests are abnormal
STAGE 2	MILD CTS	Decrease in sensory nerve conduction velocity in the finger - wrist segment
STAGE 3	MODERATE CTS	Decrease in sensory nerve conduction velocity in the finger - wrist segment and median motor latency abnormality
STAGE 4	SEVERE CTS	No sensory nerve action potential received, median motor latency abnormality is present
STAGE 5	VERY SEVERE CTS	No compound muscle action potential and sensory nerve action potential received

surface electrode recording and supramaximal percutaneous stimulation standard techniques. Median and ulnar sensory conduction were measured antidromically by placing recording electrodes on 2<sup>nd</sup> and 5<sup>th</sup> fingers, and a stimulating electrode on the wrist. When necessary, the median-ulnar peak latency record was also taken from the fourth finger. The median motor response was recorded from the abductor pollicis brevis muscle, and the ulnar motor response was recorded from abductor digiti minimi and the distal latency, amplitude and nerve conduction velocities were calculated. In the electrophysiological staging of CTS, the recommendations of the Italian CTS working group were used<sup>9</sup> (Table 1).

#### LEVEL OF PAIN

Visual Analog Scale (VAS) was used to assess pain during rest and activity<sup>10</sup>. The meanings of numbers placed from 0 to 10 on a 10 cm line were explained. It was explained that 0 indicates no pain, 10 indicates an unbearable pain, and 5 points indicates a moderate pain. According to these explanations, they were asked to mark their pain on a 10 cm line.

#### ASSESSMENT OF SYMPTOM SEVERITY AND FUNCTIONAL STATUS

The Boston Carpal Tunnel Scale (BCTS), a subjective questionnaire, was used to assess symptom severity and functional status in patients with CTS<sup>11</sup>. This test consists of an 11-item Symptom Severity Scale (SSS) (such as numbness, tingling, pain) and an 8-item Functional Capacity Scale (FCS) (such as writing, pressing a button). Responses range from 1 point (no symptoms or no difficulty in carrying out activities) to 5 points (the most severe pain or lack of activity). This criterion is highly reproducible, internally compatible, valid and susceptible to changes<sup>11</sup>.

In patients with bilateral CTS, only the hand with higher electrophysiological stage and BCTS score was included in the study.

**Table 2.** Mean Values of VAS, AGE, SSS, FCS, and BAI of the Studied Patients

	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation
AGE	25	79	46.95	10.57
VAS	0	10	4.60	3.20
SSS	1	5	2.48	0.76
FCS	1	4	2.11	0.71
BAI	0	56	17.11	12.02

#### ANXIETY ASSESSMENT

The Beck Anxiety Inventory (BAI) was used to assess anxiety in patients with CTS. BAI is a 21-item scale developed to measure anxiety severity. Each symptom is marked as none, mild, moderate, and severe. Consists of 21 items and the total score ranges between 0 and 63<sup>12</sup>.

#### STATISTICAL EVALUATION

For statistical evaluation of the data, SPSS for Windows 10.0 statistics package program was used. Student's t test, Mann-Whitney U test, Chi-square, Fisher exact test, ANOVA and Kruskal Wallis test were used in the comparisons. Correlation analysis was performed using the Pearson method.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

This prospective study was conducted with 130 patients, of which 25 (19.2%) were male and 105 (80.8%) were female. The average age of patients was  $46.95 \pm 10.57$  years. The mean values of VAS, SSS, FCS and BAI scores of all patients are given in Table 2.

Phalen's test was found to be positive in 95 (73.1%) patients and Tinel's sign test was positive in 97 (74.6%) patients. Of the patients, 95 (73.1%) had pain complaints and 35 (26.9%) had no pain complaints.

**Table 3.** Correlation Between the AGE, STAGE, VAS, SSS and FCS Scores of the Cases

	AGE	STAGE	VAS	SSS	FCS
STAGE	.108				
VAS	.022	.101			
SSS	.018	.322	.759		
FCS	.054	.308	.416	.728	
BAI	-.017	-.029	.319	.441	.435

CTS was detected on only right in 18 patients (13.8%), only on left in 15 patients (11.5%), and 97 patients (74.6%) had bilateral CTS. Of the patients with CTS divided into 5 groups of stages, 51 (39.2%) were Stage 1; 23 (17.7%) were Stage 2; 50 (38.5%) were Stage 3; 5 (3.8%) were Stage 4 and 1 (0.8%) was Stage 5.

It was determined that the SSS and FCS scores increased as the electrophysiological stage increased ( $r=0.32$   $p<0.001$ ) ( $r=0.31$   $p<0.001$ ). There was no significant correlation between electrophysiological stage and VAS and BAI score. There was a positive correlation between VAS values and SSS, FCS and BAI scores ( $r=0.76$   $p<0.001$ ) ( $r=0.42$   $p<0.001$ ) ( $r=0.32$   $p<0.001$ ). There was a positive correlation between symptom severity and functional status ( $r=0.73$   $p<0.001$ ), and there was a significant correlation between both test scores and anxiety scores ( $r=0.44$   $p<0.001$ ) ( $r=0.44$   $p<0.001$ ) (Table 3).

There was no significant relationship between age and electrophysiologic stage, SSS score, FCS score, VAS and BAI scores (Table 3). The VAS, SSS, FCS and BAI scores of the females were significantly higher than those of the males ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). VAS, SSS and FCS scores of the Phalen and Tinel positive patients were significantly higher than the negative ones ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ).

There was no statistically significant difference between the electrophysiological stages in terms of age, VAS and BAI values ( $p>0.05$ ). SSS and FCS values of stage III and above patients were significantly higher than Stage I and II patients ( $p<0.01$ ) (Table 4).

**Table 4.** Comparison of AGE, VAS, SSS, FCS and BAI values according to the stages of the patients

STAGE	I		II		III-IV-V		P
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	
AGE	46.35	10.97	44.30	10.56	48.57	10.12	.234
VAS	4.47	3.06	4.00	3.19	4.96	3.32	.448
SSS	2.24	.65	2.40	.67	2.74	.82	.002
FCS	1.86	.58	2.09	.51	2.33	.82	.002
BAI	17.02	12.32	19.87	14.71	16.05	10.50	.442

SSS and VAS values of patients with bilateral and left-hand-only CTS were significantly higher than those patients with right-hand CTS ( $p<0.01$ ).

## Discussion

In this study, the relationship between electrophysiological stage and BCTS and anxiety levels was evaluated in patients with idiopathic CTS. It was determined that the SSS and FCS scores increased as the electrophysiological stage increased. There was no significant correlation between electrophysiological stage and pain and anxiety levels. On the other hand, the increase in pain levels determined by VAS was associated with higher symptom severity, functional disability and anxiety levels. There was a positive correlation between symptom severity and functional status and there was a significant correlation between both test scores and anxiety scores. Finally, SSS and VAS values of patients with bilateral and left-hand-only CTS were significantly higher than those patients with right-hand CTS.

Numerous studies in the literature have drawn attention to the positive correlation between electrophysiological stages and symptom severity and functional status<sup>13,14</sup>. In contrast, in a study conducted by Chan et al., 215 patients with CTS were evaluated and the subjective symptoms were demonstrated to be different from the objective disease severity<sup>15</sup>. BCTS and VAS were used in the evaluation of symptom severity in our study. Although electrophysiological stages were correlated with symptom severity (BCTS) and functional status, there was no correlation with VAS. A possible explanation of the difference between studies in the literature can be clarified as follows. Nerve conduction studies evaluate the speed and amplitude of large myelinated sensory and motor fibers. However, the CTS also affects small myelin-free fibers and they have an important role in the neuropathic pain process<sup>16</sup>.

Like many other diseases causing pain and restlessness, the psychological state of the patient in

the CTS can also contribute to the physical symptoms of the disease<sup>17</sup>. Although electrophysiological findings are very valuable in diagnosis, these findings may be disproportionate to the symptom severity as seen in our study. The question whether psychological factors play a role in increased pain sensitivity and thus the severity of symptoms has been investigated frequently in the literature<sup>13, 17, 18</sup>. In our study, BCTS and VAS scores were found to be related to anxiety level, while no significant correlation was found between electrophysiological stages and anxiety levels. These findings suggest that the symptoms of CTS are largely related to the psychological state of the patient rather than the electrophysiological severity of the disease. *Pogorzelski et al.* found that anxiety and depression levels have been correlated with symptom severity in their patients<sup>18</sup>, whereas another study had not found a significant correlation between anxiety levels and objective electrophysiology, but symptom severity and anxiety level had been found to be correlated<sup>13</sup>. All these studies do not indicate that psychological findings are the cause of increase in symptom severity or effective in this process, only show its two-way relationship with symptom severity. Besides, previous studies reported that illness behaviour was a stronger predictor of pain severity than objective measures of disease severity with EMG<sup>6, 7</sup>.

Prospective design and assessment of symptom severity using two different scales (BCTS and VAS) were among the strengths of our study. Limitations of our study include the relatively low number of patients, as well as the fact that patients participating in the study were selected from the patients presenting specific symptoms in the hospital. Individuals who were asymptomatic but could have CTS were not selected. Finally, the duration of symptoms and sleep disturbances related to CTS symptoms were not evaluated in this study. Those situations could lead to higher degree of anxiety levels.

In conclusion, our study showed a significant correlation between symptom severity, functional status and anxiety in patients with CTS. This can be interpreted as the mental deterioration in individuals with more severe symptoms. Nerve conduction studies are the most objective diagnostic method of the disease<sup>19</sup>. People can express their symptoms quite variably, they can exaggerate or underestimate their symptoms. For this reason, especially surgical treatment decisions need to be based on objective electrophysiology rather than symptom severity. On the other hand, electrophysiological findings should not be deemed sufficient to measure the impact of the disease on the person. We suggest that additional psychiatric support options should be offered to patients presented with moderate findings, but observed to be anxious.

## REFERENCES

1. *Padua L, Coraci D, Erra C, et al.* Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2016;15:1273-84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30231-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30231-9)
2. *Guan W, Lao J, Gu Y, Zhao X, Rui J, Gao K.* Case-control study on individual risk factors of carpal tunnel syndrome. *Exp Ther Med* 2018;15(3):2761-6. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5817>
3. *Tunç A, Güngen BD.* Karpal Tünel Sendromu Hastalarında Elektrodagnostik Evreleme ile Klinik Evre, Semptom Süresi ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Dicle Med J* 2017;44(2):159-66. <https://doi.org/10.5798/dicletip.319741>
4. *Srikanteswara PK, Cheluwaiah JD, Agadi JB, Nagaraj K.* The relationship between nerve conduction study and clinical grading of carpal tunnel syndrome. *BMJ Open* 2016; 6(9):e012053.
5. *Shin YH, Yoon JO, Kim YK, Kim JK.* Psychological status is associated with symptom severity in patients with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2018;43(5): 484.e1-484.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.10.031>
6. *Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, et al.* Direct and Indirect effects of function in associated variables such as depression and severity on pain intensity in women with carpal tunnel syndrome. *Pain Med* 2015;16:2405-11. <https://doi.org/10.1111/pme.12857>
7. *Nunez F, Vranceanu AM, Ring D.* Determinants of pain in patients with carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3328-32. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1551-x>
8. *Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH.* Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. AAEM Quality Assurance Committee. *Muscle Nerve* 1993;16:1392-414. <https://doi.org/10.1002/mus.880161220>
9. *Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Romanini E, Tonali P.* For the Italian CTS Study Group. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome. A multicenter study. *Neurology* 1999;53:1654-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1654>
10. *Kızılıçık Özkan Z, Ünver S, Başar A.* Evaluating the pain management methods of patients with carpal tunnel syndrome. *Agri* 2016;28(4):177-82.
11. *Sezgin M, Incel NA, Serhan S, Camdeviren H, As I, Erdoğan C.* Assessment of symptom severity and functional status in



- patients with carpal tunnel syndrome: Reliability and functionality of the Turkish version of the Boston questionnaire. *Disabil Rehabil* 2006;28(20):1281-5.  
<https://doi.org/10.1080/09638280600621469>
12. *Ulusoy M, Şahin NH, Erkmén H.* Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998;12:163-72.
  13. *Khan F, Shehna A, Ramesh S, Sandhya KS, Paul R.* Subjective symptoms of carpal tunnel syndrome correlate more with psychological factors than electrophysiological severity. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2017;20(1): 69-72.  
<https://doi.org/10.4103/0972-2327.199909>
  14. *Makanji HS, Zhao M, Mudgal CS, Jupiter JB, Ring D.* Correspondence between clinical presentation and electrophysiological testing for potential carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur* 2013;38:489-95.  
<https://doi.org/10.1177/1753193412461860>
  15. *Chan L, Turner JA, Comstock BA, et al.* The relationship between electrodiagnostic findings and patient symptoms and function in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:19-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.10.013>
  16. *Schmid AB, Bland JD, Bhat MA, et al.* The relationship of nerve fibre pathology to sensory function in entrapment neuropathy. *Brain* 2014;137:3186-99.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awu288>
  17. *Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Cigarán-Méndez M, Ortega-Santiago R, de-la-Llave-Rincón AI, Salom-Moreno J, et al.* Pain is associated to clinical, psychological, physical, and neuro-physiological variables in women with carpal tunnel syndrome. *Clin J Pain* 2016;32:122-9.  
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000241>
  18. *Pogorzelski R, Kułakowska A, Halicka D, Drozdowski W.* Neurological and emotional profile of carpal tunnel syndrome patients. *Przegl Lek* 2011;68(5):269-73.
  19. *Bland JD.* Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression? *Muscle Nerve* 2001; 24:935-40.  
<https://doi.org/10.1002/mus.1091>

# PULMONARY PHYSIOTHERAPY AND AEROBIC EXERCISE PROGRAMS CAN IMPROVE COGNITIVE FUNCTIONS AND FUNCTIONAL ABILITY

Aysel TEKEŞİN<sup>1</sup>, Abdulkadir TUNÇ<sup>2</sup>, Belma Dogan GÜNGEN<sup>3</sup>, Nalan AVCI<sup>4</sup>,  
Muhammed BAKIŞ<sup>5</sup>, Şeyma PERK<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>İstinye University Hospital, Rumeli University, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>5</sup>Clinic of Psychiatry, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0423> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A PULMONALIS FIZIOTERÁPIA ÉS AZ AEROB EDZÉSPROGRAM JAVÍTJA A KOGNITÍV FUNKCIÓT ÉS A FIZIKAI TERHELHETŐSÉGET

Tekeşin A, MD; Tunç A, MD; Güngen BD, MD; Avcı N; Bakış M; Perk S

**Ideggogy Sz 2018;71(11–12):423–430.**

**Objective** – The increasing prevalence of dementia over the previous decades has been accompanied by numerous social and economic problems. The importance of exercise in the prevention of dementia coupled with the impact of aspiration pneumonia on the mortality and morbidity of dementia patients cannot be overstated. This study investigates the effects of pulmonary rehabilitation combined with aerobic stretching exercises on the cognitive function, life quality, effort capacity, and level of depression in patients with mild cognitive impairment (MCI) in the early stages of dementia.

**Methods** – Sixty-nine patients with MCI diagnosis were routinely monitored, and six were excluded because they did not attend the follow-up appointments. The remaining 63 patients undertook pulmonary physiotherapy (PPT) and extremity exercises for six months. The mini-mental state examination (MMSE), six-minute walk test (6MWT), Nottingham health profile (NHP), and Beck depression inventory (BDI) scores were evaluated before and after exercise.

**Results** – PPT plus extremity exercises appeared to significantly improve the MMSE scores and increase the 6MWT ( $p < 0.001$ ) by an average of 25 m. No significant improvement was observed in the BDI and NHP scores.

**Conclusion** – PPT and aerobic exercise positively affected the cognitive ability of MCI patients and improved their walking distance. These results underscore the importance

**Cél** – Az elmúlt néhány évtizedben folyamatosan növekvő demenciaprevalencia számos társadalmi és gazdasági problémával társul. A fizikai aktivitás demenciaprevencióban játszott szerepét, továbbá az aspirációs pneumonia hatását a demenciával küzdő betegek morbiditására és mortalitására lehetetlen túlbecsülni. A vizsgálat célja az aerob nyújtó gyakorlatokkal kombinált pulmonalis rehabilitáció hatásának felmérése a demencia korai stádiumában lévő, enyhe kognitív zavarban szenvedő betegek kognitív működésére, életminőségére, fizikai terhelhetőségére és depressziójuk mértékére.

**Módszerek** – Hatvankilenc, enyhe kognitív zavarban szenvedő beteg esetében végeztük el az állapotfelmérő vizsgálatokat; az eredmények összesítéséből hat beteget zártunk ki, mivel nem jelentek meg az utánkövetésen. A maradék 63 beteg pulmonalis fizioterápiában (PPT) és a végtagokkal kapcsolatos edzésprogramban vett részt hat hónapon keresztül. Az edzésprogram előtt és után felvettük a betegek hatperces járástesztjét (6MWT), Nottingham Egészségprofilját (NHP), a Beck Depressziós Kérdőívet (BDI) és a Mini-Mentál tesztet (MMSE).

**Eredmények** – A PPT és a végtagok edzése szignifikáns mértékben ( $p < 0,001$ ) javította az MMSE-pontszámot és a 6MWT-eredményt (átlagosan 25 m javulás). A BDI- és az NHP-pontszámok változása nem volt szignifikáns.

**Következtetés** – A PPT és az aerob gyakorlatok pozitívan befolyásolták az enyhe kognitív zavarban szenvedő

Correspondent: Dr. Aysel TEKEŞİN,

Clinic of Neurology, Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital; İstanbul, Turkey.

E-mail: [atekesin@yahoo.com](mailto:atekesin@yahoo.com)

Érkezett: 2018. március 1. Elfogadva: 2018. március 29.

of combining medical treatment with physical rehabilitation at the onset of dementia, a disease which exerts a significantly negative impact on the economy.

**Keywords:** dementia, pulmonary rehabilitation, mild cognitive impairment

Mild cognitive impairment (MCI) is defined as a slight but measurable decline in cognitive function that does not significantly affect an individual's daily activities that correspond with a person's age and educational level<sup>1</sup>. The prevalence of MCI ranges from 14%–18%, and is an important predictor of dementia development<sup>1, 2</sup>. Dementia develops in 10%–15% of MCI cases per year compared to 1%–2% in the general population<sup>2</sup>. For this reason, diagnosis of MCI can provide a critical opportunity to prevent or delay both cognitive and functional loss among the elderly. This potential has sparked increased research into the development of pharmacological and non-pharmacological strategies to optimize cognitive functions and improve brain health<sup>3</sup>.

Various studies have found that higher levels of physical activity and cardiorespiratory fitness are associated with less brain atrophy and greater brain volume, decreased risk and slowed progression of cognitive decline<sup>1, 4, 5</sup>. Interestingly, peripheral stimulation such as aerobic exercise (AEx) has been shown to have a significant effect on enhancing cognitive performance and inducing neuroplasticity<sup>6, 7</sup>. AEx refers to exercises that improve the effectiveness of aerobic energy generating systems by increasing cardiorespiratory stability and maximum oxygen uptake<sup>6</sup>. Studies have further reported that aerobic exercise ameliorates cognition in individuals with MCI or with subjective memory complaints<sup>8, 9</sup>. However, it is still not clear whether these positive cognitive effects result from an improved cardiovascular system<sup>10, 11</sup>. *Etnier* et al. reported that other physiological variables, particularly the respiratory system, could explain the relationship between the AEx and cognitive functions<sup>10</sup>. Physical exercises improve the respiratory system by providing higher blood oxygen saturation and, thus, better cerebral function. Better results in pulmonary function tests have also been associated with higher cognitive performance<sup>12</sup>. These findings suggest that structural changes incurred by a sedentary lifestyle or other respiratory pathologies may be among the causes of cognitive impairment seen in the aging process<sup>13</sup>.

betegek kognitív képességeit és javították járástesztiüket. Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy már a dementia kezdeti stádiumában fontos a gyógyszeres kezelés és a fizikai rehabilitáció együttes alkalmazása, ami által sikerülhet a kifejezett betegség jelentette gazdasági terhet is csökkenteni.

**Kulcsszavak:** dementia, pulmonalis rehabilitáció, enyhe kognitív zavar

In the geriatric population, late-life depression with characteristic deficits in processing speed, attention, executive functions and memory impairment is common<sup>14</sup>. It can be a risk factor or a prodrome for dementia, therefore a recent MCI study showed that patients with MCI and coexisting depression at baseline had a higher risk of progression to dementia compared with persons with MCI and no depression<sup>15</sup>.

The objective of this study was to determine the efficacy of pulmonary physiotherapy (PPT) and aerobic exercise intervention. Because the physiological factors describing the connection between cognition and physical exercise were not clear, we hypothesized that cognitive and functional abilities, quality of life (QOL), and depression would benefit from PPT combined with AEx in individuals with MCI.

## Methods

This prospective study enrolled 69 participants who were evaluated at the neurology clinic of Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital between January 2016 and January 2017 and diagnosed with MCI using the Petersen criteria<sup>16</sup>.

Our study was approved by the ethics committee of Health Sciences University, İstanbul Training and Research Hospital, and each patient provided a signed, informed consent. Inclusion criteria were as follows: Individuals who were between 60 and 90 years old, had at least a primary school education, no diagnosis of dementia, lived a sedentary life in the last six months (less than 30 minutes of regular physical activity <3 times per week, confirmed by peak oxygen consumption during a graded treadmill test), and consistent participation in the intervention programs. Individuals who used tobacco, abused alcohol and other substances, had significant cerebrovascular or cardiac disease, musculoskeletal impairment, diagnosis of depression or anxiety, or any other condition with a significant psychiatric, neuro-

logical, or metabolic sequel were excluded. Eight patients were refused to participate in our study.

Each participant drew a card from a box and were randomly assigned to either the AEx plus PPT (Group 1) or AEx-only group (Group 2). Thirty-nine patients participated in Group 1, and thirty patients participated in Group 2. Six subjects from the aerobic exercise group dropped out prior to the 6-month evaluation.

At enrollment, both groups were comparable with respect to age, gender, education level, and general cognitive status. The evaluation comprised cognitive tests, questionnaires, oxygen saturation levels in arterial blood (SpO<sub>2</sub>), and physical examinations.

All participants underwent whole-brain magnetic resonance imaging (MRI) using the same 1.5 Tesla MRI scanner (Siemens Verio). MRIs included two-dimensional, multi-slice turbo spin echo T1-weighted, T2-weighted, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and gradient-echo sequences in the axial plane, and a T1-weighted sequence oriented in the sagittal plane. All MRI scans were reviewed and scored by the same neuroradiologist who was blinded to the clinical details. For grading global cortical atrophy (GCA), we used the Pasquier et al. visual scale<sup>17</sup>. In brief, mild GCA was defined as the visualization of the peripheral sulcal opening. Widening along the length of the sulci was defined as moderate GCA, and severe GCA was considered to be present when there was gyral thinning.

#### INTERVENTIONS

Both groups took part in a supervised AEx walking program, three times a week for 40-50 minutes each session for six months. A cardiac monitor was used for assessing the exercise intensity with a range limit of 60-80% of the heart rate reserve (moderate intensity). Group 1 performed an additional exercise program that focused on the respiratory system. The group began with stretching exercises for the trunk, neck, and upper extremity muscles, followed by a sequence of pursed-lip breathing exercises. Participants were instructed to inhale slowly through the nose, then purse their lips as if whistling. They were then asked to exhale slowly through pursed lips for about twice as long as they breathed in<sup>18</sup>.

When the patients felt fatigue or dizziness, they rested and then resumed exercising. The participants' maximal effort and heart rate was monitored to regulate exercise intensity. The patients' physician regularly recorded their performance during the sessions.

The following assessments were conducted at baseline and post-six months. Each participant in this study was assessed with the MMSE, NHP, BDI, and 6MWT.

#### *Cognitive assessment*

The mini-mental status examination (MMSE)<sup>19</sup> was used to evaluate the cognitive function of patients. The MMSE is a 30-point questionnaire commonly used to measure cognitive impairment (CI) for clinical assessments and research studies. This scale comprises 12 chapters wherein attention, spatial and temporal orientation, registration, repetition, calculation, language, and visual construction are evaluated. Each correct answer rated with 1 point; scores <24 indicate mild CI<sup>19</sup>.

#### *Depression assessment*

A researcher conducted blind neuropsychological tests. Depression symptoms were evaluated using the Beck depression inventory (BDI) scores. The BDI is a 21-question multiple-choice self-report rating inventory with a total summed score range of 0-63 points. The cut-off value for depression is  $\geq 10$  points<sup>20</sup>.

#### *Quality of life assessment*

The Nottingham Health Profile (NHP) was used for evaluating QOL. The NHP is a reliable status indicator of subjective emotional, social, and physical health<sup>21</sup>. It is widely used in epidemiological and clinical research and is a culture-free instrument<sup>22</sup>. The NHP consists of six domains totaling 38 specific items: pain (8 items), physical mobility (8 items), sleep (5 items), social isolation (5 items), energy (3 items), and emotional reactions (9 items). The individuals answered "yes" or "no" to each item based on their actual situations; a "yes" received related weight scores, and a "no" was not scored. Each domain was scored from 0 to 100, independently. Lower scores indicated a high health function in a particular domain. The QOL of individuals was calculated by gathering the scores in the six domains<sup>21</sup>.

#### *Functional assessment*

Each patient in our study performed a 6-minute walk test (6MWT) test. It is a simple, practical test that does not require exercise equipment or advanced training for technicians<sup>23</sup>. The distance that a patient can walk quickly within 6 minutes on a hard



and flat surface is measured. During the exercise, global responses of all systems involved, including cardiovascular and pulmonary, systemic and peripheral circulation, muscle metabolism, blood, and neuromuscular units can be evaluated. The self-paced 6MWT evaluates the submaximal level of functional capacity. During the test, individuals choose their own exercise intensity. They are allowed to rest, and most patients do not achieve maximal exercise capacity. However, because daily living activities can be fulfilled with submaximal effort than most people can describe, 6MWT may better demonstrate daily levels of physical activity<sup>23</sup>. The longest distance was accepted as the test result.

### Statistical analysis

The SPSS Statistics 21 was used for statistical analyses. Descriptive statistics were used to get a clear picture of dependent and independent variables. Paired t-test was used to compare baseline and post exercise scores of each group. If the data were normally distributed, the t-test was used in comparison of continuous data of the two groups (Group 1 and group 2), independently; if not, the Mann-Whitney U test was used. Chi square test was used compare two categorical variables. A p-value of <0.05 was accepted as significant.

## Results

Demographic characteristics, cognitive status, education levels, cortical atrophy level, as well as NHP, BDI, and 6MWT scores of both groups are shown

in **Table 1**. No significant difference was detected between the groups in terms of age, sex, and formal education levels ( $p = 0.306$ ,  $p = 0.809$ , and  $p = 0.561$ , respectively). The mean age was  $73.2 \pm 6.6$  years for Group 1 and  $75.2 \pm 7.8$  years for Group 2.

When the effect of the PPT program after six months was examined in Group 1, significant differences were found in the MMSE and 6MWT scores ( $p = 0.001$ ). The MMSE and 6MWT scores were  $21.3 \pm 2.8$  and  $252.3 \pm 100.7$  at baseline and  $23.9 \pm 3.2$  and  $277.3 \pm 101.5$  after six months, respectively. There was an average increase of 25 meters in the 6MWT. No significant difference was found in the NHP and BDI scores ( $p = 0.426$ ). In Group 2, no significant difference was found in any of the evaluated data after 6-months in the AEx program ( $p > 0.05$ ) (**Table 2**).

When the baseline and post-six-month SpO<sub>2</sub> levels were evaluated, no significant difference was detected in either group ( $p > 0.05$ ). However, the SpO<sub>2</sub> levels were slightly elevated in the PPT plus AEx group after six months (**Table 3**). SpO<sub>2</sub> levels were  $97 \pm 3.1$  % before and  $98 \pm 3.1$  % after participating in the PPT plus AEx program ( $p = 0.11$ ).

## Discussion

In this study, the efficacy of PPT and AEx on cognition, functional ability, QOL, and depression was investigated. This study provides preliminary evidence that the PPT-AEx combination for six months benefits cognitive and function abilities in MCI patients. Surprisingly, we found no significant differences in the Aex-only group for any of the evaluated data after six months.

**Table 1.** Subject characteristics at enrollment

	Group 1 (n: 39)	Group 2 (n: 24)	p-value*
Age (year)	73.2 ± 6.6	75.2 ± 7.8	0.306
Gender (m/f) n (%)	15 (38.5%)/24 (61.5%)	8 (33.3%)/16 (66.7%)	0.809
MMSE score	21.3 ± 2.8	22.3 ± 0.5	0.286
Nottingham health profile	15.1 ± 6.3	16.5 ± 6.2	0.182
6-minute walk test	252.3 ± 100.7	347.7 ± 47.6	0.001
Beck depression inventory	18 ± 7.5	16.3 ± 11.7	0.125
Cranial magnetic resonance imaging findings (Global cortical atrophy)	Severe: 26 (66.7%) Moderate: 10 (25.6%) Mild: 3 (7%)	Severe: 12 (50%) Moderate: 8 (33.3%) Mild: 4 (16%)	0.667
Education level	Primary school: 12 Secondary school: 7 High school: 13 University: 7	Primary school: 8 Secondary school: 3 High school: 9 University: 4	0.561

MMSE: mini mental status examination

\*p < 0.05

**Table 2.** Evaluation of cognition, depression, quality of life, and walking at baseline and at six months after pulmonary rehabilitation and aerobic exercise in both groups

Group 1 (n: 39)	Baseline scores	Post-aerobic exercise and PPT	Difference	p-value*
MMSE score	21.3 ± 2.8	23.9 ± 3.2	2.6	0.001
NHP score	15.1 ± 6.3	15.9 ± 8.8	0.8	0.426
BDI score	18 ± 7.5	16.9 ± 10.6	-1.1	0.426
6MWT	252.3 ± 100.7	277.3 ± 101.5	25	0.001
Group 2 (n: 24)	Baseline scores	Post-aerobic exercise	Difference	p-value
MMSE score	22.3 ± 0.5	22.6 ± 5.1	0.3	0.308
NHP score	16.5 ± 6.2	16.1 ± 12	-0.4	0.936
BDI score	16.3 ± 11.7	15.5 ± 10.6	-1.2	0.442
6MWT	347.7 ± 47.6	338.6 ± 56.2	-9	0.443

BDI: Beck depression inventory, 6MWT: six minute walk test, MMSE: mini mental status examination, NHP: Nottingham health profile, PPT: pulmonary physiotherapy

\*p < 0.05

Patients with MCI can be diagnosed in the early stages of neurodegeneration and may represent a patient cohort who are able to participate in regular exercise programs<sup>3</sup>. In recent years, a wide range of intervention studies have been conducted in MCI populations suggesting that different exercise modalities can provide cognitive benefits<sup>3, 8, 24</sup>. AEx was the most commonly used regimen in trials that investigated the potential benefits in cognitive function<sup>1, 7</sup>. AEx has proven useful in stimulating hippocampal neuroplasticity and counteracting impaired hippocampal functions primarily caused by Alzheimer's disease<sup>25</sup>.

In our study, the absence of change in cognitive function in the AEx group contradicts other studies that reported better cognitive performance after systematic physical exercises<sup>3, 12, 25</sup>. Our results corroborate studies that found no significant effects among subjects without MCI or cognitive decline after exercise programs<sup>13, 26, 27</sup>. The consequences of conflicting studies are promising, however, and AEx can be a useful choice for remediation of cognitive deterioration. More research is required to understand the linkage between exercise and cognitive function, although it is unclear which exercise

type is more beneficial and at what age it should begin. Other types of intervention and exercise programs may find better results.

The relationship between respiratory exercise programs and cognitive performance in the elderly has not been thoroughly demonstrated in previous studies<sup>13</sup>. In our study, a significant improvement was detected in MMSE scores after six months of the PPT program. Improvement in cognitive performance was not consistent with blood oxygen saturation levels. However, although the change in SpO<sub>2</sub> levels was not statistically significant, a slight improvement was detected in the PPT group at the end of six months. All participants in this study showed levels of SpO<sub>2</sub> > 94%, which were normal values for elderly people<sup>28</sup> and are not considered low enough to evaluate cognitive decline. Previous studies have shown cognitive decline in patients with SpO<sub>2</sub> ≤ 90% and apnea patients with SpO<sub>2</sub> ≤ 81%<sup>29, 30</sup>. More significant cognitive decline may be expected because of hypoxemia in individuals over 60 years of age. Since the role of oxygen levels in the pathogenesis is not fully supported in our study, it could be that cognitive functions might improve for assorted reasons after PPT.

**Table 3.** Comparison of oxygen saturation levels at baseline and after six months in pulmonary rehabilitation and the aerobic exercise program in both groups

SpO <sub>2</sub> levels in AEx Group (%)	Before exercise	After exercise	p-value*
Baseline	96.3 ± 0.8	96.3 ± 0.5	1.0
After 6-months	96.3 ± 0.8	96.3 ± 0.6	0.611
SpO <sub>2</sub> levels in AEx+ PPT Group (%)	Before exercise	After exercise	p-value*
Baseline	96.4 ± 2.4	96.4 ± 3.8	1.0
After 6-months	97 ± 3.1	98 ± 3.1	0.11

AEx: aerobic exercise, PPT: pulmonary physiotherapy, SpO<sub>2</sub>: oxygen saturation level in arterial blood

\*p < 0.05

Performing PPT exercises requires focus and planning, which may be a primary reason for its efficacy in improving cognitive function<sup>13</sup>. Breathing exercises are thought to be a non-pharmacological treatment for sleep disorders, although this was beyond the scope of our study<sup>31</sup>. However, this effect may constitute an indirect mechanism for improving cognitive performance in the elderly. In future studies, the relationship between respiratory exercises and cognition should be further investigated.

Generally, some factors that modulate cognition such as depression, functional ability, and QOL are believed to benefit from respiratory and aerobic exercises<sup>13, 23, 32</sup>.

In this study, six months of AEx had a significant effect on improving functional ability in the PPT group but not in the AEx group. Our measure of functional ability was the 6MWT. We found that the PPT group completed an additional 25 meters, which suggested a significant effect on sustained independence. These results have not adequately supported previous studies showing that AEx improves functional ability<sup>33, 34</sup>. Further studies are needed to understand the extent to which PPT programs are beneficial.

Our study found no significant improvement in depression and QOL in either group. This finding is incongruent with most previous studies<sup>35, 36</sup>, which show that exercises reduce the risk of impaired QOL in patients with dementia and alleviates behavioral and psychological symptoms, especially depression<sup>35, 37</sup>. In another pilot study on cognition, physical activity, and socialization, the intervention group demonstrated marked improvement in apathy, mood, and QOL compared to the control group<sup>36</sup>. However, participants in another study by Pajonk et al. showed no reduction in depressive symptoms<sup>38</sup>. We think that it is necessary to standardize and extend these types of studies in which different exercise types are used.

## Limitations

Our study is limited by its relatively small sample size, which in turn limits its meaningful results. The exercise intervention and the outcome (MCI) were evaluated at a cross-sectional point in time, therefo-

re it is difficult to define causality. Our findings of a relationship between PPT and cognitive decline are suggestive but are still lacking to show cause and effect. On the other hand, the mechanisms of action was not addressed in this study. It can be speculated that PPT was directly protective against cognitive decline. Another limitation is that the present study didn't measure respiratory pressure and the thoracic-abdominal circumference.

Some patients refused the invitation to our study due to lack of motivation and they could have depressive mood together with MCI. That was a potential limitation and probably could explain the lack of effect on depression. Besides, somatic symptoms are common in late-life depression therefore, a more specific battery on somatic symptoms would have been more adequate.

Arguably, the AEx group may not be an adequate control, perhaps a healthy control group would be more appropriate. Using MMSE to evaluate cognitive impairment is another potential limiting. It is thought to be an insufficient and low sensitive test to evaluate cognitive decline<sup>39</sup>. Additional psychometric tools would be much more suitable and more robust. However, further studies with large groups might also support our findings.

## Conclusion

In conclusion, this study demonstrates the benefits of aerobic exercise and PPT on cognitive performance and functional abilities in individuals with MCI. It is possible that pharmacotherapy can provide comprehensive treatment for improved cognitive functions in MCI patients, but non-pharmacological approaches like PPT and AEx are valuable for future studies since they provide many distinct benefits to the patients. Additional research is necessary to determine the association between cognitive performance, specific exercise programs, and additional training.

### CONFLICT OF INTEREST

*The authors declare no conflict of interest.*

### FINANCIAL DISCLOSURE

*The authors declare that this study has received no financial support.*

## REFERENCES

1. Gallucci M, Mazzeo M, Spagnolo P, Aricò M, Bergamelli C, Oddo MG, et al. Mild cognitive impairment, from theory to practical intervention: "Camminando e leggendo... ricordo" (Walking and reading... I remember), an action plan. The Treviso Dementia (TREDem) Registry. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):240-8.
2. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Alexander Kurz, Mohs C, Morris J, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58(12):1985-92. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
3. Devenney KE, Sanders ML, Lawlor B, Olde Rikkert MGM, Schneider S; NeuroExercise Study Group. The effects of an extensive exercise programme on the progression of Mild Cognitive Impairment (MCI): study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Geriatr* 2017;17(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0457-9>
4. Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, Donnelly JE, Thomas GP, Harsha A, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71(3):210-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317094.86209.cb>
5. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2010;75(16):1415-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
6. Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Hum Brain Mapp* 2013a;29(8):2972-85. <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>
7. Smith PJ, Blumenthal JA, Ho man BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med* 2010;72:239-52. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d14633>
8. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010;67(1):71-9. <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.307>
9. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1027-37. <https://doi.org/10.1001/jama.300.9.1027>
10. Etmer JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006;52(1):119-30. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.002>
11. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005381. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub3>
12. Kara B, Pinar L, U ur F, O uz M. Correlations between aerobic capacity, pulmonary and cognitive functioning in the older women. *Int J Sports Med* 2005;26(3):220-4. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820955>
13. Ferreira L, Tanaka K, Santos-Galduróz RF, Galduróz JC. Respiratory training as strategy to prevent cognitive decline in aging: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2015;10:593-603.
14. Steffens DC, Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological Medicine* 2008;32:163-75. <https://doi.org/10.1017/S003329170700102X>
15. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurology* 2013;70:374-82. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.603>
16. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
17. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996;36(5):268-272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
18. Seo KC, Lee HM, Kim HA. The effects of combination of inspiratory diaphragm exercise and expiratory pursed-lip breathing exercise on pulmonary functions of stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2013;25:241-4. <https://doi.org/10.1589/jpts.25.241>
19. Nieuwenhuis-Mark RE. The death knoll for the MMSE: has it outlived its purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:151-7. <https://doi.org/10.1177/0891988710363714>
20. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984;40(6):1365-1367. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198411\)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198411)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D)
21. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: A new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985;35:185-8.
22. Mitchell RA, Imperial E, Zhuo D, Lu Y, Watts G, Kelleher P, et al. A cross-cultural assessment of perceived health problems in the elderly. *Disabil Rehabil* 1992;14(3):133-5. <https://doi.org/10.3109/09638289209165848>
23. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256-70. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.256>
24. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, Sharma D, Liu Ambrose T. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *J Aging Res* 2013;2013:861893. <https://doi.org/10.1155/2013/861893>
25. Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2013;57:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.011>
26. Van Uffelen JG, Chin A, Paw MJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. *Clin J Sport Med* 2008;18(6):486-500. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181845f0b>
27. Hoffman BM, Blumenthal JA, Babyak MA, Smith PJ, Rogers SD, Doraiswamy PM, et al. Exercise fails to improve neurocognition in depressed middle-aged and older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1344-52. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31816b877c>
28. Van de Louw A, Cracco C, Cerf C, Harf A, Duvaldestin P, Lemaire F, Brochard L. Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1606-13. <https://doi.org/10.1007/s001340101064>



29. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90(5):686-90.  
<https://doi.org/10.1378/chest.90.5.686>
30. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):50-6.  
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9708059>
31. Cole RJ. Nonpharmacologic techniques for promoting sleep. *Clin Sports Med* 2005;24(2):343-353.  
<https://doi.org/10.1016/j.csm.2004.12.010>
32. Oertel-Knöchel V, Mehler P, Thiel C, Steinbrecher K, Malchow B, Tesky V. Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:589-604.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9>
33. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(15):2015-22.  
<https://doi.org/10.1001/jama.290.15.2015>
34. Bossers WJ, van der Woude LH, Boersma F, Hortobagyi T, Scherder EJ, van Heuvelen MJ. Comparison of effect of two exercise programs on activities of daily living in individuals with dementia: a 9 week randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(6):1258-66.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.14160>
35. Thuné-Boyle IC, Illiffe S, Cerga-Pashoja A, Lowery D, Warner J. The effect of exercise on behavioral and psychological symptoms of dementia: towards a research agenda. *Int Psychogeriatr* 2012;24(7):1046-57.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610211002365>
36. Maci T, Pira FL, Quattrocchi G, Nuovo SD, Perciavalle V, Zappia M. Physical and cognitive stimulation in Alzheimer disease. The GAIA project: a pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012;27(2):107-13.  
<https://doi.org/10.1177/1533317512440493>
37. Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, Steding J, Meyer S, Rainer Koch, et al. Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One* 2015;10(4):e0121478.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121478>
38. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.193>
39. Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the Montreal cognitive assessment versus the mini mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(6):737-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001>