

CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2018. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében I.: mérési markerek (Hungarian)
Tóth Eszter, Bencsik Krisztina, Vörös Erika, Fricska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Rajda Cecília, Csomor Angéla, Palkó András, Vécsei László, Kincses Zsigmond Tamás

Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében II.: mérési protokollok (Hungarian)
Kincses Zsigmond Tamás, Tóth Eszter, Fricska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Rajda Cecília, Bencsik Krisztina, Vörös Erika, Csomor Angéla, Palkó András, Vécsei László

Nusinersen a spinális izomatropia kezelésében (Hungarian)
Sinkó Gabriella, Kiss Zsuzsanna, Kalman Bernadette

Glioblastoma multiformis beteganyag komplex posztoperatív kemoradioterapiás és adjuváns temozolomidterapiájának hosszú távú nyomon követési eredményei, valamint a posztoperatív MR-vizsgálat jelentősége a túlélésben. Intézeti tapasztalatok (English)

Lukács Gábor, Tóth Zoltán, Sipos Dávid, Csima Melinda, Hadjiev Janaki, Bajzik Gábor, Cselik Zsolt, Semjén Dávid, Repa Imre, Kovács Árpád

A kognitív képességek változásai időskorban (Hungarian)
Juhász Dóra, Németh Dezső

Sziszotip személyiségvonások és a nyelvi kreativitás összefüggéseinek vizsgálata (Hungarian)
Fejes Nikolett Éva, Rózsa Sándor, Must Anita

Újszülöttkori stroke – a tünetek megjelenésétől az utánkövetésig (Hungarian)
Vojcek Eszter, Csecsei Márta, Flach Edina, Rudas Gábor, Gráf Rózsa, Erzsébet Princzkel

Izolált arteria spinalis anterior okklúzió angiográfiás kimutatása: esettanulmány (English)

Vasfiye Burcu Dogan, Batuhan Kara, Hakan Hatem Selcuk, Ayten Ceyhan Dirican, Ayhan Koksak

Ritkán előforduló stroke-etiológia: pitvari myxoma által kiváltott myxomatous aneurysma (English)

Erkan Acar, Zeynep Ozdemir, Hatem Hakan Selcuk, Eda Coban, Aysun Soysal

The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments I (Hungarian)

Eszter Tóth, Krisztina Bencsik, Erika Vörös, Zsanett Fricska-Nagy, Judit Füvesi, Cecília Rajda, Angéla Csomor, András Palkó, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses

The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments II (Hungarian)

Zsigmond Tamás Kincses, Eszter Tóth, Zsanett Fricska-Nagy, Judit Füvesi, Cecília Rajda, Krisztina Bencsik, Erika Vörös, Angéla Csomor, András Palkó, László Vécsei

Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy (Hungarian)

Gabriella Sinkó, Zsuzsanna Kiss, Bernadette Kalman

Long-term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience (English)

Gábor Lukács, Zoltán Tóth, Dávid Sipos, Melinda Csima, Hadjiev Janaki, Gábor Bajzik, Zsolt Cselik, Dávid Semjén, Imre Repa, Árpád Kovács

Changes of cognitive functions in healthy aging (Hungarian)

Dóra Juhász, Dezső Németh

Schizotypal traits and verbal creativity (Hungarian)
Nikolett Éva Fejes, Sándor Rózsa, Anita Must

Perinatal stroke – from symptoms to follow-up (Hungarian)

Eszter Vojcek, Márta Csecsei, Edina Flach, Gábor Rudas, Rózsa Gráf, Erzsébet Princzkel

A case with angiographic demonstration of isolated anterior spinal artery occlusion (English)

Vasfiye Burcu Dogan, Batuhan Kara, Hakan Hatem Selcuk, Ayten Ceyhan Dirican, Ayhan Koksak

A rare aetiology of stroke; myxomatous aneurysm caused by atrial myxoma (English)
Erkan Acar, Zeynep Ozdemir, Hatem Hakan Selcuk, Eda Coban, Aysun Soysal



CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2018. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Vécsei László Szeged

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczy 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
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

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

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében I.: mérési markerek (Hungarian)77
Tóth Eszter, Bencsik Krisztina, Vörös Erika, Friccska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Rajda Cecília, Csomor Angéla, Palkó András, Vécsei László, Kincses Zsigmond Tamás

Az MRI helye a sclerosis multiplex kezelés hatékonyságának megítélésében II.: mérési protokollok (Hungarian)81
Kincses Zsigmond Tamás, Tóth Eszter, Friccska-Nagy Zsanett, Füvesi Judit, Rajda Cecília, Bencsik Krisztina, Vörös Erika, Csomor Angéla, Palkó András, Vécsei László

Nusinersen a spinális izomatropia kezelésében (Hungarian)90
Sinkó Gabriella, Kiss Zsuzsanna, Kalman Bernadette

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Glioblastoma multiformis beteganyag komplex posztoperatív kemoradioterápiás és adjuváns temozolomidterápiájának hosszú távú nyomon követési eredményei, valamint a posztoperatív MR-vizsgálat jelentősége a túlélésben. Intézeti tapasztalatok (English) ..95
Lukács Gábor, Tóth Zoltán, Sipos Dávid, Csima Melinda, Hadjiev Janaki, Bajzik Gábor, Cselik Zsolt, Semjén Dávid, Repa Imre, Kovács Árpád

A kognitív képességek változásai időskorban (Hungarian)105
Juhász Dóra, Németh Dezső

Szkitotip személyiségvonások és a nyelvi kreativitás összefüggéseinek vizsgálata (Hungarian)113
Fejes Nikolett Éva, Rózsa Sándor, Must Anita

Újszülöttkori stroke – a tünetek megjelenésétől az utánkövetésig (Hungarian)127
Vojcek Eszter, Csécei Márta, Flach Edina, Rudas Gábor, Gráf Rózsa, Princzel Erzsébet

ESETISMERTETÉSEK

Izolált arteria spinalis anterior okklúzió angiográfiás kimutatása: esettanulmány (English)137
Vasfiye Burcu Dogan, Batuhan Kara, Hakan Hatem Selcuk, Ayten Ceyhan Dirican, Ayhan Koksall

Ritkán előforduló stroke-etiológia: pitvari myxoma által kiváltott myxomatous aneurysma (English)141
Erkan Acar, Zeynep Ozdemir, Hatem Hakan Selcuk, Eda Coban, Aysun Soysal

REVIEW ARTICLES

The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments I (Hungarian)77
Eszter Tóth, Krisztina Bencsik, Erika Vörös, Zsanett Friccska-Nagy, Judit Füvesi, Cecília Rajda, Angéla Csomor, András Palkó, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses

The role of MRI in measuring the effectivity of disease modifying treatments II (Hungarian)81
Zsigmond Tamás Kincses, Eszter Tóth, Zsanett Friccska-Nagy, Judit Füvesi, Cecília Rajda, Krisztina Bencsik, Erika Vörös, Angéla Csomor, András Palkó, László Vécsei

Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy (Hungarian)90
Gabriella Sinkó, Zsuzsanna Kiss, Bernadette Kalman

ORIGINAL ARTICLES

Long-term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience (English)95
Gábor Lukács, Zoltán Tóth, Dávid Sipos, Melinda Csima, Hadjiev Janaki, Gábor Bajzik, Zsolt Cselik, Dávid Semjén, Imre Repa, Árpád Kovács

Changes of cognitive functions in healthy aging (Hungarian)105
Dóra Juhász, Dezső Németh

Schizotypal traits and verbal creativity (Hungarian)113
Nikolett Éva Fejes, Sándor Rózsa, Anita Must

Perinatal stroke – from symptoms to follow-up (Hungarian)127
Eszter Vojcek, Márta Csécei, Edina Flach, Gábor Rudas, Rózsa Gráf, Erzsébet Princzel

CASE REPORTS

A case with angiographic demonstration of isolated anterior spinal artery occlusion (English)137
Vasfiye Burcu Dogan, Batuhan Kara, Hakan Hatem Selcuk, Ayten Ceyhan Dirican, Ayhan Koksall

A rare aetiology of stroke; myxomatous aneurysm caused by atrial myxoma (English)141
Erkan Acar, Zeynep Ozdemir, Hatem Hakan Selcuk, Eda Coban, Aysun Soysal



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Roche Magyarország Kft. (76. oldal), Biogen Hungary Kft. (89. oldal és 4. borítóoldal), Goodwill Pharma Kft. (104. oldal), Oriold és Társai Kiadó Kft. (125. oldal), Sanofi-Aventis Magyarország Zrt. (126. oldal), Magyar Nemzeti Galéria (2. borítóoldal és 3. 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

AZ MRI HELYE A SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSÉBEN I.: MÉRÉSI MARKEREK

TÓTH Eszter¹, BENCSIK Krisztina¹, VÖRÖS Erika², FRICSKA-NAGY Zsanett¹, FÜVESI Judit¹, RAJDA Cecília¹, CSOMOR Angéla², PALKÓ András², VÉCSEI László^{1,3}, KINCSES Zsigmond Tamás^{1,2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Radiológiai Klinika, Szeged

³MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0077> | www.elitmed.hu

THE ROLE OF MRI IN MEASURING THE EFFECTIVITY OF DISEASE MODIFYING TREATMENTS I

Tóth E, MD; Bencsik K, MD, PhD; Vörös E, MD, PhD; Fricska-Nagy Zs, MD, PhD; Füvesi J, MD, PhD; Rajda C, MD, PhD; Csomor A, MD; Palkó A, MD, PhD; Vécsei L, MD, PhD; Kincses ZT, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2018;71(3-4):77-80.

Az MRI szerepe a sclerosis multiplex diagnosztikájában kiemelt jelentőségű. Az újabb és újabb kezelési lehetőségek a terápia hatékonyságának monitorizálását is szükségessé teszik. A klinikai tünetek (relapsusok és az állapot progressziója) mellett a különböző MR-paraméterek is szerepet kapnak a betegségaktivitás mérésében. Ebben a közleményben a nemzetközi ajánlások alapján összefoglaljuk azokat az MR-markereket, melyek előre tudják jelezni a hosszú távú rokkantságot.

MRI has a significant role in the diagnosis of multiple sclerosis. The newer and newer treatment options of the disease make it necessary to monitor the effectiveness of the therapy. Besides the clinical signs (clinical relapses and progression), the different MRI parameters can also reflect the disease activity. In our current article we summarize those MRI markers, which best predict the long-term disability, based on the international standards.

Kulcsszavak: MRI, sclerosis multiplex, biomarker, irányelv

Keywords: MRI, multiple sclerosis, biomarker, guideline

Levelező szerző (correspondent): Dr. KINCSES Zsigmond Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Centrum, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (06-62) 545-351, 545-348, fax: (06-62) 545-597, e-mail: kincses.zsigmond.tamas@med.u-szeged.hu
<http://www.nepsy.szote.u-szeged.hu/~kincsesz>

Érkezett: 2017. július 20.

Elfogadva: 2017. október 24.

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) az 1983-ban publikált Poser-irányelvek¹ óta a sclerosis multiplex (SM) diagnosztikájának egyik központi eleme. A betegség térbeli és időbeli disszeminációjának MR-kritériumait több soron következő irányelv és annak módosítása jelölte ki az évek alatt²⁻⁴. Legutóbb 2017-ben jelent meg a módosított McDonald-kritériumrendszer⁵ (1. táblázat).

Bár a terápia hatékonyságának megítélésében és a potenciális mellékhatások/szövődmények monitorizálásában az MR-markerek a klinikai vizsgálatokban már régóta fontos szerepet kapnak, a klini-

kai gyakorlatban csak az elmúlt években kezdtek megjelenni. Elismert panelek és szervezetek iránymutatásai a témában csak a közelmúltban jelentek meg.

A terápia hatékonyságát mérő markerek

ROKKANTSÁGI SKÁLA

SM-ben a terápiás cél a hosszú távú rokkantság kialakulásának megakadályozása, illetve lassítása.

1. táblázat. 2017-es módosított McDonald-kritériumok

Térbeli disszemináció

Laesio legalább két területen az alábbi négyből***:

Legalább egy periventricularis laesio

Legalább egy infratentoriális laesio

Legalább egy spinalis laesio

Legalább egy juxtacorticalis laesio

Időbeli disszemináció

Egy új T2- vagy Gd-halmozó laesio megjelenése a tetszőleges időpontban elkészített kontroll-MRI-n.

Szimultán megjelenése halmozó és nem halmozó laesióknak tetszőleges időpontban***.

*Szimptomatikus laesiók az agytörzs, a gerincvelő vagy az opticus területén nincsenek kizárva.

**Juxtacorticalis: A cortex alatti fehérállományt, vagy a cortexet érintő laesio.

***Nem kell, hogy aszimptomatikus legyen.

A klinikai vizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban a leggyakrabban használt skála a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skála (Expanded Disability Status Scale, EDSS). A probléma azonban az, hogy a rokkantság előrehaladása érdemben csak hosszú távon, 6–12 hónap vagy annál jóval hosszabb időtávlatban értékelhető jól. További probléma az EDSS-sel, hogy nem lineáris, főleg az alacsony pontok esetén elég szubjektív és rossz a megismételhetősége^{6, 7}.

RELAPSZUSRÁTA

A betegség biológiai aktivitásának másik klinikai jele, melyet a klinikai vizsgálatokban és a gyakorlatban is használunk, a relapszusráta. Ez a mérték nem csak a viszonylag nagy objektivitása miatt elfogadott, de általában a relapszusok száma elég nagy ahhoz, hogy klinikai vizsgálatokban (és a klinikai gyakorlatban is) a statisztikai ereje elég robusztus legyen. A relapszusok gyakoriságával viszont az a gond, hogy a hosszú távú rokkantság kialakulásával való kapcsolata meglehetősen kérdéses^{8, 9}.

LAESIÓK

Fokális laesiók

A fokális laesiók, melyek a legszembeötlőbb elváltozások SM-ben, az MRI-n megfelelnek a szövettani vizsgálatokkal azonosítható demyelinisációs laesióknak¹⁰. A T2-súlyozott felvételeken látható hiperintenzív laesiókban a gyulladás, oedema, demyelinisatio, degeneratív elváltozások, illetve regeneratív remyelinisációs folyamatok

időben dinamikus változásai figyelhetők meg¹¹. Ennek megfelelően a laesio mérete és intenzitása időben változik, de általában permanens fokális intenzitásemelkedés figyelhető meg, mely a T2-laesiókat a betegség aktivitásának követésére kiválóan alkalmassá teszi. Bár a betegség aktivitását kiválóan méri, ez a mérték mégsem tökéletes, mert a T2-laesio-össztérfogat, illetve -lokalizáció csupán gyenge korrelációt mutat a betegek klinikai tüneteivel, a rokkantság fokával (klinikoradiológiai paradoxon)^{12, 13}.

Kontraszthalmozó laesiók

A fokális laesiók egy másik fajtája halmozza a kontrasztanyagot. A halmozás akkor jön létre, ha a sérült vér-agy gáton keresztül a paramagnetikus kontrasztanyag kilép az érpályából. Szövettani vizsgálatok is kimutatták, hogy kontrasztanyag-halmozás látható a korai demyelinisációs laesiókban¹⁰. A kontrasztot halmozó laesiók száma jól jelzi a betegség várható aktivitását relapszusszám tekintetében, de az EDSS-progresszióval csak igen gyenge összefüggést mutat¹⁴. A másik probléma, hogy egy laesio átlagosan 2-3 hétig halmoz¹⁵, így viszonylag kicsi az esélye, hogy tünetmentes betegben éppen a halmozás időpontjában történjen az MR-mérés.

Black-hole

A halmozó laesiók jelentős részében megjelenik a T1-súlyozott felvételeken a hipointenzitás, de a laesiók egy részében ez irreverzibilis változásként marad meg („black-hole”)¹⁶. Szövettani vizsgálatok megmutatták, hogy a súlyos demyelinisatio mellett ezekben a laesiókban axonvesztés is megjelenik¹⁷. A perzisztens T1-hipointenz laesiók korrelációja a klinikai állapottal bizonytalan, a témában több ellentmondó közlemény jelent meg (átekintő közleményért lásd: ¹⁸).

Corticalis laesiók

A szürkeállományban hasonló, de sok tekintetben eltérő patológiai folyamatok zajlanak le, mint a fehérállományban. A demyelinisatio talán még kifejezettebb, mint a fehérállományban¹⁹ és a szövettani vizsgálatokon megjelenő laesiók több csoportba oszthatók elhelyezkedésüknek és feltételezhető kialakulási mechanizmusuknak megfelelően²⁰. Modern MR-szekvenciákkal, mint a „double inversion recovery”, ezek a corticalis laesiók azonosíthatók, bár a szövettanilag meghatározható laesiók csak kis része láttatható MRI-vel és az értékelők közötti variabilitás is igen nagy a jelenlegi módsze-

rekkel^{21, 22}. Feltételezhetően az ultramagas térerő a corticalis laesiók biztosabb azonosítását teszi lehetővé²¹, és az így azonosított laesiók a rokkantság fokával is jól korrelálnak.

ATRÓFIA

Az MR-felvételeken nem csak a laesiók azonosíthatók, de az is jól látható, hogy a betegeknek jelentős atrófiája alakul ki. A modern analízisek segítségével ez az atrófia már viszonylag rövid távon is nagy biztonsággal mérhető^{23, 24}. Az utóbbi évek vizsgálati eredményeként meg lehet határozni egyéves atrófiahányad-küszöbértéket is, mely nagy specificitással elkülöníti a betegeket az egészségesektől²⁵. A *Kappos* és munkatársai közleményében²⁶ a szerzők a javarészt interferonkezelésben részesülő betegek és az egészségesek csoportját 0,4%-os éves atrófiaráttával tudták 80%-os specificitással elkülöníteni. Az így meghatározott küszöbértéket építették be a betegségaktivitás-mentesség koncepciójába is (No Evidence of Disease Activity – 4, NEDA-4)²⁶. Fontos, hogy az így meghatározott atrófia mértéke keresztmetszeti és longitudinális vizsgálatokban is jól korrelál a rokkantság fokával^{27–29}. A módszer klinikai gyakorlatban való elterjedését jelenleg hátráltatja, hogy mind az MR-paramétereket, mind a beteg élettani paramétereit tekintve standardizált mérésekre van szükség, valamint hogy a kiértékelés nagy számítás-igényű infrastruktúrát és tapasztalt neuroimaging szakembereket kíván.

GERINCVELŐ

Az atrófia nem csak az agyban, hanem a gerincvelőben is meghatározható. Ezenkívül az elmúlt évek

vizsgálatai megmutatták, hogy a koponya-MRI-n látható felső cervicalis gerincvelő átmérője megbízhatóan mérhető^{30, 31}. Több tanulmány is alátámasztotta, hogy a gerincvelői atrófia és a rokkantság foka között erős összefüggés van^{31–33} és a hosszú távú rokkantság kialakulásában a gerincvelői atrófia jobb prediktív értékű, mint az agyi T2-laesiók vagy az agyi atrófia³⁴. A terápia hatékonyságának méréséről még nem áll rendelkezésünkre adat a gerincvelői atrófiát illetően^{35, 36}.

Konklúzió

Az MR-vizsgálatoknak nem csak az SM diagnózisának felállításában van kiemelkedő szerepe, de a betegség utánkövetésében és a terápia hatékonyságának megítélésében is kiemelt helye van. Összefoglalónkban számos olyan MR-markert soroltunk fel, melyek mind a hosszú távú rokkantsági fok kialakulása, mind a betegségaktivitás tekintetében prediktív markerként használhatóak. Esedékes tehát, hogy a nemzetközi irányelveket áttekintve kidolgozzunk egy, a hazai körülmények között megvalósítható MR-vizsgálati protokollt.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánkat a Szegedi Tudományegyetem és a Magyar Tudományos Akadémia Idegtudományi Kutatócsoportja, a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-II/20.), az EFOP (3.6.1-16-2016-00008) és Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

1. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
3. Poser CM. Revisions to the 2001 McDonald diagnostic criteria. *Ann Neurol* 2006;59:727-8. doi:10.1002/ana.20826. <https://doi.org/10.1002/ana.20826>
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol* 2018; 17:162-73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
6. Francis DA, Bain P, Swan AV, Hughes RA. An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991;48:299-301. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150067020>
7. Amato MP, Fratiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:746-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310052017>
8. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>
9. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis

- sis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci* 1999;168:96-106.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00143-4)
10. Hart BA, Bauer J, Muller HJ, Melchers B, Nicolay K, Brok H, et al. Histopathological characterization of magnetic resonance imaging-detectable brain white matter lesions in a primate model of multiple sclerosis: a correlative study in the experimental autoimmune encephalomyelitis model in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Am J Pathol* 1998;153:649-63.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65606-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65606-4)
 11. Meier DS, Guttman CR. MRI time series modeling of MS lesion development. *Neuroimage* 2006;32:531-7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.181>
 12. Kincses ZT, Ropele S, Jenkinson M, Khalil M, Petrovic K, Loitfelder M, et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:681-9.
<https://doi.org/10.1177/1352458510391342>
 13. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5:283-6. <https://doi.org/10.1177/135245859900500415>
 14. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353:964-9.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03053-0)
 15. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003;60:640-6.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046587.83503.1E>
 16. van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA, Scheltens P, Lycklama a Nijeholt GJ, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675-83.
 17. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-8.
<https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1282>
 18. Sahaian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010;122:1-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01221.x>
 19. Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009;80:182-7.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.148767>
 20. Lassmann H. The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:563-76. ix.
<https://doi.org/10.1016/j.nic.2008.06.005>
 21. Geurts JJ, Rosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011;76:418-24.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820a0cc4>
 22. Seewann A, Kooi EJ, Rosendaal SD, Pouwels PJ, Wattjes MP, van der Valk P, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012; 78:302-8. [pii]
<https://doi.org/10.1212/10.1212/WNL.0b013e31824528a0>
 23. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002;17:479-89.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>
 24. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007;17 (Suppl 1):10S-15S.
<https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00130.x>
 25. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:93-9.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309903>
 26. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:1297-305.
<https://doi.org/10.1177/1352458515616701>
 27. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:1412-20.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000036271.49066.06>
 28. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003;60:1157-62.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055926.69643.03>
 29. Kincses ZT, Toth E, Banko N, Vereb D, Szabo N, Csete G, et al. Grey matter atrophy in patients suffering from multiple sclerosis. *Ideggyogy Sz* 2014;67:293-300.
 30. Liu Y, Lukas C, Steenwijk MD, Daams M, Versteeg A, Duan Y, Li, K, et al. Multicenter Validation of Mean Upper Cervical Cord Area Measurements from Head 3D T1-Weighted MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:749-54.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A4635>
 31. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:410-8.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308021>
 32. Bonati U, Fisniku LK, Altmann DR, Yiannakas MC, Furby J, Thompson AJ, et al. Cervical cord and brain grey matter atrophy independently associate with long-term MS disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:471-2.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205021>
 33. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, Tofts PS, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996;119(Pt 3):701-8.
<https://doi.org/10.1093/brain/119.3.701>
 34. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, Swanton JK, Miszkiel KA, Wheeler-Kingshott CG, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2016. <https://doi.org/10.1177/1352458516663034>
 35. Singhal T, Tauhid S, Hurwitz S, Neema M, Bakshi R. The Effect of glatiramer acetate on spinal cord volume in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2016. <https://doi.org/10.1111/jon.12378>
 36. Dupuy SL, Khalid F, Healy BC, Bakshi S, Neema M, Tauhid S, et al. The effect of intramuscular interferon beta-1a on spinal cord volume in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Med Imaging* 2016;16:56.
<https://doi.org/10.1186/s12880-016-0158-4>

AZ MRI HELYE A SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSÉBEN II.: MÉRÉSI PROTOKOLLOK

KINCSES Zsigmond Tamás^{1,2}, TÓTH Eszter¹, FRICSKA-NAGY Zsanett¹, FÜVESI Judit¹, RAJDA Cecília¹, BENCSIK Krisztina¹, VÖRÖS Erika², CSOMOR Angéla², PALKÓ András², VÉCSEI László^{1,3}

¹Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Radiológiai Klinika, Szeged

³MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0081> | www.elitmed.hu

THE ROLE OF MRI IN MEASURING THE EFFECTIVITY OF DISEASE MODIFYING TREATMENTS II

Kincses ZT, MD, PhD; Tóth E, MD; Fricška-Nagy Zs, MD, PhD; Füvesi J, MD, PhD; Rajda C, MD, PhD; Bencsik K, MD, PhD; Vörös E, MD, PhD; Csomor A, MD; Palkó A, MD, PhD; Vécsei L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2018;71(3-4):81-88.

A sclerosis multiplex diagnosztikájában egyre kiemeltebb szerepet kapnak a paraklinikai, elsősorban az MR-vizsgálatok. Azonban az MR-markereknek ezen túl kiemelt szerepük van még a betegség lefolyása, a betegségaktivitás monitorizálásában, valamint az esetleges terápiaváltás megtervezésében is. Ebben az ajánlásban a sclerosis multiplex kezelése hatékonyságának monitorizálására teszünk javaslatot a korábban publikált nemzetközi irányelveknek megfelelően.

The paraclinical examinations, principally the MRI have an increasing significance in the diagnosis of multiple sclerosis. However, MRI markers also have a prominent role in monitoring of the disease-course and activity, and also in the planning of possible therapeutic changes. In accordance with previously published international guidelines, in this article we propose a protocol for the monitoring the treatment efficacy in multiple sclerosis. This could be the basis of a consensus based guideline to be implemented in Hungary.

Kulcsszavak: MRI, sclerosis multiplex, biomarker, irányelv

Keywords: MRI, multiple sclerosis, biomarker, guideline

Levelező szerző (correspondent): Dr. KINCSES Zsigmond Tamás, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Centrum, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Telefon: (06-62) 545-351, 545-348, fax: (06-62) 545-597, e-mail: kincses.zsigmond.tamas@med.u-szeged.hu
<http://www.nepsy.szote.u-szeged.hu/~kincsesz>

Érkezett: 2017. július 20.

Elfogadva: 2017. október 24.

A sclerosis multiplex (SM) a központi idegrendszer degeneratív betegsége, melynek diagnosztizálása a betegek klinikai tüneteinek túl mind jobban támaszkodik a mágneses rezonancia képalkotásra (MRI). A betegség diagnosztikáján kívül az MR-markereknek központi szerepe van a betegség lefolyása, a betegségaktivitás monitorizálásában, valamint az esetleges terápiaváltás megtervezésében.

Az előző részben összefoglaltuk a témában a közelmúltban megjelent nemzetközi irodalmat.

Ebben a tanulmányban ezen irányelveket alapul véve javaslatot teszünk a hazai körülmények között megvalósítható mérési protokollra.

A betegség lefolyás MR-monitorizálása

Jó néhány irányelv tett próbálkozást arra, hogy javaslatot adjon az MRI használatára a betegség aktivitásának utánkövetésében^{1,2}. Abban egyetértés

1. táblázat. Az MR-vizsgálatok gyakorisága

Mikor készüljön MRI-vizsgálat
 Hat hónappal a betegségmódosító kezelés elindítása után (baseline)
 A kezelés indítását követően egy évvel
 A kezelés első 2-3 évében évente
 Három évvel a kezelés kezdete után, stabil klinikum esetén két évente
 Relapszus esetén (a szteroidkezelés előtt)
 Betegséghez nem köthető tünetek megjelenésekor

2. táblázat. Standardizált MR-protokoll sclerosis multiplex terápia utánkövetésére

Térerő	≥1,5 T			
Mérési sík	subcallosalis sík (az axiális felvételek esetén)			
Lefedtség	teljes agy			
Szeletvastagság	<3 mm a 2D szekvenciákra és <1 mm a 3D szekvenciákra			
Alapfelvételek	3D T1	inversion recovery FLASH	axiális	1×1×1 mm
	2D T1	spin echo	axiális	1×1×3 mm
	0,1 mmol/kg gadolinium 30 s alatt (makrociklusos)*			
Opcionális	3D FLAIR		sagittalis	1×1×1 mm
	2D PD/T2	fast/turbo spin-echo	axiális	1×1×3 mm
	3D T1 C+*	FLASH non-inversion recovery	axiális	1×1×1 mm
	DWI	diffúziósúlyozott felvételek	axiális	<5 mm
	orbita	STIR/zsírelnyomott T2 és posztkontrasztos T1	coronalis	<2 mm
	DIR	2D vagy 3D	axiális	1×1×1 mm

*Stabil klinikum esetén utánkövetés esetén elhagyható

mutatkozik, hogy MR-vizsgálatnak kell készülnie minden alkalommal, amikor váratlan, a betegséghez köthető új tünetek jelennek meg, vagy amikor a betegséghez nem köthető tünetek megjelenését észleljük (például: mellékhatás, vascularis központi idegrendszeri betegség, neoplasma gyanúja). A tünetmentes (vagy mellékhatás tekintetében alacsony rizikójú) beteg utánkövetése esetén a kérdés kevésbé egyértelmű és nehéz pontos, evidenciákon alapuló iránymutatást adni.

AZ MR-VIZSGÁLATOK GYAKORISÁGA

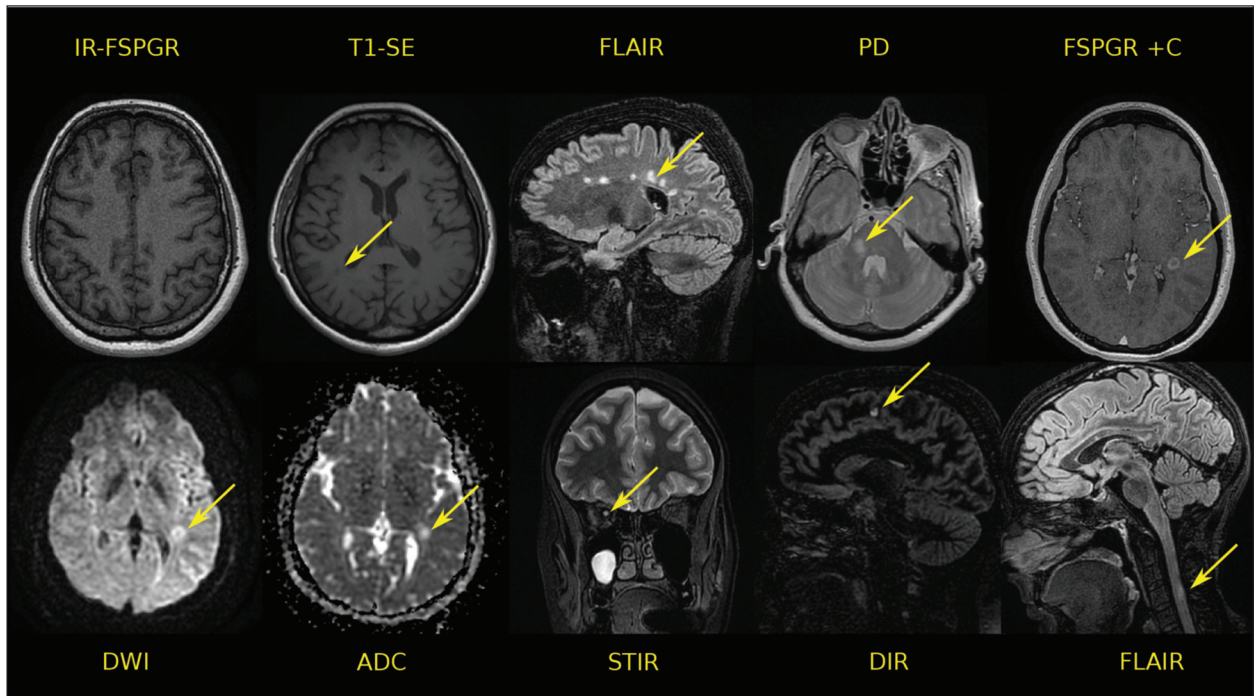
A betegségmódosító kezelés hatékonyságát csak a teljes hatás kialakulása után érdemes vizsgálni. Ennek megfelelően a közelmúltban megjelent ajánlások szerint a diagnózis felállításához használt, a kezelés elindítása előtt készült felvétel a későbbiekben nem alkalmas viszonyítási alapnak^{1, 2}. A *alpvonalis felvételt a kezelés típusától függően érdemes legalább hat hónappal a kezelés indítását követően elkészíteni (ez a terápiaváltásra is igaz)*. A kezelés hatékonyságát mérő későbbi felvételeket ehhez az alapvonalhoz kell hasonlítani. *Az utánkövetésnek a kezelés indítását követően egy évvel kell kezdődnie (a alapvonalhoz képest hat hónappal)*. Az utánkö-

vetés gyakorisága függ a klinikai képtől, illetve a kezelés hosszától. Amennyiben nem merül fel a klinikum alapján betegségaktivitás, vagy nincs szükség a mellékhatások gyakoribb monitorizálására, akkor a *kezelés első 2-3 évében érdemes évente MR-vizsgálatot végezni*. Ha az előző 2-3 felvételen, illetve a klinikum alapján nem volt érdemi betegségaktivitás, vagy a betegség progresszív formában zajlik, a ritkább MR-monitorizálás is elegendő lehet (például két évente) (1. táblázat).

MILYEN MR-FELVÉTELEK KÉSZÜLJENEK?

Az agy vizsgálata

A különböző irányelvek egyetértenek abban, hogy *legalább 1,5 T térerőn készüljenek a felvételek*, és ha lehetőség van rá, akkor minél magasabb térerőt kell használni. A használandó szekvenciák és felbontások tekintetében vannak eltérések a különböző irányelvekben, de abban egyetértenek, hogy a 2D felvételek esetében legalább 3 mm szeletvastagságú felvételek készüljenek és a szeletek között ne legyen rés. A szeleten belüli felbontás 1×1 mm legyen. A 3D felvételek esetében törekedni kell az 1 mm³-es voxelméretre. A felvételek természetesen



1. ábra. A sclerosis multiplex utánkötésében használatos szekvenciák. A felső sorban az alapfelvételek, az alsó sorban az opcionális felvételek találhatóak. A felvételek 3T GE 750w Discovery (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) készüléken készültek

IR-FSPGR: Inversion recovery prepared fast spoiled gradient echo 3D T1-súlyozott felvételek, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery 3D felvételek, PD: axiális protondenzitás-súlyozott felvételek az infratentoriális laesiók azonosítására, FSPGR+C: non-inversion recovery prepared spoiled gradient echo T1-súlyozott felvételek a kontrasztanyag beadása után minimum 5 perccel, DWI: diffúziósúlyozott felvételek, ADC: apparent diffusion coefficient (a DWI-felvételek mindig ADC-térképpel együtt értékelendők), STIR: coronalis short tau inversion recovery felvételek (zsírelnyomós technika) az opticus laesióinak megítélésére, DIR: double inversion recovery szekvencia a kérgi/kéreg közeli laesiók kimutatására. A felvételek nem ugyanazon betegről készültek. Felhívjuk a figyelmet, hogy a myelon felső cervicalis szakasza a saggitalis FLAIR-felvételeken kiválóan megítélhető.

fedjük le a teljes agyat. Az axiális felvételek szelekteinek iránya a subcallosalis irány legyen az összehasonlíthatóság érdekében.

A jelen iránymutatásban a korábbi irányelveket összegezve a következő javaslatot tesszük (**1. táblázat, 1. ábra**):

- 3D inversion recovery-prepared T1-súlyozott, spoiled gradient-echo / FLASH szekvencia $1 \times 1 \times 1$ mm felbontással a kontrasztanyag alkalmazása előtt a kontraszthalmozás viszonyításához, valamint a volumetriás analízisek céljából.

- Axiális 2D spin-echo alapú T1-súlyozott felvételek $1 \times 1 \times 13$ mm felbontással a black-hole-ok azonosítására.

- Sagittalis 3D FLAIR-felvétel $1 \times 1 \times 1$ mm felbontással a corpus callosumra merőleges, periventricularis és juxtacorticalis laesiók azonosítására.

- fast/turbo spin-echo axiális PD vagy T2-súlyozott szekvencia $1 \times 1 \times 3$ mm-es felbontással az infratentoriális laesiók azonosítására.

- 3D FLASH (non-inversion recovery-prepared) posztkontrasztos felvételek $1 \times 1 \times 1$ mm felbon-

tással legalább öt perccel a kontrasztanyag beadását követően a kontraszthalmozó laesiók azonosítására.

A fenti szekvenciákat ki lehet egészíteni szükség szerint:

- Axiális diffúziósúlyozott felvétel < 5 mm szeletvastagsággal a potenciális nem SM-patológiák (például ischaemia), illetve a korai PML-jelek detekciójára.

- Orbitafelvételek: coronalis STIR vagy zsírelnyomott T2-felvételek, valamint egy posztkontrasztos zsírelnyomott T1-felvétel legalább 2 mm-es szeletvastagsággal az opticus neuritis igazolására, illetve alternatív diagnózisok kizárására (kompresszív neuropathia, sarcoidosis, NMO).

- 2D vagy 3D Dual inversion recovery szekvencia a corticalis laesiók azonosítására.

A fenti ajánlással kapcsolatban a következőket kell kiemelni:

- A perzisztens T1 black-hole-ok vizsgálatára csak a 2D spin-echo szekvenciát validálták. Mivel a 3D inversion recovery T1-súlyozott felvételeken

majdnem minden T2 hiperintenzív laesio hipointenzívként jelenik meg, ezért azon a black-hole-ok interpretációja óvatosságot igényel.

– 1,5 T térerőn a kontraszthalmozást a 2D spin-echo szekvenciák hatékonyabban detektálták, mint a gradiensecho-szekvenciák. A T1-súlyozott felvételek esetében a 3D T1-súlyozott gradiensecho-alapú szekvenciák alternatívaként szerepelhetnek, főleg magasabb térerőn.

– A sagittális 3D FLAIR-felvételek legalább annyira érzékenyek az infratentorialis laesiókra, mint az axiális T2-felvételek.

– A DWI-felvételek alkalmasak az akut ischaemia detektálására, de nem szabad elfelejteni, hogy az akut SM-laesiók szintén diffúziógátlást okozhatnak³.

– Szokás a baseline felvételektől eltérően egy gyorsabb protokollt meghatározni az utánkövetésre. Álláspontunk szerint a T2-laesiók azonosításában nem kell, hogy különbség legyen a baseline és az utánkövetés során. A volumetriás vizsgálatok, ha készülnek (lásd később az ajánlást), akkor az az utánkövetés alatt is javasolt. Ennek megfelelően a T2-jellegű szekvenciákat és a kontraszt nélküli 3D T1-szekvenciát javasoljuk az utánkövetés során is.

– A kontrasztanyag dózisa 0,1 mmol/kg. Fontos megjegyezni, hogy a gadolíniumtartalmú kontrasztanyagok lerakódhatnak az agyban és több területen kimutatták, hogy a kumulatív dózistól függő intenzitásváltozást okoz^{4, 5}. Post mortem vizsgálatok megmutatták, hogy a gadolínium az endotheliumban és a vér-agy gáton átlépve a neuralis interstitiumban is megtalálható, azonban patológiás szövet-tani elváltozásokat nem találtak⁵. A gadolínium a lantanoidákhoz tartozik és a biológiai rendszerekben a kalciumot tudja helyettesíteni és így fejt ki toxikus hatását. A kontrasztanyagokban a gadolíniumot kelát formájában adják be. Három alapvető formája ismert a kontrasztanyagoknak: lineáris nem ionos, lineáris ionos és makrociklusos. Ebben a sorrendben a gadolínium disszociációs állandója is csökken és az agyi gadolíniumlerakódást is a nem ionos kontrasztanyagok esetében figyelték meg legnagyobb mértékben⁶. A fentieknek megfelelően ajánlott makrociklusos kontrasztanyagokat használni.

– Ahogy azt a bevezetőben már érintettük, a halmozó laesiók átlagosan három (medián kettő) hétig halmoznak⁷, így viszonylag kicsi az esélye, hogy tünetmentes betegben éppen a halmozás időpontjában történjen a mérés. Bár a T1-halmozó laesiók azonosítása némileg egyszerűbb, jó minőségű T2-jellegű felvételeken nagy valószínűséggel azonosítható a halmozó laesiohoz tartozó T2-hiperintenzitás. Bár nem ismert toxikus hatása, de rendelkezés-

re állnak adatok arról, hogy a gadolínium lerakódik az agyban (lásd fent). Összességében tehát a kontrasztanyag alkalmazása az utánkövetés során, jól standardizált felvételek és stabil klinikum esetén elhagyható, kivéve a kezelés indítását követő első, alapvonalis felvételnél, mert ott az aktív laesio azonosítása csak így lehetséges.

– Longitudinális vizsgálatok megmutatták, hogy a megadózisú szteroidkezelés a kontraszthalmozást 78%-ban csökkentette⁸. Ezért törekedni kell arra, hogy a relapszus kapcsán készített felvételek a szteroidkezelés előtt történjenek, vagy ha ez nem lehetséges, akkor azt követően legalább egy hónappal.

– Bár a 3D 1×1×1 mm³ T1-súlyozott és FLAIR-felvételek jobb felbontást és jobb jel-zaj arányt biztosítanak, valamint a (T2-hiperintenz és kontraszthalmozó) laesiók azonosítására is jobb hatásfokúak⁹, technikai akadály esetén elfogadható a 2D képalkotás is. Ez esetben az ajánlott szeletvastagság 3 mm, szeletek közötti hézag nélkül.

A gerincvelő vizsgálata

A betegek akár 90%-ában található gerincvelői laesio, elsősorban a cervicalis gerincvelőben¹¹. A gerincvelő MR-vizsgálata legalább 1,5 T térerőn kell, hogy történjen, de itt az ennél magasabb térerő nem feltétlenül jelent előnyt¹². A gerincvelő MR-vizsgálatát a következő felvételekből javasolt összeállítani (**2. ábra**):

– *Sagittalis fast dual echo (T2- és PD-) felvételek legalább 3×1×1mm-es felbontással.*

– *Sagittalis short-tau inversion recovery (STIR) T2-súlyozott felvételek.* A laesio/myelon kontrasztot javítja, de mivel a felbontása rosszabb és artefaktumokra is érzékeny, ezért csak kiegészítésként javasolt az alap T2-szekvenciákhoz.

– *Sagittalis posztkontrasztos T1-súlyozott spin-echo felvételek.*

– *Axiális T2 fast spin-echo és axiális posztkontrasztos T1-súlyozott spin-echo felvételek az azonosított laesióknak megfelelően 5 mm szeletvastagsággal.*

Ha a koponya- és a gerincvelő-MRI egy időben készül, akkor nincs szükség további kontrasztanyag alkalmazására.

A gerincvelői képalkotás nagyon érzékeny az olyan műtermékekre, mint a liquor és a vér pulzációja, parciális volumen effektus, légzési mozgás, ghosting artefaktum. A betegségaktivitás azonosításában is alacsonyabb a szenzitivitása, mint az agy vizsgálatának, különösképpen a halmozó laesiók tekintetében¹³. A gerincvelői laesiók legtöbbször klinikailag is szimptomatikusak. Ezért érthető az, hogy a gerincvelő vizsgálata a betegség utánköveté-

sében kevés plusz információval szolgált. Ennek megfelelően a betegség utánkövetésében rutinszerű gerincvelői MR-vizsgálat nem javasolt.

A felvételek értékelése

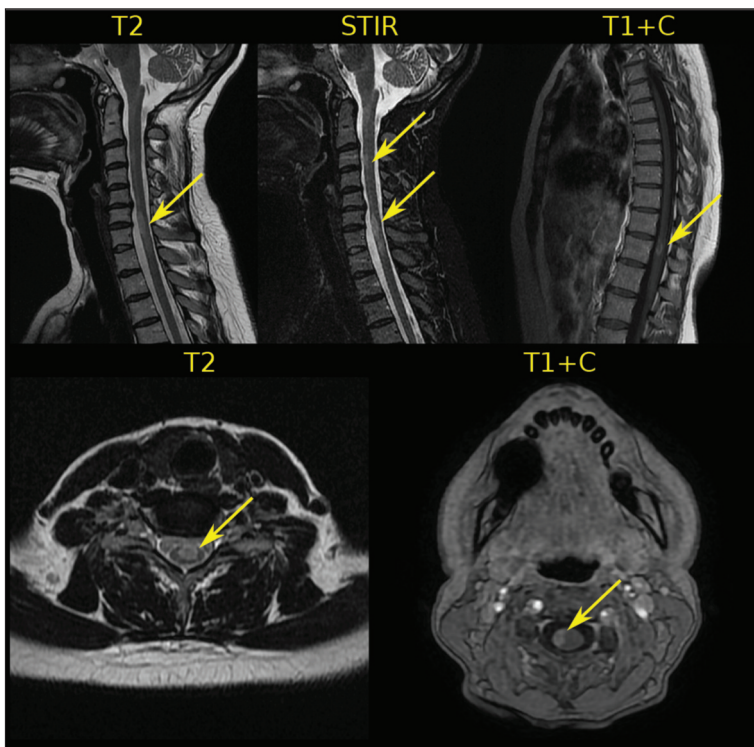
A vizsgálati kérlapnak pontos adatokat kell tartalmazni a betegről, a betegség lefolyásáról a vizsgálat céljáról (diagnosztikus, baseline, utánkövetés klinikai betegségaktivitással vagy a nélkül), az alkalmazott betegségmódosító kezeléssel, a közelmúltban alkalmazott szteroidkezeléssel, a betegség időtartamáról és a megelőző MR-vizsgálat időpontjáról (lehetőség szerint a képi dokumentációt is rendelkezésre kell bocsátani).

A leletnek tartalmaznia kell standard terminológiát használva a legfontosabb eltéréseket: a T2- és T1-halmozó laesiók számát, elhelyezkedését (juxtacorticalis, periventricularis, infratentorialis, spinalis). Külön kell az új T2- vagy halmozó laesiók számát és helyét megadni.

Az automatikus laesioszegmentáló szoftverek, valamint az új laesiók azonosítására a subtractió módszerek alkalmazása segítheti az értékelést¹⁴. A tapasztalt neuroradiológus és a módszert jól ismerő neuroimaging szakember felügyelete elengedhetetlen. A laesiók összterfogata és a térfogatváltozás csak standardizált és validált mérések és analízis-algoritmusok esetén kerülhet be a leletbe. Centrumokba szervezett központi leletezés, vagy kommerciális szolgáltatók igénybevétele megoldás lehet, de jelenleg hazánkban ennek a finanszírozása nem megoldott.

Az atrófiamérés klinikai vizsgálatokban már egy gyakran használt módszer, azonban a klinikai gyakorlatban a használatát az irányelvek még nem javasolják. Ennek oka, hogy az agytérfogatot több dolog befolyásolja:

- MR-méréssel kapcsolatos mérési paraméterek (szekvencia, felbontás stb.) artefaktumok;
- fiziológiai paraméterek hidráltsági állapot kávé-, alkoholfogyasztás, dohányzás menstruációs ciklus genetikai háttér (például APOE) testsúly (BMI)



2. ábra. A sclerosis multiplexben a gerincvelőben megjelenő laesiók azonosítására használatos felvételek

T2: saggitalis T2-súlyozott felvételek, STIR: saggitalis short tau inversion recovery felvételek, T1+C: posztkontrasztos T1-súlyozott felvételek, T2 és T1+C: axiális T2- és posztkontrasztos T1-súlyozott felvételek a laesióknak megfelelően. A felvételek egy 1.5T GE Signa Hdx (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) készüléken készültek.

cirkadián ritmus
társbetegségek (például diabetes, cardiovascularis rizikók);

- kezelés
pszeudoatrófia (a kezelés kezdetén a gyulladáscsökkentés az agytérfogat csökkenését okozhatja)
szteroidkezelés.

Ennek megfelelően törekedni kell arra, hogy a felvételek mindig hasonló körülmények között történjenek, illetve az MR-felvétel alkalmával a fenti befolyásoló tényezők rögzítésre kerüljenek. Az *atrófia rutinszerű mérése csak olyan specializált centrumokban javasolt, ahol a mérések szigorú standardizálása megvalósítható*. Az alkalmazott szoftverek tekintetében szükséges, hogy a módszer nagy betegszámon validált legyen és a vizsgálatot tapasztalattal rendelkező neuroimaging szakember végezze.

Döntés a terápiaváltásról

Az áttörő betegség miatti terápiaváltás eldöntése nehéz feladat, mert nem létezik a hatástalanságnak

3. táblázat. Natalizumabkezelt betegek PML-szűrése

Magas rizikó (JCV-szeropozitív, >18 hónap kezelés, megelőző immunszuppresszáns-kezelés)	3-4 havonta
Alacsony rizikó (JCV-szeronegatív)	Évente
Magas rizikó + gyógyszerelváltás	Váltáskor és 3-4 havonta egy éven keresztül

pontos, standardizált definíciója¹⁵. A legkézenfekvőbb elképzelés szerint a betegség aktivitásának első jelenél érdemes leváltani a kezelést. Azonban az is ismert, hogy a jelenlegi betegségmódosító kezelések nem képesek teljes mértékben elnyomni a betegségaktivitást, ezért a betegségaktivitás legkisebb jele nem feltétlen kell, hogy terápiaváltást indikáljon. Amikor azonban megfontoljuk a terápiaváltást, akkor klinikai és paraklinikai paramétereket is figyelembe kell venni. Ismert, hogy az MRI-n azonosított új, aktív laesiók detektálása 5–10-szer érzékenyebb a betegség aktivitásának mérésére, mint a klinikai relapszusok megfigyelése¹⁶.

Több tanulmány is megmutatta, hogy interferonkezelés első fél-egy évében az MRI és a klinikai aktivitás előre tudja jelezni a hatástalanságot^{17–20}. A fentieknek megfelelően pontozóskálákat fejlesztettek ki, melyek az MR-paramétereket és a klinikai jeleket integrálják és előre tudják jelezni a hosszú távú terápiás választ^{18, 21–24}. Az utóbbi időben arra is történtek próbálkozások, hogy az atrófiát integrálják a betegség aktivitásának megítélésében. A NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity) koncepciója szerint a relapszusok, az EDSS-progresszió és a laesiók mellett az atrófia is szerepet kell, hogy kapjon a betegség aktivitásának megítélésében²⁵. Míg klinikai vizsgálatokban a koncepció hasznosnak tűnik, még nincs elég evidencia, hogy a klinikai gyakorlatban is megállja a módszer a helyét.

Mellékhatások monitorizálása

Az egyre újabb immunszuppresszáns, illetve immunmodulátor gyógyszerek elterjedésével kiemelt jelentőséget kap a mellékhatások, az opportunista fertőzések monitorizálása. A natalizumabkezelés elterjedésével került előtérbe a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML), egy potenciálisan életveszélyes mellékhatás. A kezelés hossza, JC-vírus statusa és a korábbi immunszuppresszánskezelés értékelésével a PML rizikója megbecsülhető. A preszimptomatikus stádiumban a betegség jelei MR-vizsgálattal megtalálhatók és a korai kezelés jobb túléléssel és hosszú távon jobb funkcióval kecsegtet. A PML monitorizálása nem csak natalizumab, hanem teriflunomid, fingolimod és dimetil-

fumarát esetében is megfontolandó²⁶. Egyéb opportunista fertőzések monitorizálása szintén fontos lehet, mint például a varicella zoster-encephalitis fingolimodkezelés esetén.

A szubklinikus PML azonosítására a legszenzitívebb a FLAIR-felvétel. A diffúziósúlyozott felvételek az akut demyelinisatio azonosításában segítenek és elkülönítik a subakut vagy krónikus demyelinisatiós laesióktól. Azon betegek esetében, akiknek PML-re utaló laesiójuk van, kontrasztos T1-súlyozott felvételt is kell készíteni az esetleges párhuzamos immun rekonstitúciós inflammatorikus szindróma (ISIS) felderítésére. A következő ajánlást tesszük a fentieknek megfelelően:

– Magas rizikójú natalizumabkezelt betegek esetében (JCV-szeropozitív, >18 hónap kezelés, megelőző immunszuppresszáns-kezelés) 3-4 havonta javasolt MRI végzése FLAIR-, T2- és diffúziósúlyozott felvételekkel (**3. táblázat**).

Alacsony rizikójú betegek esetén (JCV-szeronegatív) évente javasolt MR-vizsgálatot végezni.

– Azon magas rizikójú betegek esetén, akiknél terápiaváltásra kerül sor, javasolt a gyógyszer leállításakor, illetve az új kezelés beállítását követően is MR-vizsgálatot végezni.

– Azon magas rizikójú betegek esetében, ahol terápiaváltásra került sor a váltást követő egy évben, fokozott farmakovigilancia javasolt, 3-4 havonta szükséges MR-vizsgálat.

Konklúzió

A sclerosis multiplex esetében az MR-vizsgálatok elengedhetetlenül fontosak a betegség utánkötésében, valamint a terápia hatékonyságának megítélésében is. Mivel a terápiás arzenál egyre növekszik, az alkalmazott kezelések ára igen magas és a mellékhatások sokfélék lehetnek, indokolt a kezelés hatékonyságának utánkötése és szükség esetén a terápia váltása. Ennek elősegítésére ebben a közleményben egy nemzetközi irányelveken alapuló, a hazai klinikumban is használható MR-protokollt állítottunk össze. Ki kell azonban emelni, hogy ezen felvételek elkészítése a rutin MR-vizsgálatokhoz képest nem rövid, az alapfelvételek elkészítése körülbelül 25 percet vesz igénybe és ez az opcionálisan elkészítethe-

tő felvételekkel akár 35-40 perces mérési időt is jelent. A felvételek alapos leletezése szintén időigényes feladat és tapasztalatot igényel. Ennek ellenére jelenleg a vizsgálat hazánkban nem kap kiemelt finanszírozást, annak ellenére, hogy igen drága terápiák hatékonyságának a megítélésére szolgál.

A jelen ajánlásban megfontolt MR-paramétereken kívül, a terület gyors fejlődésének köszönhetően további módszerek fognak rövid időn belül helyet kapni. Megfelelő validálás után olyan fejlett módszerek jelenhetnek meg, mint a diffúziós képalkotás, magnetizáció transfer imaging, vaslerakódás vizsgálata, gerincvelői atrófia, MR-spektrosz-

kópia vagy akár a funkcionális MRI. A terület szoros figyelemmel kísérése, a szakemberek képzése, a mérési és adatfeldolgozási infrastruktúra folyamatos fejlesztése feltétlenül fontos.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánkat a Szegedi Tudományegyetem és a Magyar Tudományos Akadémia Idegtudományi Kutatócsoportja, a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-II/20.), az EFOP (3.6.1-16-2016-00008) és Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta.

IRODALOM

1. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015;11:597-606. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.157>
2. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised recommendations of the consortium of ms centers task force for a standardized MRI Protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:394-401. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4539>
3. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-45. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv24331>
4. Kanda T, Nakai Y, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Gadolinium deposition in the brain. *Magn Reson Imaging* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.08.024>
5. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015;275:772-82. <https://doi.org/10.1148/radiol.15150025>
6. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocytic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: Preliminary results from 9 patients with normal renal function. *Invest Radiol* 2016;51:447-53. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000252>
7. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003;60:640-6. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000046587.83503.1E>
8. Barkho F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, Valk J. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994;36:382-7. <https://doi.org/10.1007/BF00612124>
9. Bink A, Schmitt M, Gaa J, Mugler JP, Lanfermann H, Zanella FE. Detection of lesions in multiple sclerosis by 2D FLAIR and single-slab 3D FLAIR sequences at 3.0 T: initial results. *Eur Radiol* 2006;16:1104-10. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0107-z>
10. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62:226-33. <https://doi.org/10.1212/WNL.62.2.226>
11. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Fabbro T, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1560-9. <https://doi.org/10.1177/1352458512442754>
12. Rovira A, Auger C. Spinal Cord in multiple sclerosis: Magnetic resonance imaging features and differential diagnosis. *Semin Ultrasound CT MR* 2016;37:396-410. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.05.005>
13. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Kenndall BE, Thompson AJ, MacManus DG, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:373-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.373>
14. Battaglini M, Rossi F, Grove RA, Stromillo ML, Whitcher B, Matthews PM, et al. Automated identification of brain new lesions in multiple sclerosis using subtraction images. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1543-9. <https://doi.org/10.1002/jmri.24293>
15. Pereira VC, Malfetano FR, Meira ID, Souza LF, Liem AM, Maiolino A, et al. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:774-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012001000005>
16. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121(Pt 1):3-24. <https://doi.org/10.1093/brain/121.1.3>
17. Rio J, Rovira A, Tintore M, Huerga E, Nos C, Tellez N, T et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14:479-84. <https://doi.org/10.1177/1352458507085555>
18. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009;15:848-53. <https://doi.org/10.1177/1352458509104591>
19. Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605-12. <https://doi.org/10.1177/1352458512460605>
20. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F,

- Barletta V, Pozzilli C.* Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:566-76.
<https://doi.org/10.1177/1352458513502399>
21. *Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, De Stefano N.* Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;77:1684-90.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823648b9>
 22. *Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancard, GL, Bruzzi P.* Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009;65:268-75.
<https://doi.org/10.1002/ana.21606>
 23. *Sormani MP, Bruzzi P.* MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013;12:669-76.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70103-0)
 24. *Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, , Canadian Multiple Sclerosis Working, G.* Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013;40:307-23.
<https://doi.org/10.1017/S0317167100014244>
 25. *Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, et al.* Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22:1297-305.
<https://doi.org/10.1177/1352458515616701>
 26. *Dubey D, Cano CA, Stuve O.* Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29:278-85.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000321>.

NUSINERSEN A SPINALIS IZOMATROPHIA KEZELÉSÉBEN

SINKÓ Gabriella¹, KISS Zsuzsanna², KALMAN Bernadette^{3, 4}

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely

²Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Klinikai Genetika, Szombathely

³Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Molekuláris Patológia, Szombathely

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Diagnosztika Intézet, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0090> | www.elitmed.hu

NUSINERSEN IN THE TREATMENT OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Sinkó G, MD; Kiss Zs, MD; Kalman B, MD, PhD, DSc, FAAN
Ideggyogy Sz 2018;71(3-4):90-94.

A spinalis izomatrophia (SMA) diagnózisa néhány éve még többségében élethosszig tartó mozgáskorlátozottságot, csecsemők esetén pedig a biztos korai halált jelentette. Az elmúlt évek széles körű terápiás próbálkozásai egyre ígéretesebbnek tűntek, míg 2016 decemberében az USA-ban, majd 2017 májusában Magyarországon is megkapta a forgalmazási engedélyt az első, SMA terápiájára kifejlesztett hatóanyag, a nusinersen. Cikkünk az új terápiás lehetőség lényegét, eddigi eredményeit és az egyelőre kísérleti stádiumban lévő további lehetőségeket tárgyalja.

Kulcsszavak: spinalis izomatrophia, nusinersen, antisense oligonukleotida

Until recently, the diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA) has been associated with severe life-long motor disability in adults and with early death in infants. The new experimental therapeutic approaches of the last few years have become more and more promising, while nusinersen was approved for the treatment of SMA in December 2016 in the USA, and in May 2017 in Hungary. Our paper presents mechanisms and clinical benefits of this new medication, and highlights some of the other therapeutic strategies still in experimental stages.

Keywords: spinal muscular atrophy, nusinersen, antisense oligonucleotides

Levelező szerző (correspondent): Dr. SINKÓ Gabriella, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály; 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5. Telefon: (06-94) 515-690, e-mail: gabriella@sinko.hu

Érkezett: 2017. szeptember 20. Elfogadva: 2017. november 22.

A spinalis izomatrophia (SMA) egy genetikailag meghatározott neuromuscularis betegség. Gyakorisága 1/6000–1/10000 közé tehető. A csecsemőkorban kialakuló genetikai háttérű bénulás és halálozás leggyakoribb oka. Autoszomális recesszív öröklődést mutat¹. A többi ismert recesszíven öröklődő betegséghez képest kiemelkedően magas a tünetmentes hordozók aránya (1/35).

Genetikai háttér

A betegség kialakulásáért az 5-ös kromoszóma hosszú karján (5q13) található *SMN* gén mutációja

a felelős. A génnek két variánsa létezik: az *SMN1* gén (telomerikus régióban) és a tőle csupán 11 nukleotidban különböző *SMN2* gén (centromerikus régióban). Az *SMN1* gén expressziója eredményezi a teljes hosszúságú SMN (survival motor neuron) proteint. Ez az RNS-kötő fehérje elengedhetetlenül szükséges a kis nukleáris ribonukleáris protein (snRNP) komplex hatékony összerendezéséhez és fontos szerepet játszik a pre-mRNS splicing, RNS processing folyamataiban. Más proteinekkal kölcsönhatásban részt vesz a motoneuronok, neuritek és dendritek praenatalis fejlődésében, de postnatalisan is szükséges a gerincvelőben és az agytörzsben lévő motoneuronok működéséhez. A pontos folya-

mat még nem ismert, de a fehérje hiányában a gerincvelő és az agytörzs motoneuronjai degenerálódnak, funkciójukat nem tudják ellátni. A motoneuronok károsodása eredményezi a jellegzetes tünettant bénulással, izomatropiával és fasciculációval.

A betegséget okozó *SMN1* deléciók és mutációk között a leggyakoribb a 7. exon homozigóta deléciója (95%). Körülbelül 5%-ban a gén egyik kópiáján deléció, a másik kópián változatos mutációk lehetségesek, compound heterozigóta formában.

Az *SMN2* génben lévő legfontosabb eltérés az *SMN1* génhez képest a 7. exonban lévő C-T nukleotidacseré, mely egy exon splicing enhancer variáns. (Az alternatív splicing mechanizmus során egy génből bizonyos exonok kivágódnak, így nem vesznek részt a végső, átíró mRNS képzésében. A mechanizmusnak köszönhetően ugyanarról a génről különböző proteinek íródhatnak át.) Emiatt a transzkripció során a 7. exon 80-90%-ban kizáródik. Ez egy megrövidült, gyorsan lebomló SMN proteint eredményez. Az *SMN2*-ről csak 10%-ban íródik át a teljes hosszúságú, funkcióképes SMN protein. Már régóta ismert az *SMN2* gén egyénekenkénti kópiaszám-változása. Ennek oka, hogy az *SMN2* gén az 5q13 régió egy invertált 500 kb szegmense, ahol a számos ismétlődő szekvencia jelenléte hajlamossítja az ide lokalizálódó géneket átrendeződések, amplifikációk és deléciók kialakulására. Minél nagyobb kópiaszámban van jelen az *SMN2* gén egy betegnél és így minél több funkcionális SMN proteint termel, a betegség annál jobb indulatú lefolyást mutat. Az *SMN2* egyénekenként változó kópiaszámban fordul elő a gén amplifikációja miatt, ami részben kompenzálni képes a splice variáns okozta alacsony fehérjeexpressziót és ezáltal befolyásolja az SMA súlyosságát. Három vagy több extra *SMN2* gének kópiája már segít pótolni az SMN protein hiányát^{2,3}.

Molekuláris genetikai vizsgálatok során ma már számos módszer alkalmazására van lehetőség, mint például a gének kópiaszám-vizsgálatára (az *SMN1* gén 7. exon homozigóta deléciója vagy az *SMN2* gén amplifikációja meghatározására) legelterjedtebben használt MLPA (multiple ligation dependent probe amplification) és Southern-blot elemzés, direkt szekvenálás a pontmutációk detektálására és Western-blot az SMN protein mennyiségi meghatározására. A magas hordozóarány miatt fontos a tünetmentes családtagok hordozósági állapotának szűrése, és a praenatalis diagnosztika. A genetikai vizsgálatok Magyarországon számos egyetemi központban és magánszolgáltatóként is elérhetőek, mint például a Semmelweis Egyetem Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében, az Istenhegyi Klinika laborjában és a Pécsi Tudományegyetem Humán Genetikai Intézetében.

Klinikai tünetek

Jelenleg a betegség klinikai osztályozása az ISMAC- (Intelligent System for Customized Clinical Case Management and Analysis) klasszifikáció szerint történik:

– SMA1 (akut infantilis forma vagy Werdnig–Hoffmann-kór): A tünetek hat hónapos kor előtt kezdődnek. Súlyos, progresszív izomgyengeség, hypotonia, etetési, nyelési, légzési nehézség és hiányzó mélyreflexek jellemzik. Általában az extraocularis izmok és az arcizmok nem érintettek. A csecsemők figyelme, kognitív képességei is megkíméltek. Születést követően jellemző a floppy baby állapot. A nyelven fasciculatio lehet, az *in utero* hypotonia miatt arthrogyrosis előfordulhat. A prognózis rossz, általában az élettartam nem több, mint 2 év.

– SMA2 (krónikus infantilis forma): Ez a leggyakoribb. Hat és 18 hónapos kor között kezdődik. Jellemző a megkésett mozgásfejlődés, fasciculatio és pseudohypertrophia az izmokban. Általában önálló járásra képtelenek. Élettartam 2 és 30 év között változhat. A halál oka általában légúti fertőzés.

– SMA3 (krónikus juvenilis vagy Kugelberg–Welder-típus): Enyhe forma, 18 hónapos kor után jelentkezik. Lassan progrediáló proxymalis izomgyengeség jellemzi. Az érintett betegek általában megtanulnak járni. Az alsó végtagok fokozottabban érintettek. Bulbaris diszfunkció a betegség késői szakaszában lehet jellemző. Pseudohypertrophia itt is kialakulhat. Lassú progresszió, összességében normális élettartam jellemzik ezt a formát.

– SMA4 (felnőttkori kezdetű forma): A 30-as évektől kezdődik. Enyhe, lassú progressziót mutató proxymalis izomgyengeség, és normális élettartam jellemzik.

A betegségben a korábbiakban nem állt rendelkezésre terápia. A Werdnig–Hoffmann-kórban szenvedő csecsemők számára a diagnózis a biztos korai halált jelentette. A terápia csak szupportív jellegű volt: légzéstámogatás, infekciókontroll, táplálási problémák kezelése és fizioterápia. A későbbi megjelenésű formákban is eddig csak tüneti kezelés állt rendelkezésre.

Új terápiás lehetőség

Több éves kutatási periódus után 2016 decemberében az USA-ban engedélyezésre került az SMA-ban szenvedő felnőttek és gyermekek számára a nusinersen (Spinraza) nevű új gyógyszer (Biogen-Idec Ltd.)^{4,5}. Az elvégzett vizsgálatok alapján ígéretesnek bizonyult az SMA-ban szenvedő betegek

életminőségének javításában és élettartamuk növelésében⁶. Mivel mint lehetséges betegséglefolyást módosító kezelésre óriási igény volt rá a betegek között, az FDA (U.S. Food and Drug Administration) meggyorsított folyamatban hagyta jóvá.

Hatásmechanizmus

A nusinersen (Spinraza) egy módosított antisense oligonukleotida. Hatásmechanizmusának lényege az *SMN2* gén splicing mechanizmusának befolyásolása úgy, hogy minél több teljes hosszúságú SMN fehérje keletkezzen⁷. Az antisense oligonukleotida az *SMN2* gén pre-mRNS-ének 7-es intronján elhelyezkedő splicing silencer helyhez kötődve fokozza a 7-es exon beépülési arányát az *SMN2* mRNS transzkriptumokba. A kötődéssel leszorítja a splicing faktorokat, így gátolja a splicing folyamatát. Ennek eredményeképpen a 7-es exon az *SMN2* mRNS-ben marad, így a transláció során teljes hosszúságú funkcionális SMN protein keletkezhet (1. ábra).

Klinikai vizsgálatok

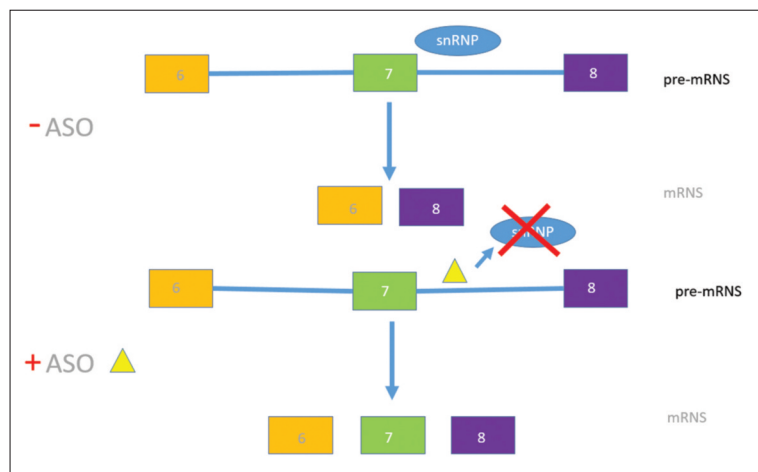
A Spinraza engedélyezését több klinikai vizsgálat előzte meg^{8,9}. Az ENDEAR (CS3B) nevű 3. fázisú randomizált, placebokontrollált, kettős vak klinikai vizsgálatot 121, csecsemőkori kezdetű SMA-ban szenvedő beteg (hét hónapos vagy fiatalabb, tünete-

ket mutató csecsemő) bevonásával végezték¹⁰. Az eredmények a Hammersmith Infant Neurological Examination skála alapján a motoros képességekben egyértelmű javulást mutattak. A Spinraza-csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb százalékos aránya (41% vs. 0%) felelt meg a motoros fejlődés állomásai alapján a reszpondernek tekinthető definíciónak, mint az álkezelésben részesült kontrollcsoportban. A Spinraza-csoportban a kiindulási pontszámhoz képest a Philadelphiai Gyermekkórház neuromuscularis betegségek csecsemőkori tesztjével (CHOP INTEND-Children's Hospital of Philadelphia Infant test of Neuromuscular Disorders) mérhető adatokban és a legalább 4 pontos javulást elérő betegek százalékos arányában is statisztikailag szignifikáns hatásokat figyeltek meg az álkezelésben részesült betegekhez képest¹¹. Az eseménymentes túlélési és teljes túlélési adatokban is szignifikáns volt a különbség. A kezelt csoportban a halálozás 23%, míg a kezelést nem kapók között 43% volt.

Ezek az eredmények megerősítették egy korábbi nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CS3A) megfigyeléseit, amelyet SMA-val diagnosztizált, tüneteket mutató betegek bevonásával végeztek.

A késő gyerekkori indulású formánál a CHERISH (CS4) nevű III. fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollként álkezelést alkalmazó vizsgálat történt, mely 126 késői (hat hónapos kor utáni) kezdetű, 2–12 éves, SMA-ban szenvedő gyermeket vont be¹². A betegek többségének három *SMN2* génekópiája volt. A vizsgálatban részt vevő betegeknél II-es vagy III-as típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. Itt a HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded) skála szerint 5,9 pontos javulás volt látható a kezelés 15 hónapja alatt a nem kezelt betegekhez képest¹³. Ezeket a II-es és III-as fázisú vizsgálatokat két nyílt elrendezésű vizsgálat (CS2 és CS12) előzte meg.

A NURTURE (CS5) nyílt elrendezésű vizsgálatba olyan tünetmentes csecsemőket vontak be, akiknél genetikai vizsgálat alapján I-es vagy II-es típusú SMA kialakulását tartották a legvalószínűbbnek. A vizsgálatban töltött medián időtartam 317,5 nap volt. A betegek olyan motoros fejlődési állomásokat értek el, amelyek az SMA I-es vagy II-es típusának természetes kórlefordása során nem várhatóak és jobban megfelelnek a normális fejlődésnek. Egyetlen beteget sem veszítettek el, és egyi-



1. ábra. A nusinersen hatásmechanizmusa. A nusinersen mint antisense oligonukleotida (ASO) az *SMN2* pre-messenger (pre-mRNS) ribonukleinsavának 7. intronján elhelyezkedő splicing silencer helyhez kötődve, a gátló splicing faktorok leszorításával, fokozza a 7. exon beépülési arányát az *SMN2* messenger ribonukleinsav (mRNS) transzkriptumba. Ha a 7. exon az *SMN2* mRNS-ben marad, a transláció során teljes hosszúságú funkcionális SMN protein keletkezik

küknek sem volt szüksége légzési támogatásra a tanulmány alatt. A betegek 89%-a mutatta a CHOP INTEND-összpontszám legalább 4 pontos javulását, közülük hét betegnél sikerült elérni a CHOP INTEND maximális összpontszámot.

Adagolás és mellékhatások

A nusinersen ajánlott dózisa 12 mg intrathecalisan alkalmazva. Az első három telítő dózist 14 napos különbséggel kell alkalmazni, majd a 4. dózist 30 nappal az utolsót követően. Ezután 4 havonta fenntartó adag adása szükséges¹⁴. A gyógyszer jól tolerálható. A leggyakoribb mellékhatások között említik az alsó és felső légúti infekciókat, székrekedést, paradox légzést és atelectasiát. Lumbalpunkció következményeként gyakori a fej-, hátfájdalom és hányás.

Kevés idő és adat áll még rendelkezésre ahhoz, hogy a hosszú távú hatásokkal és tolerálhatósággal kapcsolatban érdemi eredményeket lehessen mondani. A hosszú távú eredmények megszerzése érdekében minden, a korábbi vizsgálatokba bevont beteg egy kiterjesztett vizsgálatban vesz részt jelenleg is. A nusinersen 2016. december 23-án kapta meg az USA-ban a forgalmazási engedélyt, Magyarországon a forgalomba hozatali engedélyt 2017. május 30-án adták ki. Hazánkban a minél hatékonyabb és szakszerűbb alkalmazás miatt SMA-terápiás központok létrehozása folyamatban van.

Egyéb terápiás kísérletek

A nusinersen mellett számos más inventív gyógyszer jutott preklinikai vagy már klinikai fázisba. Az I. fázisban lévő vizsgálatok közül leginkább említésre méltó az AveXis által kifejlesztett AVXS-101. A betegség monogénes volta teszi lehetővé a génterápiás eljárást. Az AAV (Adeno-associated virus) 9 rekombináns capsid átjut a vér-agy gáton, így a hatóanyag akár intravénásan is alkalmazható. Mivel a vírus nem patogén és minimálisan immunogén, kiterjedten alkalmazzák a génterápiás kutatásokban¹⁵. Egy humán SMN transzgen és egy folyamatos expressziót aktiváló promoter segítségével lehetőség nyílik a vírus által bejuttatott ép DNS-ről való fehérjeszintézisre. Az eddigi vizsgálati eredmények nagyon ígéretesek. A szer biztonságosan alkalmazhatónak tűnik. A motoros képességekben SMA1-ben szenvedő betegeknél kifejezett javulás volt látható, a korán megkezdett terápiás esetekben önálló állás és járás is kialakult¹⁶. Mivel hatásme-

chanizmusuk teljesen különböző, a későbbiekben felmerülhet a nusinersennel való együttes alkalmazás is SMA-s betegeken.

Az I. és II. fázisban lévő Olesoxime (Roche) és RG7916 (Roche) vizsgálatok egyelőre nem hozták a várt eredményeket. Olesoxime egy koleszterin-szerű neuroprotektív anyag, míg RG7916 az SMN2 pre-mRNS splicing-ját befolyásoló készítmény¹⁷.

II. fázisban van a CK 2127107 (Cytokinetics/Astellas) orális alkalmazását vizsgáló program. Fontos még megemlíteni a CRISPR/Cas9 rendszer alkalmazási lehetőségét SMA-ban is. A CRISPR/Cas rendszer a prokarióták védekezési lehetősége a vírusok ellen. A CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) a baktériumok genomjában található rövid ismétlődő DNS-szakaszok neve. Minden szakaszt egy rövid „spacer” DNS-szekvencia követ. Ezek megfelelnek egy olyan vírus vagy plazmid DNS-szakaszának, amelyet a baktérium korábban már felismert. A Cas fehérjék a CRISPR-ek ezen helykitöltői alapján ismerik fel a baktériumsejtbe behatoló idegen nukleinsavakat és darabokra hasítják őket. Ha a sejtbe juttatunk egy megfelelő szekvenciájú „guiding” vagy irányító RNS-szakaszt, a Cas9 enzim meghatározott helyen hasítja a sejt DNS-ét. Ezáltal a rendszer alkalmas arra, hogy sejten belül konkrét helyeken szekvenciaváltozásokat hozzon létre a genomban, vagyis nagyon változatos, de rendkívül pontos tervezésű genomszerkesztésre képes. A genom cél-szakaszán történt vágást követően beindul a sejt DNS-javító mechanizmusa. Ha egy mesterséges javító templát rendelkezésre áll, akkor az enzimek ennek alapján javítják ki a sejt kromoszómáját. Így lehetővé válik a gének minden korábbinál pontosabb módosítása¹⁸. Míg az erre a technológiára épülő genomszerkesztés a kísérletes eredmények alapján óriási reményeket kelt, a human *in vivo* alkalmazás előtt még számos technikai és etikai problémát lesz szükséges megoldani.

Összességében azonban megállapíthatjuk, hogy a viszonylag korlátozott génterápiás adatok ellenére, az SMA-ban szenvedő betegek számára az új jóváhagyott gyógyszer, és a további ígéretes terápiás lehetőségek óriási reményt jelentenek egy eddig kezelhetetlen betegségben. Az itt vázolt molekuláris stratégiák sikerei egyben előrevetítik, hogy hasonló gén-, RNS- vagy proteinkorrigáló, sejten belüli beavatkozások más monogénes betegségben is hatékonyak bizonyulhatnak az eddig gyógyíthatatlan neurodegeneratív kórfarmákban. A terápia viszont számos problémát is felvet. Bár a végső árszabás még nem dőlt el, egy kezelés véghezvitele várhatóan akár több százmillió forintba is kerülhet majd, ami a társadalombiztosításra rendkívüli ter-

heteket róhat és etikai kérdéseket vehet fel a klinikai gyakorlatban. Szintén nincs tapasztalat a késői kezdetű SMA-formák kezelésében, míg adatok támasztják alá, hogy a preklinikai tünetmentes hordozók és korai szimptomatikus betegek kezelésének eredménye a legbiztatóbb. Továbbá nem ismerjük a kezelés hosszú távú biológiai következményeit és hatásait. Ez csak egy rövid lista a számos felmerülő financiai, tudományos, gyakorlati és etikai kérdések közül, melyek még megoldásra várnak.

Következtetés

A ritka betegségek genetikai hátterének feltárása, diagnosztikája és e betegségek molekuláris mechanizmusainak megértése óriási mértékben lépett előre az elmúlt két évtizedben, a genetikai módsze-

rek és technológiák fejlődésének köszönhetően. Az kísérletes terápiák kidolgozása kis késedelemmel követte a diagnosztikus lehetőségeket több betegségben is, és a gyógyszergyárak is jelentős financiai, valamint adminisztratív előnyöket kaptak az elmúlt években az „orphan drug” kategóriába eső gyógyszerek fejlesztésére. Ennek köszönhetően a genetikailag meghatározott megbetegedésekben, köztük a korábban befolyásolhatatlan neurodegeneratív betegségekben is elindult a kórfolyamat lefolyását módosító, gyógyító terápiák kialakítása. Az első biztató sikerek közé tartozik az SMA kezelése a nusinersen nevű gyógyszerrel, melyet további, jóváhagyás előtti fázisba érkezett génterápiás szer egészít ki. Az SMA új típusú kezelésének példája és a folyamatban lévő hasonló preklinikai kutatások reményt adnak más, eddig gyógyíthatatlan betegségek kezelésére is a közeljövőben.

IRODALOM

- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371(9630):2120-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6)
- Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med* 2002;4(1):20-6. <https://doi.org/10.1097/00125817-200201000-00004>
- Wirth B, Brichta L, Schrank B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119(4):422-8. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0156-7>
- Lewelt A, Newcomb TM, Swoboda KJ. New therapeutic approaches to spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12(1):42-53. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0240-9>
- US Food and Drug Administration. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. 2016. <http://www.fda.gov>. Letöltve: 2017.07.06.
- Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol* 2016;31(7):899-906. <https://doi.org/10.1177/0883073815627882>
- Singh NH, Howell MD, Androphy EJ, et al. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther* 2017 doi: 10.1038/gt.2017.34. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.34>
- Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2 open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8)
- Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002445>
- Biogen. Biogen and Ionis Pharmaceutica is report nusinersen meets primary endpoint at interim analysis of phase 3 ENDEAR study in infantile-onset spinal muscular atrophy. 2016. <http://www.biogen.com>. Letöltve: 2017. 07. 03.
- Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155-61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>
- Biogen. Biogen and Ionis Pharmaceutica is announce SPINRAZA (nusinersen) meets primary endpoint at interim analysis of CHERISH study in later-onset spinal muscular atrophy. 2016. <http://www.biogen.com>. Letöltve:2017. 07. 03.
- Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II. and III. *J Child Neurol* 2011;26(12):1499-507. <https://doi.org/10.1177/0883073811420294>
- SPINRAZA (nusinersen) US Prescribing Information, 49655-01. Cambridge, MA@ Biogen Inc. December 2016.
- Grieger JC, Samulski RJ. Adeno-associated virus as a gene therapy vector: vector development, production and clinical applications. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2005;99:119-45. https://doi.org/10.1007/10_005
- Mendell J, Al-Zaidy SA, Shell R, et al. AVXS-101 Phase 1 Gene Therapy Clinical Trial in SMA Type 1: Event Free Survival and Achievement of developmental milestones (CT.003) *Neurology* 2017;88(16 Supplement):CT.003.
- Bertini E, Dessaud E, Mercuri E, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):513-22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30085-6)
- Hendel A, Bak RO, Clark JT, et al. Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. *Nat Biotechnol* 2015;33:985-9. <https://doi.org/10.1038/nbt.3290>

LONG-TERM FOLLOW-UP RESULTS OF CONCOMITANT CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY ADJUVANT TEMOZOLOMIDE THERAPY FOR GLIOBLASTOMA MULTIFORME PATIENTS. THE IMPORTANCE OF MRI INFORMATION IN SURVIVAL: SINGLE-CENTER EXPERIENCE

LUKÁCS Gábor^{1, 2}, TÓTH Zoltán^{1, 3}, SIPOS Dávid⁴, CSIMA Melinda⁴, HADJIEV Janaki⁵, BAJZIK Gábor⁵, CSELIK Zsolt⁵, SEMJÉN Dávid⁶, REPA Imre^{1, 4}, KOVÁCS Árpád^{1, 4, 5}

¹University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Doctoral School, Pécs

²Somogy County Mórnicz Kaposi Teaching Hospital, Department of Oncology, Kaposvár

³University of Kaposvár, Health Center, PET Medicopus Nonprofit Ltd., Kaposvár

⁴University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Department of Diagnostic Imaging, Pécs

⁵University of Kaposvár, Health Center, Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, Kaposvár

⁶University of Pécs, Department of Pathology, Pécs



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0095> | www.elitmed.hu

GLIOBLASTOMA MULTIFORMÉS BETEGYAG KOMPLEX POSZTOPERATÍV KEMORADIOTERÁPIÁS ÉS ADJUVÁNS TEMOZOLOMIDTERÁPIÁJÁNAK HOSSZÚ TÁVÚ NYOMON KÖVETÉSI EREDMÉNYEI, VALAMINT A POSZTOPERATÍV MR-VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE A TÚLÉLÉSBEN. INTÉZETI TAPASZTALATOK

Lukács G, Tóth Z, Sipos D, Csima M, Hadjiev J, Bajzik G, Cselik Zs, Semjen D, Repa I, Kovacs Á

Ideggyogy Sz 2018;71(3–4):95–103.

Introduction – Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary anomaly of central nervous system. The GBM infiltrates the nearby structures from the initial tumor and its metastatic attribution is well known. The aim of our single-centered retrospective study was to introduce the importance of postoperative medical imaging confirmation of total tumor resection for patient with GBM combined concomitant and adjuvant chemoradiotherapy on a 10 year long patient follow up.

Methods – From January 2006 to April 2015 we registered 59 patients with newly diagnosed GBM at the University of Kaposvár Health Center Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. The histological diagnosis was confirmed by a proficient neuropathologist (World Health Organisation WHO; grade IV astrocytoma). According to histological status if the ECOG performance status of patients allowed it the multidisciplinary oncoteam recommended adjuvant chemoradiotherapy all features strictly by Stupp protocol. (60 Gy dose on the gross tumor volume

Bevezetés – A glioblastoma multiforme (GBM) a központi idegrendszer leggyakoribb, nagy agresszivitású, rosszindulatú primer daganata. Az intézetünkben kezelt beteganyagban, 10 éves nyomon követésen alapuló retrospektív vizsgálat célja a kezelési eredmények leírásán kívül a posztoperatív képalkotás kiemelt jelentőségének bemutatása volt, különös tekintettel az MRI által igazolt komplett sebészi reszekció túlélésre gyakorolt hatására.

Módszer – Vizsgálatuk során a Kaposvári Egyetem Egészségügyi Központ Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében 2006. januártól 2015. áprilisig 59 újonnan felfedezett, szövettanilag igazolt (World Health Organization WHO, IV. Astrocytoma) GBM-es beteg adatait dolgoztuk fel. Minden beteg, akinek ECOG-státusza ezt lehetővé tette, a multidiszciplináris onkológiai bizottság döntése alapján adjuváns kemoradioterápiában részesült Stupp-protokoll szerint. Minden esetben a kezelés előtt, majd azt követően hat héttel, és háromhavonta ismételve kontrasztanyagossal koponya-MR-vizsgálat történt. A betegek 60 Gy összdózisú,

Correspondent: KOVÁCS Árpád, University of Pécs, Faculty of Health Sciences, Doctoral School; 7621 Pécs, Vörösmarty u. 4. Telephone: (06-82) 502-050, e-mail: kovacs.arpad1979@gmail.com <http://orcid.org/0000-0002-8469-5764>

Érkezett: 2017. július 20. Elfogadva: 2017. november 20.

and 2-3 cm margin for the clinical target volume with parallel 75 mg/m² TMZ. Four weeks after monotherapeutic phase patients had to receive 6 cycles of TMZ first cycle with 150 mg/m² up to 200 mg/m². The irradiation was carried out by a conformal three dimensional planning system.

Results – 59 patients with the median age of 63 (range 17-84) year. Our sample counted 34 male patients and 25 woman patients. 14 patients underwent gross total tumor resection while, 39 patients underwent partial resection and the rest from our sample 6 patients passed through biopsy. Statistical analysis showed a lengthier survival among males than females, with a median survival of 13 months for males and females, the OS of 26.209 for males, meanwhile 15.625 for females. However, the difference is not considerable (log-rank p=0.203). Our study found that the estimated survival of patients at least 50 years old is significantly shorter at a median survival of 12 months (log rank p=0.027) than that of patients below 50 years of age at a median survival of 23 months. The longest estimated median survival was calculated with patients of ECOG '0' condition (16 months). However, no significant difference was found in the estimated survival of patients of different ECOG conditions (log-rank p=0.146). Based on the extent of surgery, complete resection resulted in the longest average survival of 36.4 months, followed by 21.5 months among patients with biopsy, and 15.8 months among patients with partial resection. Different surgical procedures, however, did not result in significant differences in survival (log-rank p=0.059). The overall survival of patients who had complete resection confirmed by MRI compared with the overall survival of patients with residual tumor confirmed by MRI as well we can estimate that there is significant difference between these two groups (p=0,004).

Conclusion – Despite complex and intense treatment, recurrence is inevitable and causes relatively rapid death. In our analysis complete resection, as defined from the neurosurgeon's report and postoperative MRI, resulted in an independently significant improvement in OS. Our results are the evidences that the treatment of patients with glioblastoma multiforme in Hungary is at least on the same level as any other developed European countries.

Keywords: glioblastoma multiforme, chemoradiotherapy, MRI, survival

3D alapú, konformális sugárkezelést kaptak konkomitáló 75 mg/m² temozolomid (TMZ) medikációval. A radioke-moterápiás fázis után négy héttel a monoterápiás TMZ-fázis kezdődött el. Az első ciklus 150 mg/m², majd a továbbiakban 200 mg/m² öt napon keresztül, 28 napos ciklusokban, összesen hat ciklust tervezve.

Eredmények – Az 59 beteg átlagéletkora 63 év (17–84 éves) volt. A vizsgálatban 34 férfi és 25 nőbeteg vett részt. 14 beteg esetében teljes tumorresekcio, 39 betegnél részleges resekcio, míg hat beteg esetén biopszia történt. A statisztikai elemzés szerint a férfiaknál a túlélés hosszabb volt, mint a nőknél, a férfiak és a nők medián túlélése 13 hónap volt, ugyanakkor a teljes túlélés (OS) a férfiaknál 26,209, a női betegek esetében 15,625 hónap volt (log-rank, p=0,203). Vizsgálatunk szerint az 50 év feletti betegek becsült túlélése szignifikánsan rövidebb volt 12 hónapos medián túléléssel (log rank p=0,027), mint az 50 évnél fiatalabb betegeknél, 23 hónapos medián túléléssel. A leghosszabb becsült átlagos túlélés az ECOG „0” állapotú (16 hónap) betegeknél adódott. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a különböző ECOG-státuszú betegek (log-rank p=0,146) becsült túlélésében. A műtéti ellátás alapján, a posztoperatív szakban MRI-vel igazolt komplett resekcioiban részesült betegek átlagtúlélése volt a leghosszabb (36,4 hónap), melyet a biopsziában részesült betegek túlélése követett 21,5 hónappal. Az MRI-vel igazolt részleges resekcioiban részesült betegek átlagtúlélése 15,8 hónap volt.

Következtetés – A komplex ellátás ellenére a GBM kiújulása gyakori, a betegek túlélése továbbra is szerény. Vizsgálatukból megállapítható, hogy a műtét utáni MR-vizsgálattal igazolt komplett resekcio esetében számíthatunk csak hosszú távú túlélésre. Eredményeink azt bizonyítják, hogy a komplex neuroonkológiai ellátásban részesülő betegek ellátása Magyarországon hasonló szinten van, mint bármely más fejlett európai országban.

Kulcsszavak: glioblastoma multiforme, radioke-moterápia, MRI, túlélés

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary tumor of the central nervous system in the adult population. GBM infiltrates the surrounding structure of the initial tumor its metastatic attribution is also well known¹⁻⁴. The treatment of GBM is a great challenge of neurooncology due to its aggressive behaviour^{5,6}. Up until 2005, the standard therapy of GBM consisted of surgical resection followed by 3D radiotherapy (RT), which has not produced significant survival benefits. The median survival follow-

ing surgery and radiotherapy was under one year. The reported overall survival (OS) at 2 years and 5 years was under 10% and 2%, respectively^{7,8}. Based on the results prior to 2005, the theory and the relevance of nitrosourea-based chemotherapy earned the most attention⁹⁻¹¹.

In 2004, *Stupp et al.* showed the importance of the addition of concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) in the complex treatment of GBM, based on the initiation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer

(EORTC), and the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group phase III trial¹². TMZ is a chemotherapeutic agent with the ability to pass through the blood-brain barrier. Moreover, it has less toxicity than any other chemotherapeutic component. The result confirmed an improvement in the two-year median survival compared to radiotherapy and surgery only¹³. The “Stupp-protocol” has become the gold standard treatment method for GBM patients since the publication of the results of the EORTC-NCIC phase III trial^{14–16}.

Several authors have reported that patients who had undergone total tumor resection confirmed by postoperative medical imaging (predominantly by Magnetic Resonance Imaging) had higher overall survival rate than patients whose surgical interventional outcome was partial resection or biopsy^{17–25}.

The largest single-center series of GBM patients with extensive tumor resections, the study of *Y. M. Li et al.* supports the established association between extent of resection and survival. It also provides evidence that the maximum safe resection of contrast-enhancing GBM volume results in a significant survival advantage relative to less extensive resections. Such an outcome is achieved without a significant increase in postoperative neurological deficits or other complications. In addition, in the subgroup that underwent complete resection of the T1 contrast-enhancing region, additional resection of the T2 FLAIR abnormality region may confer a significant added survival advantage. They concluded that pushing the boundary to 100% resection and beyond, along with the removal of a significant amount of the FLAIR abnormality region, may result in longer survival without significant increases in postoperative morbidity and should be further investigated²⁶.

The aim of our single-centered retrospective study was to examine the importance of postoperative medical imaging confirmation of total tumor resection for patients with GBM, using combined concomitant and adjuvant chemo-radiotherapy on a 10-year patient follow-up.

Materials and methods

Between January, 2006 and April, 2015, 59 patients with newly diagnosed GBM were enrolled to our study at the University of Kaposvár Health Center, Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The survey was permitted by the institutional ethical board.

All patients in our study underwent surgical intervention for GBM with an aim to carry out a maximal safe resection. However, if surgical resection was deemed to be associated with a relatively high risk of deficits due to the extent of disease or proximity to vital structures, an open or stereotactic biopsy was performed to establish a histopathological diagnosis. The extent of the resection was defined as biopsy, partial or gross total resection, based on pre- and post-operative MRI imaging, which was confirmed by a radiologist and a neurooncologist separately. All patients obtained the postoperative MRI within 48 hours after surgery. Based on our data, there was no reoperation, regardless of postoperative MRI. The histological diagnosis (World Health Organization WHO, grade IV astrocytoma) was confirmed by a neuropathologist. Within six weeks after the histologic diagnosis of glioblastoma, patients received standard radiotherapy plus concomitant daily temozolomide, followed by adjuvant temozolomide.

The implemented postoperative protocol was 3D CT-MR-based chemoradiotherapy up to 60 Gy dose on the gross tumor volume and a 2–3 cm margin for the clinical target volume (defined on postoperative T1 contrast/T2 MRI information) with parallel 75 mg/m² TMZ. Four weeks after the monotherapeutic phase, patients had received 6 cycles of TMZ (the first cycle with 150 mg/m² up to 200 mg/m²).

Contrast-enhanced MRI examination was carried out before and 6 weeks after chemoradiotherapy, and was repeated every 3 months during the first year of the follow up period. Residual or recurrent tumor was defined as the contrast enhancing part of the lesion and the sum of the longest perpendicular diameters (SPD) was calculated at each time point.

Data collection and statistical analysis was carried out using Microsoft Excel software version 2010. We focused on the length of overall survival (OS) and time to progression (TPG), dependent on age, gender, type of resection RPA classification and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance status. The ECOG Performance Status is a widely used method to assess the functional status of a patient²⁷. OS was calculated from the date of the postoperative MRI until death or the date of the last follow-up. Tumor progression was defined as an increase in tumor size more than 25% or by the presence of a new lesion on imaging. At progression, patients were assessed on the basis of their individual characteristics and offered further surgery, re-irradiation, Gamma-knife radiosurgery, second-line chemotherapy or supportive care alone.

Recursive partitioning analysis (RPA) classifica-

tion, which was initially described by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), is a useful tool that can divide patients into homogenous groups based on the length of survival²⁸. We excluded patients who were survivors but whose follow-up period was shorter than 12 months because such a short period would have been insufficient for the analysis. We applied the following statistical tests: Kaplan-Meier method, Cox-regression, Pearson χ -square test and long rank test.

Results

PATIENT CHARACTERISTICS

Fifty-nine patients at the median age of 63 (range 17–84) were evaluated. Only one patient, aged 17 years, was below 18 years of age. Based on postoperative MRI findings, gross total tumor resection was performed in 14 cases, partial tumor resection in 39 cases, and tumor biopsy in 6 cases. Patients and treatment characteristics are presented in **Table 1**.

TOXICITY, SIDE EFFECTS

Per protocol radio-chemotherapy started with the median 1 month after surgery. All patients were evaluated for toxicity during RT with concomitant temozolomide, the adjuvant-therapy period, and throughout the entire study period. Toxicity was mainly hematologic. During RT with concomitant temozolomide, most of the patients (n=42) did not have hematologic toxic effect. Seven patients had

Table 1. Main characteristics of treated patients

	n=59
Age	
Median	62 (17–83) year
>50 years	9
50> years	50
Gender	
male	34
female	25
ECOG	
0	32
1	16
2	10
3	1
Extent of surgery	
biopsy	6
partial resection	39
total resection	14

Table 2. Characteristics of toxicity and side effects

Alopecia	yes	n=9
	no	n=43
Emesis	Grade 0	n=30
	Grade 1	n=16
	Grade 2	n=5
	Grade 3-4	n=1
Hematologic	Grade 0	n=42
	Grade 1	n=7
	Grade 2	n=2
	Grade 3-4	n=1
Other	dermatitis	n=19
	hearing loss	n=2
	hypertension	n=2

grade 1, 2 patients had grade 2, and one patient had grade 3-4 hematologic toxic effects. Grade 3 neutropenia was observed in three patients, and grade 3 thrombocytopenia was observed in three patients. Non-hematologic toxicity was mild. During the therapy, grade 3-4 vomiting was observed as a side effect in only 1 patient and grade 2 emetic side effect occurred in 7 patients. 42 patients did not need any antiemetic treatment. Nine patients had treatment-related alopecia, 19 out of all patients had skin rashes, 2 patients had hearing-loss (clinically not significant), and 2 patients had severe hypertension (**Table 2**).

PROGRESSION AND SURVIVAL

MRI based tumor progression was defined as an increase in tumor size more than 25% SPD or by the presence of a new lesion on imaging, meanwhile partial response meant a 50% decrease of the tumor SPD. We also classified complete resection (CR) and stable disease (SD). SD means that the change of the tumor SPD is between the above specified range.

Statistical analysis showed a longer survival rate among males than females, with a median survival of 13 months for both males and females. The OS was 26.209 for males, and 15.625 for females. However, the difference is not considerable (log rank: χ^2 : 1,474 p=0.225). Our results are therefore consistent with those of Lövey et al. (2013), who reported that female patients have a lower survival rate than male patients, but they are different in that their study finds gender being a differentiating factor in survival (**Figure 1**).

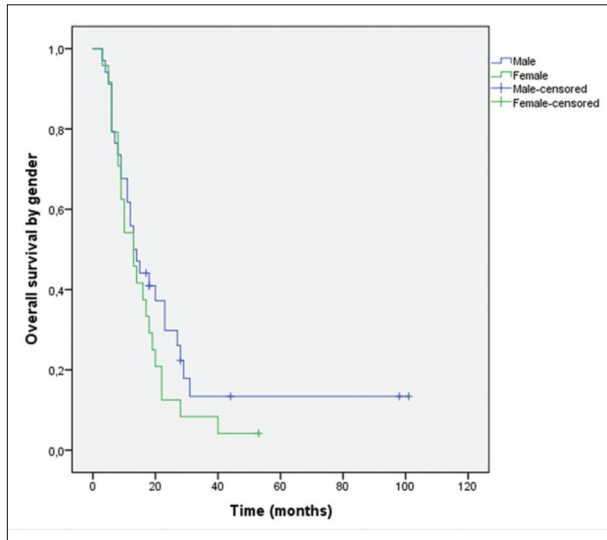


Figure 1. Overall survival by gender

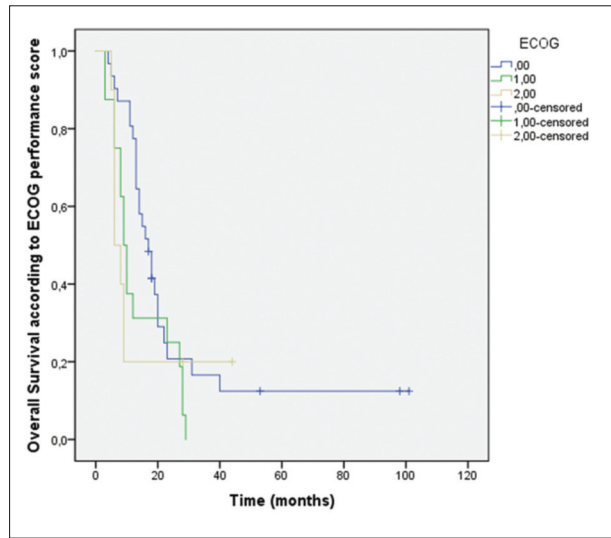


Figure 3. OS according to ECOG performance score

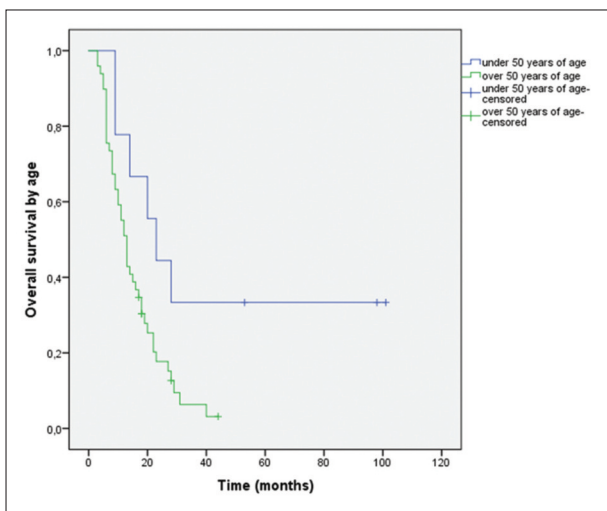


Figure 2. Overall survival of age groups

For the analysis of the differentiating factor of age, our study divides patients into two age groups in accordance with relevant literature, comparing the survival rate of patients below the age of 50 (9 patients) with those of above 50 (50 patients), (median survival < 50 years: 23 months, median survival >50 years: 13 months (log rank: χ^2 : 5,163 $p=0,023$) (**Figure 2**).

According to the results of performance status research (**Figure 3**), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) condition affects the survival of patients diagnosed with GBM. The general condition of most patients (27) in the sample was ECOG '0'. Only one patient was of ECOG '3' condition. The longest estimated median survival was calculated with patients of ECOG '0' condition (16

months). However, no significant difference was found in the estimated survival of patients of different ECOG conditions (median survival ECOG 0: 17 months, median survival ECOG 1: 9 months, median survival ECOG 2: 6 months. (log rank: χ^2 : 3.842 $p=0.146$).

The ECOG '3' category was not included in the analysis due to the low number of patients. Nevertheless, it can be noted that the longest median survival was found in the group of patients of ECOG 0 performance status (17 months).

RPA (recursive partitioning analysis) status is a significant factor in the estimated survival of the groups (median survival RPA 3: 20 months, median survival RPA 4: 13 months, median survival RPA 5: 8 months, median survival RPA 6: 6 month, log rank: χ^2 : 8,690 $p=0,034$). However, as age is a differentiating factor itself, further multivariate analysis is required on a larger sample to determine which variable has a direct role, and which has an indirect role (**Figure 4**).

Besides the differentiating factors discussed above, our study paid special attention to the relation between survival, the outcome of surgery (biopsy, partial or complete resection) and the results of MRI imaging after surgery (**Table 3**). The study also analyses the survival benefits that a complete resection offers, and whether MRI imaging permits a more precise estimation of life expectancy than an estimation based on anamnesis. Based on the extent of surgery, complete resection resulted in the longest average survival of 36.4 months, followed by 21.5 months among patients with biopsy, and 15.8 months among patients with partial resection. Different surgical procedures, however, did

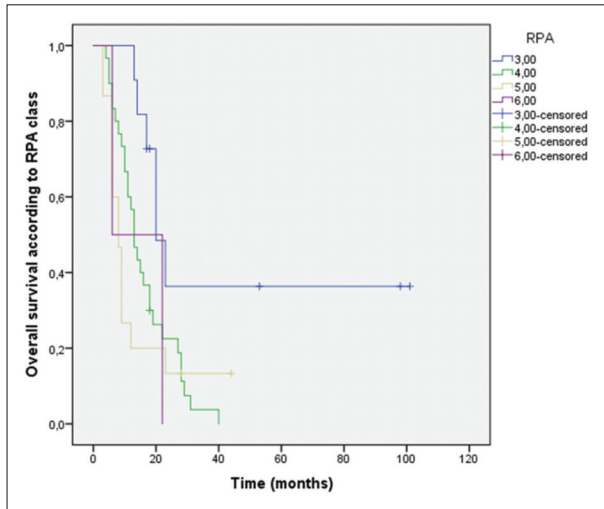


Figure 4. Overall survival according to RPA class (RPA: Recursive partitioning analysis. glioblastoma multiforme prognosis can be divided into three subgroups dependent on KPS, the age of the patient, and treatment²⁰)

post-operative MRI scan to confirm the outcome of the surgery (biopsy/partial resection/complete resection). According to the surgeons, the outcome of the surgeries were 28 times biopsy, 12 times partial resection, and 14 times total resection. The post-operative MRI scan confirmed only 13 total resections, whereas in other cases residual tumor was diagnosed. The overall survival of patients who had complete resection confirmed by MRI was comparable with the overall survival of patients with residual tumor confirmed by MRI, therefore we can estimate that there is significant difference between these two groups (median survival biopsy: 28 months. Median survival partial resection: 12 months. Median survival total resection: 14 months (log rank: χ^2 : 5.778 p=0.059). We can observe that patients with total resection confirmed by MRI carry a notable survival advantage.

As we can see in the results of our study, we can state that the survival time of patients with complete resection confirmed by MRI is significantly

Table 3. The extents of surgery, and the presence or absence of residual tumor, as confirmed by MRI

Extent of surgery	MRI confirmed residual tumor (number of cases)	MRI did not confirm residual tumor (number of cases)	Sum
Biopsy	6		6
Partial resection	37	2	39
Total resection	5	9	14
Number of cases	48	13	59

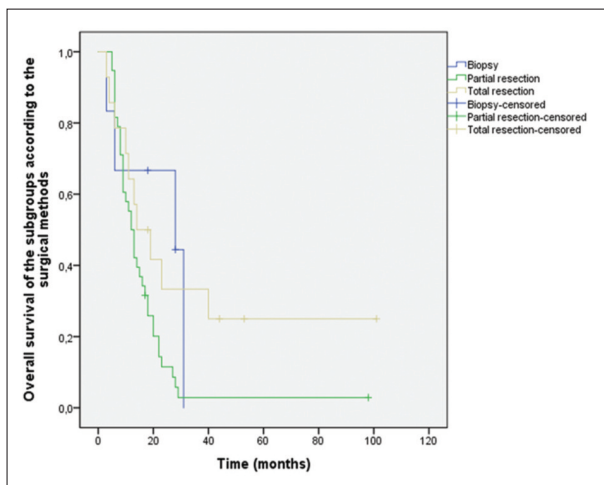


Figure 5. Overall survival of the subgroups according to the surgical methods

not result in significant differences in survival (log-rank p=0.059) (Figure 5).

Right after every intervention, we performed a

longer than that of patients with residual tumor (Table 4). According to our results, it is clearly seen that postoperative MRI can provide a more objective expectation of the patients' expected survival (median survival total resection according by MRI: 19 months, median survival partial resection according by MRI: 12 months, log rank: χ^2 : 5.026 p=0.025) (Figure 6).

In the statistical analysis, we were looking for variables that are good predictors of survival of patients by using a mathematical statistical test, Kaplan-Meier survival analysis, with the descriptive statistics of the major characteristics of patients treated with GBM. To find out the most significant influencing variable, Cox regression was performed.

The type of surgical procedure (biopsy, partial resection, total resection) and the results of the MRI were included in the model. Based on the Cox regression, the MRI was a significant determinant of the surgical procedure and the MRI variables. (Surgery: p=0.250; CI: 0.773–2.688; MRI: p=0.017; CI: 1.233–8.774).

Table 4. The extents of surgery and the results confirmed by MRI following three months of postoperative therapy

Response after 3 months of postoperative therapy	Complete Response (number of cases)	Progressive Disease (number of cases)	Partial Response (number of cases)	Stable Disease (number of cases)	Number of cases
Biopsy		3		3	6
Partial resection	1	14	14	10	39
Total resection	6	3	1	4	14
Number of cases	7	20	15	17	59

Discussion

At the end of the 20th century, there were some attempts to improve the poor prognosis of patients with GBM. Those attempts, including changes in radiotherapy protocols, doses, and the addition of nitrosourea-based chemotherapy, resulted in minimal success. At the beginning of the 21st century, temozolomid showed promising results for the treatment of recurrent anaplastic glioma, especially in GBM. In the phase III EORTC-NCIC study, Stupp et al. combined the initial treatment for GBM with temozolomide and radiotherapy, which led to improved survival rates compared with radiotherapy alone. Several trials are investigating the addition of other treatments to temozolomide and radiotherapy such as inhibitors for the epidermal growth factor receptor, antiangiogenic drugs or mammalian target of rapamycin or integrins.

According to previous studies, the application of the Stupp protocol improves the survival of patients diagnosed with GBM¹⁻³. It is also well known that a complete resection of the tumor can significantly increase the life expectancy of patients²¹. In our study, we showed that complete resection without confirmation with MRI cannot be considered as a

prognostic factor (**Table 5**). Although we analyzed only 58 patients in our retrospective study, we can state that the survival time of patients with complete resection confirmed by MRI is significantly longer than that of patients with residual tumor. According to our results, it is clearly seen that postoperative MRI can provide a more objective expectation of the patients' expected survival (**Figure 6**). On the other hand, the survival of patients did not differ significantly depending on the surgical outcome (biopsy, partial resection or total resection). For us, this means that the surgical procedure cannot predict the extent of the expected survival, but the MRI can foreshadow the relevant expectation.

The data of our study show the same results as a single-center study of GBM patients with extensive tumor resections of Yan et al.²⁶ This study supports the established association between the value of extent of resection and survival and presents additional data that pushing the boundary of a conventional 100% resection by the additional removal of a significant portion of the FLAIR abnormality region, when safely feasible, may result in the prolongation of survival without significant increases in overall or neurological postoperative morbidity. Differently to the findings of Lövey et al., our study

Table 5. Prognostic factors and survival. Comparison of our data and the results of Stupp

	Stupp (%)	Our data (%)
under /over 50 years	33/67	15,3/84,7
female/male	36/64	42,4/57,6
ECOG 0/1/2	39/47/13	54,2/27,1/16,9
complete/partial resection/biopsy	40/44/16	23,7/66,1/10,2
RPA III/IV/V	15/53/32	20,3/50,8/25,4
Median survival (month)		
	Stupp	Our data
whole sample	14,6	13
under /over 50 years	17,4/13,6	23/13
biopsy/partial/complete resection	9,4/13,5/18,8	28/12/14
RPA III/IV/V	18,7/16,3/10,7	20/13/8

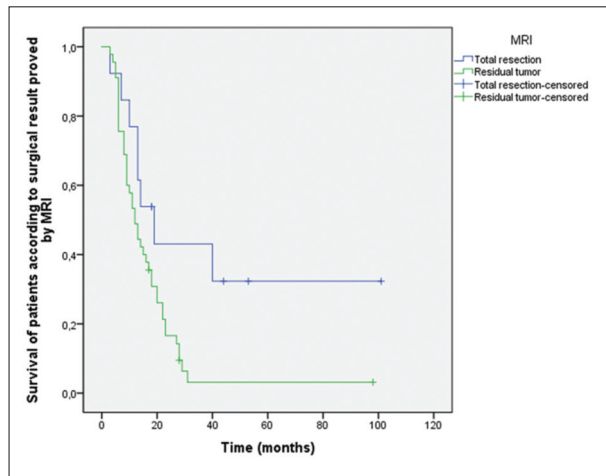


Figure 6. Survival of patients according to surgical result proved by MRI

found that the estimated survival of patients at or over 50 years of age is significantly shorter at a median survival of 12 months (log rank $p=0.027$) than that of patients under 50 years of age at a median survival of 23 months. The results of our study suggest that long-term patient survival is influenced by total resection confirmed by MRI. If the postoperative MRI indicates residual tumor, it is recommended to repeat the total resection unless technical obstacle arise.

Surgical efficiency could be improved with intraoperative MRI but its technical conditions are limited.

Conclusion

GBM is the most common primary brain tumor in adults with inevitable recurrence after oncotherapy.

REFERENCES

1. Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y, Ogura M, Sakanaka K, Miyamoto S, et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol* 2013;8:97. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-97>
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
3. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345>
4. Lövey J, Fedorcsák I, Bajcsay A, Sipos L, Mangel L, Kásler

The insufficient effect of “gold standard” temozolomide-based concomitant radiochemotherapy may be due to the inability to prevent tumor cell invasion. Despite complex and intense treatment, recurrence is inevitable, and causes relatively rapid death. In our study, complete resection, as defined by the neurosurgeon’s report, and confirmed by postoperative MRI resulted in an independently significant improvement in OS.

Many patients with GBM survive for several years. However, actual long term survival and cure are not possible. We can conclude that the results of our study of the patients in our region who are suffering from GBM are comparable with the data of other international studies. We need to emphasize that the achievement of the appropriate therapeutic efficiency predominantly depends on age, performance status, histology and the extent of surgical resection. Our results show evidence that the treatment of patients with GBM in Hungary is at least on the same level as in any other developed European country.

Historically, with the use of conventional postoperative MRI scans, it was not uncommon for a patient to be taken back to the operating room one or two days following their initial procedure to resect any residual tumor that may have been visualized on such conventional postoperative images. According to our data, there was not any patient to be taken back to the operating room for resection of the visualized residual tumor.

In the early 1990’s a new technology, intraoperative MRI (iMRI), was developed which has had the greatest impact in providing surgeons with direct radiographic confirmation of their desired results while the patient is still in the operating theater. Previous studies have shown this technology to be extremely beneficial in illustrating these results in patients with GBM’s²²⁻²⁵.

- M, Bagó A. Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme. *Hungarian Oncology* 2013;57:232-9.
5. Behm T, Horowski A, Schneider S, Bock HC, Mielke D, Rohde V, et al. Concomitant and adjuvant temozolomide of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(10):2142-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.08.002. Epub 2013 Aug 12. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.08.002>
 6. Jeon HJ, Kong DS, Park KB, Lee JI, Park K, Kim JH, Kim ST, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(8):679-82. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.06.013>
 7. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Rödel C, Weiss C. Radiochemotherapy with temozolomide for patients with glioblastoma. Prognostic factors and long-term outcome of unselected patients from a single institution. *Strahlenther Onkol* 2011;187(11):722-8. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-2230-x>
 8. Ortega A, Sarmiento JM, Ly D, Nu-o M, Mukherjee D, Black KL, et al. Multiple resections and survival of recurrent glioblastoma patients in the temozolomide era. *J Clin Neurosci* 2016;24:105-11. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.047>
 9. Ening G, Osterheld F, Capper D, Schmieder K, Brenke C. Risk factors for glioblastoma therapy associated complications. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;134:55-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.01.006>
 10. Joo JD, Kim H2, Kim YH, Han JH, Kim CY. Validation of the Effectiveness and Safety of Temozolomide during and after Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastomas: 10-year Experience of a Single Institution. *J Korean Med Sci* 2015;30(11):1597-603. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.11.1597>
 11. Tsien CI, Brown D, Normolle D, Schipper M, Piert M, Junck L, et al. Concurrent temozolomide and dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):273-9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2073>
 12. van Genugten JA, Leffers P, Baumert BG, Tjon-A-Fat H, Twijnstra A. Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme – in routine clinical practice. *J Neurooncol* 2010;96(2):249-57. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9956-7>
 13. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
 14. Hoffer mann M, Bruckmann L, Kariem Mahdy A, Aslhaber M, Payer F, von Campe G. Treatment results and outcome in elderly patients with glioblastoma multiforme – a retrospective single institution analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;128:60-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.006>
 15. Barbagallo GM, Paratore S, Caltabiano R, Palmucci S, Parra HS, et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 2014;37(6):E4. <https://doi.org/10.3171/2014.9.FOCUS14502>
 16. Kumar N, Kumar P, Angurana SL, Khosla D, Mukherjee KK, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(Suppl 1):S46-55. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.116455>
 17. Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Chonan M, Mano Y, Shibahara I, et al. Treatment results of glioblastoma during the last 30 years in a single institute. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013;53(11):786-96. Epub 2013 Oct 21.
 18. Olubiyi OI, Ozdemir A, Incekara F, Tie Y, Dolati P, Hsu L, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging in intracranial glioma resection: A single-center, retrospective blinded volumetric study. *World Neurosurg* 2015;84(2):528-36. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.04.044>
 19. Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, Docquier MA, van Maanen A, Duprez T, Raftopoulos C. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie* 2014;60(4):143-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.03.010>
 20. Shaw EG, Seiferheld W, Scott C, Coughlin C, Leibel S, Curran W, et al. Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2003;57(2):S135-6. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00843-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00843-5)
 21. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W, and the ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: An RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol* 2008;10(6):1025-34. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-052>
 22. Bohinski RJ, Kokkino AK, Warnick RE, et al. Glioma Resection in a Shared-Resource Magnetic Resonance Operating Room after Optimal Image-Guided Frameless Stereotactic Resection. *Neurosurgery* 2001;48:731-42.
 23. Hirschberg H, Samset E, Hol PK, et al. Impact of intraoperative mri on the surgical results for high-grade gliomas. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2005;48:77-84. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830225>
 24. Schulder M, Carmel PW. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Impact on Brain Tumor Surgery. *Cancer Control* 2003;10:115-24. <https://doi.org/10.1177/107327480301000203>
 25. Nimsy C, Fujita A, Ganslandt O, et al. Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2004;55:358-70. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000129694.64671.91>
 26. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurgery* 2016;124(4):977-88.
 27. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
 28. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-10. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.9.704>

A KOGNITÍV KÉPESSÉGEK VÁLTOZÁSAI IDŐSKORBAN

JUHÁSZ Dóra¹, NÉMETH Dezső^{2, 3}

¹Szegedi Tudományegyetem, Neveléstudományi Doktori Iskola, Szeged

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológia Intézet, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia, Kognitív Idegtudományi és Pszichológia Intézet, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0105>

www.elitmed.hu

CHANGES OF COGNITIVE FUNCTIONS IN HEALTHY AGING

Juhász D, Németh D

Ideggogy Sz 2018;71(3–4):105–112.

Elméleti háttér – Az idegrendszer időskori változásai kognitív teljesítményromláshoz vezethetnek. Ez negatív hatással lehet a mindennapi tevékenységek megtervezésére, kivitelezésére egyaránt, mely az idős személyek esetében ronthatja az életminőséget. Fontos kérdést vet fel tehát, hogy a hanyatlás a fiatalabb korúakhoz képest mely kognitív funkciókat érinti, illetve milyen mértékű.

Cél, módszerek – A jelen kutatás célja a Számterjedelem, Számlálási Terjedelem, Hallási Mondatterjedelem, valamint a Betű, Szemantikus és Cselekvés Fluencia Tesztet alkalmazva megvizsgálni, hogy a fiatalabb és idősebb korcsoportok egymáshoz képest hogyan teljesítenek az egyes munkamemória- és végrehajtó funkciókat mérő teszteken, valamint hogy az öregedés milyen mértékben rontja a kognitív képességeket. A kutatásban 85 személy vett rész, két életkori csoportra bontva.

Eredmények – Az eredmények arra utalnak, hogy minden teszt esetében a fiatal korcsoport szignifikánsan jobban teljesít az idősebb csoporthoz képest, azonban az egyszerűbb rövid távú emlékezetet mérő Számterjedelem Teszt esetében a fiatal korcsoporthoz képest az idősebbeknél tapasztalható hanyatlás mértéke kisebb, mint a komplex munkamemóriát vizsgáló Számlálási, illetve Hallási Mondatterjedelem Teszt esetén. Az idősebb személyek eredményeit tovább elemeztük, hogy teljesítményük egymáshoz képest az életkor növekedésével arányosan is hanyatlást mutat, mely erőteljesebb a frontális lebenyt is érintő funkciókat vizsgáló fluenciatesztek esetén.

Következtetések – A jelen kutatás számos neuropszichológiai teszt segítségével térképezte fel a munkamemória- és végrehajtó funkciók időskori változásait. Az eredmények hozzájárulhatnak a fókuszáltabb neuropszichológiai terápiák kidolgozásához, valamint az idősebb személyek életminőségének javítására törekvő prevenciós programok kialakításához.

Kulcsszavak: életkorral kapcsolatos kognitív hanyatlás, munkamemória, végrehajtó funkciók, idősor, dementia

Introduction – Mental health has crucial role in our life. Cognitive changes or decline can lead to many difficulties in daily routine of older people (e.g. organization of daily activities), which can, consequently, influence their well-being. Therefore it is an important question, which cognitive abilities are affected by age-related decline.

Methods – In our study we aimed to investigate the changes of cognitive abilities in healthy older adults between 61 and 85 years of age compared to the performance of younger adults. Digit span, counting span, listening span, letter fluency, semantic fluency and action fluency tests were used to assess cognitive abilities, namely working memory and executive functions.

Results – The results showed that younger adults performed significantly better in all tests than older adults. Importantly, the performance of older adults was better on tests requiring less complex mental computations (e.g. digit span test) than on more complex tests where both storing and manipulating information was required (e.g., counting span test). We also showed that within the older age group, cognitive functions' decline was linearly associated with increasing age.

Conclusion – The present study used several, well-established neuropsychological tests to map the changes of working memory and executive functions in healthy older adults between 61 and 85 years of age compared to younger adults. Our findings can contribute to the development of prevention programs aimed at improving the quality of life of older adults and preventing age-related cognitive decline.

Keywords: age-related cognitive decline, working memory, executive function, aging, dementia

Levelező szerző (correspondent): NÉMETH Dezső, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológia Intézet; 1071 Budapest, Damjanich u. 41–43. Telefon: (06-1) 461-4500/3665, e-mail: nemethd@gmail.com

Érkezett: 2017. július 18. Elfogadva: 2017. november 14.

Bevezetés

A KOGNITÍV FUNKCIÓK IDŐSKORI VÁLTOZÁSAI

A mai társadalmunkban egyre magasabb az aktív életet folytató idősebb emberek száma. Ezek az elvárások megkívánják a későbbi életkorig kitolódó kötelező munkavégzést, így a fizikai és szellemi frissességet, mentális egészséget is. A mentális egészség magában foglalja azt, hogy képesek vagyunk munkába járni, megküzdünk a mindennapi problémákkal, feszültségekkel, társasági életet élünk, teljesnek érezzük életünket¹. A mentális problémák (tartós feszültség, lehangoltság) hatásával vannak az érzésekre, gondolatokra, cselekvésekre, valamint a mindennapi életben nehézségeket okozhatnak. Az idősebb személyek esetében az is kiválthat tartós feszültséget, hogy a fiatalabb személyekhez képest szellemileg ők már kevésbé aktívak, munkavégzésük minőségét negatívan befolyásolhatják akár figyelmi, vagy emlékezeti nehézségek. Ezen tényezők indokolttá teszik az időskori kognitív funkciók széles körű vizsgálatát². A kutatási eredmények alapján a legtöbb kognitív képesség (figyelem, érzékelés-észlelés, emlékezet, gondolkodási funkciók) gyermekkortól kezdve folyamatosan fejlődik, felnőttkorban mutatja a legjobb eredményeket, majd idősebb korban (körülbelül 60 év felett) hanyatlásnak indul^{3, 4}. A hanyatlás mértéke számos genetikai, környezeti, valamint szociális faktortól is függhet és egyénenként változhat⁵.

A biológiai faktorokat tekintve fontos tényező az egyes betegségekre való hajlam, ugyanis viszonylag korai életkorban elkezdődhet jelentősebb kognitív hanyatlás olyan neurodegeneratív betegség kialakulása esetén, mint például az Alzheimer-kór^{6, 7}. Egészséges személyekkel végzett, képalkotó eljárásokat alkalmazó idegrendszerrel kapcsolatos kutatások szerint az agyi szürke- és fehérállományok (frontális és temporalis lebeny) méretének időskori változásai váltják ki az alacsonyabb teljesítményt bizonyos kognitív képességek terén (frontális lebeny – gondolkodási és kontrollfunkciók)^{4, 8}. Fontos megjegyezni, hogy a hanyatlás mértékében az egyes kognitív képességek terén tapasztalhatóak eltérések. Egyes kutatók úgy találták, hogy míg a memóriafunkciók közül a rövid távú emlékezet az életkor előrehaladtával csupán kis mértékben romlik, a hosszú távú emlékezet működése azonban szignifikánsan alacsonyabb szintű az idősek esetében a fiatalabb korosztályokhoz képest⁹. Más eredmények arra utalnak, hogy a hosszú távú emlékezeten belül, a deklaratív emlékezet szemantikus része, mely a tárgyak használatával, szavak jelentésével

kapcsolatos ismeretekért felelős, sok idős ember esetében viszonylag megtartott¹⁰. Ennek oka lehet, hogy ezek az elsajátított ismeretek (reprezentációk) a gyakorlások során (szenzoros-motoros), illetve előhívások számával egyre automatikusabbá válnak, mely révén kisebb mértékben felejtődnek el. A gyakorlások (elsősorban a motoros) mögött meghúzódó idegrendszeri struktúrák az ősbibb kéreg alatti struktúrák (thalamus, nucleus caudatus), melyek érésüket tekintve már gyermekkorban megérnek, és egészen időskorig jól funkcionálnak. Azonban a kontrollfolyamatokért felelős frontális lebeny érését tekintve a legkésőbb megérő (körülbelül 25 éves korra), de leghamarabb leépülő idegrendszeri struktúra, mely révén a kontrollfunkciók (munkamemória-végrehajtó funkciók) is hanyatlának a kor előrehaladtával¹¹⁻¹³. Tehát az alaptudás (reprezentációk) időskorban sem veszik el, és sok esetben elő is hívható, olyan munkamemória-funkciók azonban, mint a végrehajtó és kontrollfunkciók, melyek segítik a reprezentációkkal való operálást, a korrall párhuzamosan fokozatosan hanyatlának, így számos munkamemóriát igénylő feladatban nyújtott teljesítmény is vélhetően alacsonyabb szintű lesz. Más kutatási eredmények azonban arra utalnak, hogy életünk során hiába szerzünk meg egy alaptudást (tapasztalatok, élmények, valamint ismeretek szerzése), bizonyos tipikus, időskorral járó problémák (mint név-, valamint szóelőhívási nehézségek) akadályozzák a jó kognitív teljesítmény produkálását, mely hozzájárul a hosszú távú emlékezet alacsonyabb szintű működéséhez^{9, 14}. Egyes elméletek szerint a korrall romlik a feldolgozási sebesség és ez okozza számos kognitív funkció romlását^{4, 14}. Az idősek esetében az egyes feladatoknál lényeges, hogy milyen tempóval mutatunk be ingereket: ha gyorsan követik egymást az ingerek, az idősek teljesítménye romlik a fiatalokéhoz képest, azonban az idő növelésével párhuzamosan az idősek és fiatalok közötti szignifikáns eltérés eltűnik⁹. Más elméletek szerint nem a feldolgozási sebesség, hanem sokkal inkább a végrehajtó funkciók, azon belül is a feladatvégzés közben érkező irreleváns válaszok, információk kontrollált legátolásának alacsonyabb szintű működése ronthatja le az idősebbek kognitív teszteken nyújtott teljesítményét¹⁵.

A kognitív hanyatlás mértékében számos kutatás szerint fontos szerepet játszhat többek között az egyén életvitele is (például mozgás, káros szenvedélyek)^{16, 17}, valamint az iskolázottság mértéke is befolyásoló tényező: minél magasabb a tanulással eltöltött évek száma, annál kisebb a kognitív hanyatlás mértéke⁹. Újabb kutatási eredmények szerint a kétnyelvűség is fontos szereppel bír a kognitív képességek „karbantartásában”, ugyanis úgy

tűnik, hogy az idősebb személyeknél lassítja a kontrollfunkciók leépülését¹⁸.

A mindennapi tevékenységekhez, a már említett aktív – akár időskori – életvitel megfelelő színvonalú folytatásához elengedhetetlen a rövid távú emlékezet hatékony működése. A kognitív képességeket tárgyaló kutatási eredmények olykor ellentétesnek tűnhetnek, melyet valószínűleg az időskori hanyatlás mértékében tapasztalható eltérések, valamint az egyes kutatásokban alkalmazott vizsgálóeszközök sokszínűsége is kiválthat, de befolyásoló tényező lehet az is, hogy számos kutatásban csupán egyetlen eszköz eredményeire támaszkodnak. Sok esetben alkalmazzák csak a Számterjedelem Tesztet, csak a Stroop-tesztet, vagy csak az N-Back-tesztet egy-egy kutatás keretein belül, azonban a tesztek érzékenysége az időskori kognitív változásokra nem egyforma¹¹. Ezen észrevételek alapján kutatásunkban mindenképpen indokoltnak tartjuk az idősök rövid távú emlékezeti működésének egyidejű, több teszttel történő vizsgálatát.

A MUNKAMEMÓRIA- ÉS A VÉGREHAJTÓ FUNKCIÓK

A munkamemória – mint kognitív funkció – olyan rövid távú emlékezet, mely az információt rövid ideig megtartja és manipulálja. Napjainkban leginkább elfogadott munkamemória-modell a *Baddeley*¹⁹ által leírt modell, mely alapján a munkamemória négy, egymással kapcsolatban álló, de egymástól függetlenül működő alegységből áll. Ezek az egységek a következők: 1. központi végrehajtó, 2. téri-vizuális vázlattömb, 3. fonológiai hurok, 4. epizodikus puffer. A központi végrehajtó az alrendszer felett áll, összehangolja azok működését, valamint felelős a kognitív folyamatok (például figyelem, stratégiák alkalmazása stb.) irányításáért. A téri-vizuális vázlattömbnek fontos szerepe van a téri tájékozódásban és a téri feladatok tervezésében és kivitelezésében. A fonológiai hurok, más néven verbális munkamemória feladata a fonológiai információ kezelése. Fontos szerepe van az anyanyelv elsajátításában, és a későbbi idegen nyelvek tanulásában. Az epizodikus puffer a különböző helyekről érkező információkat integrálja. Feltételezhetően kapcsolatban áll a hosszú távú emlékezettel is. A jelen kutatás fókuszában elsősorban a központi végrehajtó és a fonológiai hurok (verbális munkamemória) vizsgálata áll. A munkamemóriát és végrehajtó funkciókat vizsgáló kutatási eredmények közül számosat görcső alá véve jól észrevehető, hogy a kutatások máshogyan rendezik életkori csoportokba az idős személyeket és különböző nehézségű, akár bonyolultabb, sok

esetben az idősök számára idegen, számítógép használatát megkívánó diagnosztikai eszközöket alkalmaznak. A jelen kutatásban kiemelt fontosságú, hogy az idősök kognitív képességeit – így a verbális munkamemóriát, komplex verbális munkamemóriát és a végrehajtó funkciókat – számos, minden idős ember számára (61–85 éves korig) könnyedén értelmezhető feladatokkal, egy kutatáson belül vizsgálja.

Összességében jelen kutatás elsődleges célja számos munkamemória mérésre alkalmas eszköz segítségével feltérképezni a verbális munkamemória- és végrehajtó funkciók működésében fellelhető eltéréseket a fiatal felnőttek és idősök között az alábbi hipotézisek mentén: 1. Az időskori változások miatt minden teszt esetében a fiatal felnőttek jobban teljesítenek, mint az idős személyek. 2. A Számterjedelem Teszt relatív egyszerűsége miatt ebben a feladatban időskorban nem tapasztalható oly mértékű hanyatlás, mint a komplexebb Számlálási és Hallási Mondatterjedelem Teszteken. 3. A verbalitást jobban igénylő Hallási Mondatterjedelem, Betű Fluencia, Szemantikus Fluencia és Cselekvés Fluencia Teszten elért eredmények időskorban alacsonyabb szintűek a verbalitást kevésbé igénylő Számterjedelem és Számlálási Terjedelem Teszt eredményeihez képest. Az eddigi kutatási eredmények között kevés az, amely az időskori kognitív változásokat egy kutatáson belül számos pszichodiagnosztikai eszközzel részletesen feltérképezné, tehát a jelen kutatás e témakörben hiánypótló.

Módszerek

RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatban összesen 85 személy vett részt (24 férfi, 61 nő), 18 és 29, valamint 61 és 85 éves kor között, két életkori csoportra osztva (**1. táblázat**). A vizsgálati személyeket kényelmi mintavétellel gyűjtöttük, a részvétel önkéntes alapon történt. A kényelmi mintavétel veszélye, hogy könnyen ad lehetőséget a szubjektív alapú mintavételi torzításra, azonban elsősorban az idősebb személyek előzetes ismeretség nélkül nagyon elzárkóznak a tesztfelvételek elől, ezért ez a mintavételi eljárás tűnt a legcélravezetőbbnek. A tesztek felvétele napközben, csendes környezetben, a vizsgálati személyek otthonában történt. A tesztfelvételek teljes időtartama 30 és 60 perc között jelölhető. A tesztek felvételének sorrendje egyénenként változott. Az idősebb személyek kognitív státuszát külön – a globális hanyatlást mérő skálákkal – nem mértük fel, mert

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő személyek korcsoportonkénti elemszáma, átlagos életkora, a nemek aránya, valamint a tanulással töltött éveinek száma (átlag). A szóródási mutató az átlag standard hibája (SEM, Standard Error Mean)

Életkor	Elemszám	Nem	Iskolázottság
18–29 év (átlag: 21,98; szórás: 3,17)	n=50	18 F/32 N	14,88 (szórás: 2,45)
61–85 év (átlag: 67,88; szórás: 7,71)	n=35	6 F/ 29 N	13,63 (szórás: 3,61)

az általunk felvett komplex munkamemória-tesztek is jól mérik a kognitív képességeket. Minden személyt kikérdeztünk az általános egészségi állapotáról, hogy kiszűrjük a gyógyszeres kezelést igénylő neurológiai, illetve pszichiátriai betegségeket, mert ezen gyógyszerek befolyásolhatják a kognitív képességeket felmérő teszteken nyújtott teljesítményt. Az idősebb személyek esetében többnyire jellemző a szív- és érrendszeri betegségek megléte, azonban az ezzel kapcsolatos gyógyszerek szedése markánsan nem befolyásolja a teszteken nyújtott teljesítményt, így az ilyen problémákkal küzdő személyeket nem szelektáltuk ki az adatelemzéskor. A vizsgálat során betartottuk a Magyar Pszichológiai Társaság által előírt etikai szabályokat. A jelen tanulmány alapját képező vizsgálat az ELTE Pszichológiai Kutatásetikai Bizottsága révén rendelkezik etikai jóváhagyással.

VIZSGÁLATI ESZKÖZÖK

A verbális rövid távú emlékezet (fonológiai hurok) vizsgálatára a Számterjedelem Tesztet, a komplex verbális munkamemória mérésére a Számlálási Terjedelem Tesztet, valamint a Hallási Mondatterjedelem Tesztet, a központi végrehajtó vizsgálatára pedig a Betű, Szemantikus és Cselekvés Fluencia Teszteket alkalmaztuk.

SZÁMTERJEDELEM TESZT

A Számterjedelem Teszt (Digit Span Test) a verbális munkamemória (fonológiai hurok) vizsgálatát teszi lehetővé. A teszt *Jacobs*²⁰ nevéhez köthető, magyar nyelvű változatát *Racsmány* és munkatársai²¹ dolgozták ki.

SZÁMLÁLÁSI TERJEDELEM TESZT

A Számlálási Terjedelem Tesztet (Counting Span Test) – mely a komplex verbális munkamemóriát méri fel – *Case* és munkatársai²² 1982-ben, míg magyar nyelvű adaptációját *Fekete, Filep, Gyüre, Ujvári, Janacsek* és *Németh*²³ 2010-ben dolgozták ki.

HALLÁSI MONDATTERJEDELEM TESZT

A Hallási Mondatterjedelem Teszt (Listening Span Test) kidolgozása *Daneman* és *Blennerhasset*²⁴ nevéhez köthető, hazai változatát pedig *Janacsek* és munkatársai²⁵ dolgozták ki. Ezen teszt szintén a komplex verbális munkamemória mérésére szolgáló eszköz.

FLUENCIATESZTEK

Ezen teszt a végrehajtó funkciók vizsgálatát teszi lehetővé. A vizsgálati személyekkel a fluenciateszt három verziója, A. Betűfluencia (letter fluency test), B. Szemantikus Fluencia (semantic fluency test), C. Cselekvés Fluencia (action fluency test)²⁶ került felvételre, melyek magyar nyelvű változatát *Tánczos* és munkatársai dolgozták ki 2014-ben^{27, 28}.

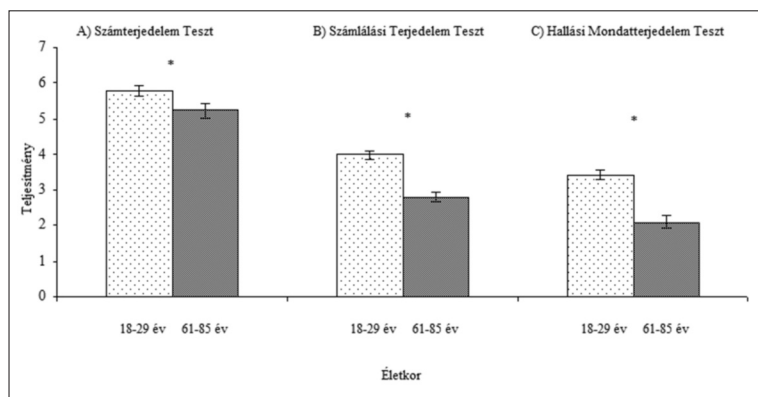
STATISZTIKAI ELJÁRÁS

A fiatal és idősebb személyek kognitív képességeinek összehasonlítását SPSS for Windows elemző-program segítségével, kétmintás T-próbával, az idős személyek közötti életkori különbségeket regresszióelemzéssel vizsgáltuk.

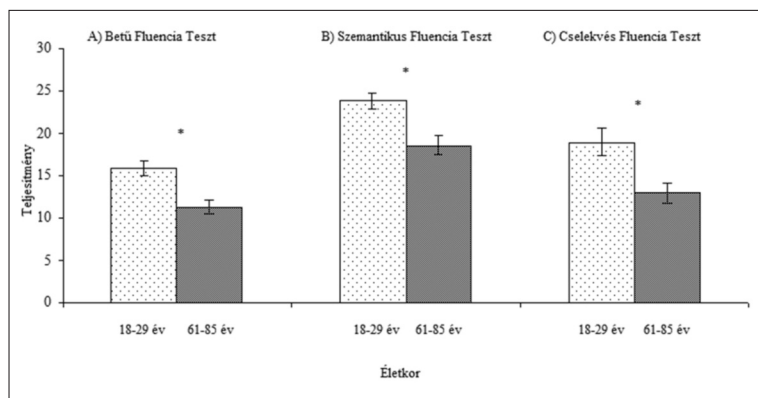
Eredmények

Az elemzések során szignifikáns eltérés mutatkozott a két életkori csoport eredményei között a verbális munkamemóriát mérő Számterjedelem [t(83)=2,337, p<0,022], Számlálási Terjedelem [t(82)=6,230, p<0,001], valamint Hallási Mondatterjedelem [t(54)=6,430, p<0,001] esetén egyaránt (**1. ábra**).

A verbális munkamemóriát vizsgáló tesztek eredményeihez hasonlóan szignifikáns eltérés mutatkozott a nyelvi és végrehajtó funkciókat mérő A. Betűfluencia [t(71)=4,081, p<0,001], Szemantikus Fluencia [t(71)=3,593, p=0,001], valamint Cselekvés Fluencia [t(49)=3,096, p=0,001] teszteken nyújtott teljesítmény [t(49)=2,306, p=0,003] esetében is (**2. ábra**).



1. ábra. A fiatal és idősebb személyek **A Számterjedelem**, **B Számlálási Terjedelem**, valamint **C Hallási Mondatterjedelem Teszten** elért eredménye. Az ábrán látható, hogy a fiatal és idősebb személyek teljesítménye között szignifikáns eltérés mutatkozik, azonban a különbség a viszonylag egyszerűbb Számterjedelem Teszten kevésbé nagymértékű, mint a komplexebb Számlálási és Hallási Mondatterjedelem Tesztek esetében. A szóródási mutató az átlag standard hibája (SEM, Standard Error Mean)



2. ábra. A fiatal és idős személyek **A Betű Fluencia**, **B Szemantikus Fluencia**, valamint **C Cselekvés Fluencia Teszten** elért eredménye. Az ábrán látható, hogy a fiatal és idős személyek teljesítménye között szignifikáns eltérés mutatkozik. A szóródási mutató az átlag standard hibája (SEM, Standard Error Mean)

A 61 és 85 éves korosztály eredményeit regresszióanalízis segítségével tovább elemezve az eredmények arra utalnak, hogy minél idősebb a vizsgálati személy, annál alacsonyabb a teljesítménye az egyes teszteken (**2. táblázat**).

Az idősebb korcsoport verbális munkamemória-teszteken elért átlagos eredményei alapján megfigyelhető, hogy az egyszerűbb Számterjedelem Teszt esetén az életkorral bekövetkező hanyatlás mértéke nem olyan markáns, mint a komplexebb Számlálási és Hallási Mondatterjedelem esetén. Ez utóbbi két teszten nagyobb léptékű teljesítménycsökkenés figyelhető meg az életkor előrehaladtával (**3. ábra**).

A nyelvi és végrehajtó funkciókat mérő fluenciateszteken elért teljesítmények alapján látható, hogy ezen tesztek esetében is az életkor előrehaladtával erőteljesebb a hanyatlás. A változás mértéke – főleg a Szemantikus Fluencia Teszten – összességében nagyobb 61 és 85 éves kor között, mint a verbális munkamemóriát mérő tesztek esetében (**4. ábra**).

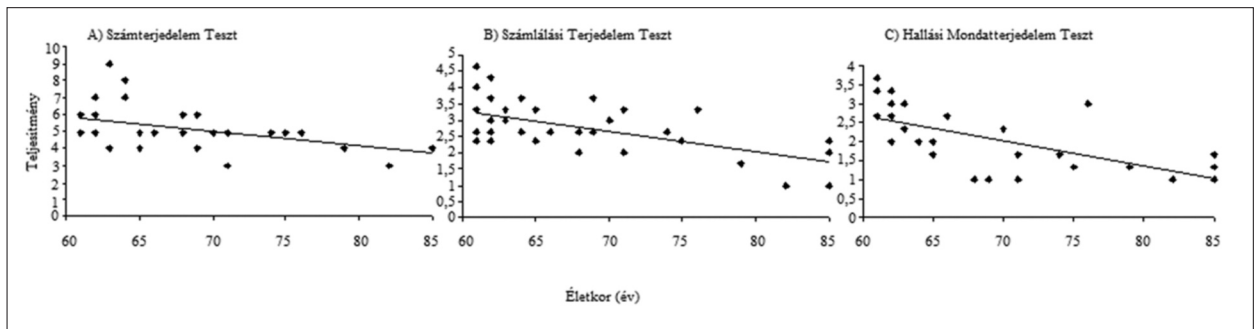
Megvitatás

A jelen kutatás elsődleges célja az volt, hogy számos sztenderdizált teszt segítségével feltérképezze a verbális munkamemóriát és a végrehajtó funkciókat illető teljesítménybeli különbségeket a fiatal felnőttek és idősebb személyek között, valamint megvizsgálja, hogy 61 éves kortól 85 éves korig milyen mértékben hanyatlanak az említett funkciók. Az eddigi szakirodalmak sok esetben a következtetések levonásához kevésbé informatív tesztet (csak egyetlen eszközt, például a Számterjedelem Tesztet), vagy az idősebb személyek számára nehezebben értelmezhető feladatokat alkalmaznak (például Stroop-teszt, N-Back-teszt), mely mindenképpen indokolta az egyszerűbb és komplexebb (de jól érthető) munkamemória, valamint végrehajtó funkciókat vizsgáló diagnosztikai eszközök alkalmazását egy kutatáson belül.

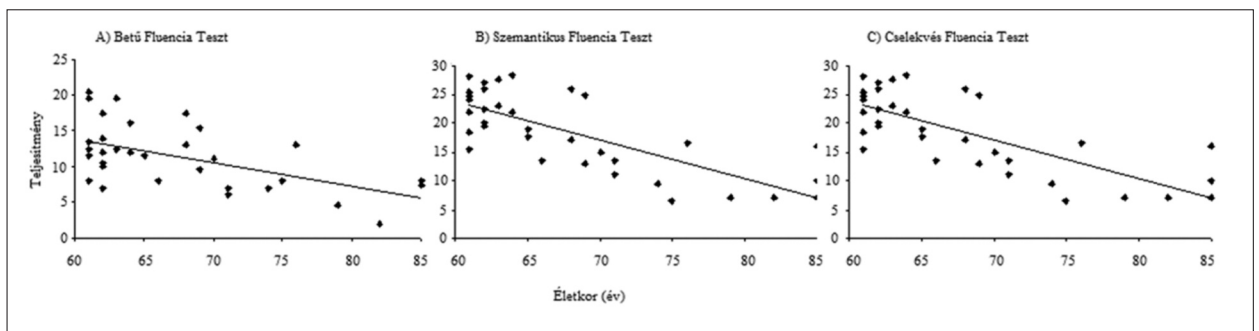
Az első hipotézisnek megfelelően az eredmények nem meglepően azt mutatják, hogy a fiatalok szignifikánsan jobban teljesítenek minden felvett teszt esetében. Ennél sokkal érdekesebb eredmény, hogy az egyszerűbb Számterjedelem Teszten az idősebb személyek teljesítménye bár alacsonyabb szintű, mint a fiatal felnőtteké, azonban a két életkori csoport közötti különbség nem olyan nagymértékű, mint a komplexebb Számlálási és Hallási Mondatterjedelem Tesztekénél (második hipotézis). Tehát a több funkciót és ezek összehangolását jobban igénylő feladatokon jobban mérhető a teljesítmény gyengülése a kor előrehaladtával. A Hallási Mondatterjedelem Teszten kissé alacsonyabb pontszámokat ért el mindkét korcsoport, mint a Számlálási Terjedelem Teszten, mely adódhat abból, hogy a Hallási Mondatterjedelem Teszt jobban igényli a verbális képességek bekapcsolódá-

2. táblázat. Az idősebb személyek regressziós eredményei az egyes munkamemória- és végrehajtó funkciókat mérő teszteken. A táblázatból jól látható, hogy minél idősebb a személy, annál rosszabbul teljesít az egyes teszteken

	Magyarázott hányad (kumulatív %)	Magyarázott variancia (R ²)	β	t	p
Számterjedelem Teszt	27,2	0,293	-0,541	6,870	<0,001
Számlálási Terjedelem Teszt	34,9	0,369	-0,607	7,197	<0,001
Hallási Mondatterjedelem Teszt	42,2	0,444	-0,666	6,592	<0,001
Betű Fluencia Teszt	31,1	0,331	-0,575	6,063	<0,001
Szemantikus Fluencia Teszt	55,7	0,570	-0,755	9,249	<0,001
Cselekvés Fluencia Teszt	42,6	0,447	-0,669	6,261	<0,001



3. ábra. Az idősebb személyek **A** Számterjedelem, **B** Számlálási Terjedelem, valamint **C** Hallási Mondatterjedelem Teszten elért eredményeinek pontfelhődiagramja. Az ábrán jól látható az életkor előrehaladtával bekövetkező folyamatos teljesítménycsökkenés, mely az egyszerűbb Számterjedelem Teszt esetében nem olyan nagymértékű, mint a komplex verbális munkamemóriát mérő Számlálási és Hallási Mondatterjedelem Teszt esetén



4. ábra. Az idősebb személyek **A** Betű Fluencia, **B** Szemantikus Fluencia és **C** Cselekvés Fluencia Teszten elért eredményeinek pontfelhődiagramja. Az ábrán szintén jól látható az életkor előrehaladtával bekövetkező teljesítménycsökkenés, mely a Szám, Számlálási és Hallási Mondatterjedelem Teszteken kapott eredményekhez képest nagyobb mértékű

sát a feladatmegoldásba, mint a Számlálási Terjedelem Teszt, mely az idősebb személyek esetében az eddigi kutatási eredmények alapján nagyobb kognitív terhet jelenthet⁹. Ami a nyelvi és végrehajtó funkciókat mérő fluenciateszteket illeti, mindkét korcsoport számára a legnehezebbnek a Betűfluencia Teszt, könnyebbnek a Cselekvés Fluencia, valamint legkönnyebbnek a Szemantikus Fluencia feladat bizonyult. A három teszt eredményei közötti különbség adódhat abból, hogy míg a Betűfluencia-

feladat egy nagyon kontrollált – így erőteljesen a frontális lebenyi funkciókra is támaszkodó – keresési folyamatot igényel (például csak K betűs szavak keresése és előhívása), a Cselekvés Fluencia feladatban pedig az igék előhívása történik, mely szintén a frontális lebenyi funkciókhoz köthető, addig a Szemantikus Fluencia feladatban inkább főneveket sorolnak a vizsgálati személyek szemantikus kategóriák mentén, mely több temporalis lebenyi funkció involváltságot feltételez^{26, 29–31}. Mind-

három teszt esetében a különbség a fiatalabbak és idősebbek között egyaránt nagyobb mértékű, mely utalhat a végrehajtott funkciók működéséért felelős idegrendszeri struktúrák időskori hanyatlására^{8, 13}.

Az idősebb személyek egymáshoz viszonyított eredményeiben, a legtöbb teszt esetében, 61–85 éves kor között folyamatos teljesítménycsökkenés figyelhető meg; minél idősebb a személy, annál alacsonyabb a teljesítménye az egyes teszteken. Az egyszerűen végrehajtható Számterjedelem Teszt esetében a változás 61 és 85 éves kor között csekélyebb mértékű, mely eredmény néhány eddig publikált eredményhez képest eltérést mutat³². A több figyelmet, de relatíve kevés verbalitást igénylő Számlálási Terjedelem Teszt esetében a teljesítmény már nagyobb mértékben csökken ezen életkori skálán belül, mint a Számterjedelem Tesztnél. A változás azonban ebben a feladatban a kor előrehaladtával sem oly nagymértékű, mint a magasabb fokú figyelmet és nyelvi képességeket igénybe vevő Hallási Mondatterjedelem, valamint Betű, Szemantikus és Cselekvés Fluencia Tesztek esetében, mely eredmény többnyire egybecseng az eddigi kutatások eredményeivel^{27, 28, 33–35}. Összességében utóbb felsorolt eredmények alapján a kutatás harmadik hipotézise, miszerint a verbalitást jobban igénylő Hallási Mondatterjedelem, Betű Fluencia, Szemantikus Fluencia és Cselekvés Fluencia Teszten elért eredmények idősebb korban alacsonyabb szintűek a verbalitást kevésbé igénylő Számterjedelem és Számlálási Terjedelem Teszt eredményeihez képest, szintén beigazolódni látszik.

Összességében kutatásunk eredményei arra engednek következtetni, hogy az életkor előrehaladtával a rövid távú emlékezeti funkciók kisebb mértékben gyengülnek, jelentős teljesítménycsökkenés inkább a végrehajtott funkciókat érintő, illetve a több

figyelmet igénylő, összetettebb feladatok esetén tapasztalható. Ismereteink alapján napjainkban Magyarországon az egészségmegőrzés szempontjából nincs megfelelő prevenció stratégia, amire azonban jelen kutatás eredményei alapján is nagy szükség volna annak érdekében, hogy az idősebb korosztály is minél tovább társadalmilag aktív szerepet tölthessen be³⁶. Kutatásunk eredményei alapján a szellemi frissesség és hatékonyabb munkavégzés érdekében érdemes lehet az idősebb személyek számára olyan tréningeket kialakítani és tartani, melyek különböző stratégiákat nyújtanak a figyelmegosztásának, valamint az egyidejűleg több információ fejbentartásának képességére vonatkozóan. Számos kutatási eredmény arra utal, hogy bizonyos kognitív képességeket (például az explicit tanulást) a megfelelő minőségű és mennyiségű alvás pozitívan befolyásolja³⁷. A mentális egészség megőrzéséhez az alvás szintén hozzájárulhat, mely faktort érdemes figyelembe venni a prevenció, illetve intervenció programok kialakítása során. A magasabb szintű fizikai aktivitás szintén elengedhetetlen, javítja a koncentrációs képességet, fejleszti a figyelmet, valamint lassítja az öregedéssel járó kognitív változásokat, így ezen tényező is jól beépíthető egy esetleges prevenció program kereteibe^{16, 17}. A jelen kutatás több neuropszichológiai tesztet alkalmazva vizsgálta a munkamemória-funkciók időskori változásait. Az eredmények hasznos támpontjai lehetnek az idősök szellemi és fizikai jóllétét célzó prevenció programok kialakításának.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük dr. Janacsek Karolinának a cikk megírásában nyújtott szakmai támogatását.

A kutatás a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002) támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Buda B. A lélek egészsége. A mentálhigiéné alapkérdései. Budapest: Nemzeti Tankönyvkiadó; 2003.
2. Nowak K, Dacewicz A, Broczek K, Kupisz-Urbanska M, Galkowski T, Szelag E. Temporal information processing and its relation to executive functions in elderly individuals. *Frontiers in Psychology* 2016;7:1599. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01599>
3. Juhász D. A verbális munkamemória fejlődésének vizsgálata 5 éves kortól 85 éves korig. *Iskolakultúra* 2017; (in press).
4. Nittrouer S, Lowenstein JH, Wucinich T, Moberly AC. Verbal working memory in older adults: The roles of phonological capacities and processing speed. *Journal of Speech, Language and Hearing Research* 2016;59, 1520-32. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-H-15-0404
5. Baltes PB. Theoretical propositions of life-span developmental psychology: on the dynamics between growth and decline. *Developmental Psychology* 1987;23:611-26. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.23.5.611>
6. Rodriguez-Aranda C, Waterloo K, Johnsen SH, Eldevik P, Sparr S, Wikran GC, et al. Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain and Language* 2016;155-6, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.03.001>
7. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002;298:789. <https://doi.org/10.1126/science.1074069>
8. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience* 2003;6(3):309-15. <https://doi.org/10.1038/nn1008>

9. Mejia S, Pineda D, Alvarez LM, Ardila A. Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *The International Journal of Neuroscience* 1998;95:271-84.
10. Piolino P, Desgranges B, Benali K, Eustache F. Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory* 2002;10(4):239-57.
<https://doi.org/10.1080/09658210143000353>
11. Braver T, West SR. Working memory, executive control and aging. In: Craik FI, Salthouse TA (eds.). *The Handbook of Aging and cognition*. New York: Psychology Press; 2008. p. 311-72.
12. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9(3): 104-10.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.01.011>
13. Nissim NR, O'Shea AM, Bryant V, Porges EC, Cohen R, Woods AJ. Frontal structural neural correlates of working memory performance in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2017;8:328.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00328>
14. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review* 1996;103: 403-28.
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
15. Peng H, Wen J, Wang D, Gao Y. The impact of processing speed training on working memory in old adults. *Journal of Adult Development* 2012;19:150-7.
<https://doi.org/10.1007/s10804-012-9142-6>
16. Holtzer R, Wang C, Lipton R, Verghese J. The protective effects of executive functions and episodic memory on gait speed decline in aging defined in the context of cognitive reserve. *The American Geriatrics Society* 2012;60:2093-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04193.x>
17. Hsieh SS, Hung TM, Chu LH, Chou WC, Fang CL. Working memory performance differentiated by physical functional capacity in late- adulthood. *Journal of Sport Psychology* 2017;26:61-70.
<https://doi.org/10.3109/00207459809003345>
18. Bialystok E, Craik FI, Klein R, Viswanathan M. Bilingualism, aging and cognitive control: Evidence from the Simon Task. *Psychology and Aging* 2004;19(2):290-303.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.2.290>
19. Baddeley AD. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 2000;11 (4):417-23.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
20. Jacobs J. Experiments on "prehension". *Mind* 1887;12 (45):75-9.
<https://doi.org/10.1093/mind/os-12.45.75>
21. Racsmány M, Lukács Á, Németh D, Pléh Cs. A verbális munkamemória magyar nyelvű vizsgálóeljárásai. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2005;60(4):479-505.
<https://doi.org/10.1556/MPSzle.60.2005.4.3>
22. Case RD, Kurland M, Goldberg J. Operational efficiency and the growth of short-term memory span. *Journal of Experimental Child Psychology* 1982;33(3):386-404.
[https://doi.org/10.1016/0022-0965\(82\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0022-0965(82)90054-6)
23. Fekete R, Filep O, Gyüre T, Ujvári K, Janacsek K, Németh D. A munkamemória fejlődésének vizsgálata: Új magyar nyelvű sztenderdizált eljárások. In: Németh D, Harsányi SzG, Szokolszky Á (eds.). *Szegedi pszichológiai tanulmányok*. Szeged: JGYTF Kiadó; 2010. p. 123-32.
24. Daneman M, Blennerhasset A. How to assess the listening comprehension skills of prereaders. *Journal of Educational Psychology* 1984;76(6):1372-81.
<https://doi.org/10.1037/0022-0663.76.6.1372>
25. Janacsek K, Tánzos T, Mészáros T, Németh D. A munkamemória új magyar nyelvű neuropszichológiai mérőeljárása: a Hallási Mondatterjedelem Teszt (HMT), *Magyar Pszichológiai Szemle* 2009;64(2):385-406.
<https://doi.org/10.1556/MPSzle.64.2009.2.5>
26. Piatt AL, Fields JA, Paolo A, Tröster AI. Action (Verb Naming) fluency as a unique executive function measure: Convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia* 1999b;37(13):1499-503.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00066-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00066-4)
27. Tánzos T, Janacsek K, Németh D. A verbális fluencia-tesztek I. A betűfluencia-teszt magyar nyelvű vizsgálata 5-től 89 éves korig. *Psychiatria Hungarica* 2014a;29:158-80.
28. Tánzos T, Janacsek K, Németh D. A verbális fluenciatesztek II. A szemantikus fluencia-teszt magyar nyelvű vizsgálata 5-től 89 éves korig. *Psychiatria Hungarica* 2014b; 29:181-207.
29. Damasio AR, Tranel D. Nouns and verbs are retrieved differently distributed neural systems. *Proclamations of the National Academy of Science USA* 1993;90:4957-60.
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.11.4957>
30. Piatt AL, Fields JA, Paolo A, Koller WC, Tröster AI. Lexical, semantic and action fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1999a;21(4):435-3.
<https://doi.org/10.1076/j.jcen.21.4.435.885>
31. Piatt AL, Fields JA, Paolo A, Tröster AI. Action verbal fluency normative data for elderly. *Brain and Language* 2004; 89:580-3.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2004.02.003>
32. Kumar N, Priyadarshi B. Pattern of decline of digit span task in adults: A comparative study of pattern of decline of digit forward span and digit backward span tasks in adults. *Indian Journal of Gerontology* 2013;2(3):438-49.
33. Brickman A, Paul R, Cohen R, Williams I, Macgreggor K, Jefferson A, et al. Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: Relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005;20:561-73.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.006>
34. Troyer AK. Normative data for clustering and switching on verbal fluency task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000;22:370-8.
[https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200006\)22:3;1-V;FT370](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT370)
35. Van Der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Braukelen GJP, Jolles J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education and sex. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006;12:80-9.
<https://doi.org/10.1017/S1355617706060115>
36. Péter E, Keller K, Kaszás N. Egészségtudatosság- Része a szervezeti kultúrának? *Vezetéstudomány* 2013;44:52-8.
37. Csábi E, Németh D. Az alvás szerepe az implicit tanulási folyamatokban. *Ideggyogy Sz* 2014;67:9-18.

SZKIZOTIP SZEMÉLYISÉGVONÁSOK ÉS A NYELVI KREATIVITÁS ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA

FEJES Nikolett Éva¹, RÓZSA Sándor², MUST Anita³

¹Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Szeged

²Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA

³Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Kognitív és Neuropszichológia Tanszék, Szeged



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0113> | www.elitmed.hu

Bevezetés – A kreativitás és a szkizofrénia közti kapcsolat természete már régóta foglalkoztatja az elméletalkotókat, azonban a téma módszeres vizsgálata csak az utóbbi évtizedekben teljesedett ki.

Célkitűzés – A kutatás célja a szkizotip személyiségjegyek és a verbális, nyelvi kreativitás (NYK) kapcsolatának vizsgálata volt, nem pszichiátriai populáción. A hipotézis szerint a szkizotip vonások szintje pozitív összefüggést mutat az NYK-val. A vizsgálatban felmérésre kerültek az NYK-val esetlegesen összefüggő egyéb, nem szkizotip vonások, továbbá két szkizotípiát mérő eljárás, az Oxford–Liverpool Inventory szkizotípiája és a Temperamentum és Karakter személyiség-kérdőív szkizotípiával összefüggésbe hozott skálakonfiguráció közti konkurens validitás vizsgálata is.

Módszerek – A vizsgálatban 57 egészséges, fiatal felnőtt (14 férfi, 43 nő, átlagéletkor, szórás: $21,51 \pm 1,43$ év) vett részt, önkéntes alapon. A szkizotip jegyek mérésére két validált eljárás, az Oxford–Liverpool Inventory szkizotípiája és a Temperamentum és Karakter kérdőív, az NYK mérésére a Torrance Test of Creative Thinking mérőeljárás szolgált. A két szkizotípiák közötti összefüggés mérésére korreláció, a személyiségjegyek és az NYK kapcsolatának elemzésére többszörös lineáris regresszió került alkalmazásra.

Eredmények és következtetés – A Temperamentum és Karakter Kérdőív szkizotípiával szakirodalmilag kapcsolatba hozott karakterkonfigurációja (magas self-transzcendencia, alacsony önirányítottság és együttműködés) közül az alacsony önirányítottság függött össze szignifikáns mértékben az Oxford–Liverpool-skála szkizotípiáértékeivel (Önirányítottság – szkizotípiája: $r = -0,730$, $p < 0,01$). A hipotézis, miszerint a szkizotip vonások összefüggnek az NYK-val, nem igazolódott be. Az NYK-szintet jelen mintában a TCI Önirányítottság és Jutalomfüggőség alszállái jóslták be szignifikánsan (Önirányítottság: $\beta = 0,330$, $p = 0,015$; Jutalomfügg-

SCHIZOTYPAL TRAITS AND VERBAL CREATIVITY

Fejes NÉ, BA; Rózsa S, PhD; Must A, MD, PhD

Ideggység Sz 2018;71(3–4):113–125.

Introduction – The relationship of schizophrenia and its milder, subclinical forms, with creativity has been in the centre of theoretical interest for decades, however, the systematic research of the topic only prevailed more recently.

Purpose – Here we aimed to examine the connection between different schizotypal and non-schizotypal personality traits and verbal creativity in a nonclinical sample. We also investigated the correspondence of two schizotypy inventories, the Oxford–Liverpool Inventory of Feelings and Experiences and a special character configuration of the Temperament and Character Inventory associated with schizotypy.

Method – 57 healthy adults (14/43 m/f, mean age 21.51 ± 1.43 years) - took part in the experiment. All participants received a detailed information sheet and gave informed consent prior to participation. Participants completed the Oxford–Liverpool Inventory and the Temperament and Character Inventory to measure both schizotypal and non-schizotypal personality traits. Torrance Test of Creative Thinking was used to measure verbal creativity. Associations between reported measures were examined with correlational and regression analyses.

Results and conclusion – Out of the specific Temperament and Character configuration associated with schizotypy (low self-directedness, cooperativeness and high self-transcendence), we only found low self-directedness to be correlated significantly with Oxford–Liverpool schizotypy rates (Self-directedness-schizotypy: $r = -0.730$, $p < .01$). There was no significant connection between schizotypal traits and verbal creativity. In our sample, the Self-directedness and Reward-dependence character and temperament subscales predicted significantly the verbal creativity level (Self-directedness: $\beta = .330$, $p = .015$; Reward - dependence: $\beta = -.260$; $p = .049$). Based on our results, besides schizotypal traits,

Levelező szerző (correspondent): FEJES Nikolett Éva, 6724 Szeged, Sík Sándor u. 2. 1/6. Telefon: (06-20) 242-7777, e-mail: fejes.niki@hotmail.com

Érkezett: 2017. október 9. Elfogadva: 2017. november 22.

góság: $\beta = -0,260$; $p = 0,049$). A kutatás pozitívuma közé tartozhat, hogy az NYK-val kapcsolatban nem csupán a szkizotip jegyek kerültek felmérésre, ami hasznos adatokat biztosíthat a kreativitás empirikus vizsgálatához. Továbbá, ugyan jelen minta eredményei részben igazolták a két szkizotípiát mérő eljárás konkurens validitását, a minta mérete nem tette lehetővé a kérdés adekvát tesztelését, így a vizsgálatot érdemes lehet kiterjedtebb mintán, akár pszichiátriai populációt is bevonva megismételni.

Kulcsszavak: szkizotípiá, szkizotip személyiségvonások, személyiség-kérdőívek, kreativitás

A szkizofrénia és a kreativitás kapcsolatának kutatása hosszú múltra nyúlik vissza. Elméleti szinten a különböző pszichés betegségeket már Arisztotelész is összefüggésbe hozta a zseniseggel, kiemelkedő kreativitással¹. E feltételezett összefüggés módszeres empirikus vizsgálata azonban csak az utóbbi évtizedekben kezdődött meg. A különböző pszichiátriai zavarok és a kreativitás közti összefüggéseket vizsgáló kutatások alapvetően öt főbb csoportra oszthatók. Az egyik fő típus retrospektív módszerrel dolgozva, rendkívül kreatívnak tartott egyének bibliográfiáját tanulmányozva próbál következtetéseket levonni. További három irányt jelentenek a szkizofréniaival élőkkel és a biológiai rokonaikkal végzett vizsgálatok, valamint a genetikai és neuralis kutatások. Ezenfelül egészséges, nem pszichiátriai mintán is történnek kreativitásra vonatkozó vizsgálatok². A szkizofréniaival élők biológiai rokonaival és egészséges személyekkel végzett vizsgálatok keretében jelent meg a szkizofrénia spektrális kontinuum szemlélete³. A szkizofréniait téveszmék, érzékcsalódások, hallucinációk, inkoherens viselkedés, gondolkodás és beszéd jellemezhetik. Továbbá a szociális környezetbe való beilleszkedés problémája is megnehezítheti a szkizofréniaival élők mindennapjait⁴. A spektrummegközelítés előzményének azok a megfigyelések tekinthetők, amelyek arról számolnak be, hogy normál-, pszichés zavarban nem szenvedő egyének körében is meglepően nagy arányban fordulnak elő szkizofréniaira emlékeztető, enyhébb, pszichotikus élmények, például szokatlan perceptuális élmények. Ezek a tünetek jellemzően nem érik el a klinikailag diagnosztizálható mértéket⁵. A pszichózis teljes dimenzionális szemlélete szerint a küszöb alatti pszichotikus tünetek a személyiség részének tekinthetők⁶. *Claridge* és munkatársai a szkizotip jegyeket „egészséges diverzitásként” határozták meg, amelyek mértéke a normálfunkcionálástól a zavar manifesztációjáig terjedhet⁷. E modell szerint a normál-működésmód és a zavar klinikai manifesz-

other personality measures might be considered in relation to verbal creativity, providing further details to the empirical investigation of creativity. We found low self-directedness to be correlated with Oxford–Liverpool schizotypy rates, however, the sample size was not large enough to test the concurrent validity of the two inventories. Future studies might consider to extend the study sample, preferably to both clinical and non-clinical populations.

Keywords: schizotypy, schizotypal traits, personality inventories, creativity

tációja közt nincs diszkontinuitás. A spektrális modell a normalitástól a szkizofrénia klinikáig terjedő különböző állapotokat kontinuumként és kevésbé élesen megkülönböztethető kategóriarendszerként képzei el. A kontinuum egyik végét a minimális szokatlan élményt, szkizotip jegyeket tapasztaló egyéneket, míg az ellentétes pólust a szkizofréniaival élők jelentik. E két alternatíva közé helyezhetők a szkizotip vonások, amelyek esetében a szokatlan élmények nem érik el a klinikailag diagnosztizálható szintet^{7, 8}. A szkizotip személyiségvonások jelenlétének mértéke több tanulmány szerint összefüggést mutat a szkizofréniaira való hajlammal, vulnerabilitással^{8, 9}. A szkizofrénia-szkizotípiá kontinuummodellét további empirikus kutatások is megerősítették, amelyekben kognitív, neuralis hasonlóságokat találtak a szkizofréniaival élők és a kifejezett szkizotip személyiségvonásokkal rendelkező személyek között^{9–11}. Korábbi kutatások azt is felvetették, hogy a szkizotip jegyek megléte bizonyos személyeknél adaptív előnyökkel, magasabb kreativitásszinttel járhat. E feltevés szerint a szkizofréniaspektrum fordított U alakú kapcsolatban állhat a kreativitással, ami szerint a szkizotip vonások meglétének bizonyos szintje magasabb kreativitással jár, a spektrum szkizofrénia vége felé haladva azonban ez az összefüggés meggyengül¹². A szkizofrénia-szkizotípiá és a kreativitás összefüggéseinek feltárása céljából többféle módszer került alkalmazásra. Az egyik fő irányvonal, főként retrospektív módszert alkalmazva, eminens egyéneket vizsgálva próbált következtetéseket levonni¹³. E kutatások arra az eredményre jutottak, hogy a kiemelkedően kreatív egyéneknél magasabb a pszichopatológiák mértéke. Azonban, mivel e vizsgálatok kis mintán és/vagy biografikus módszereken alapultak, a téma további vizsgálata vált szükségessé². A kutatások másik fő vágánya klinikai populációkon kísérelte meg az összefüggés vizsgálatát. Ezek többsége azt találta, hogy a szkizofréniaival élők konzisztensen rosszabbul teljesítenek egészséges

társaiknál a különböző kreativitást mérő feladatokon^{11, 14}. Azonban a szkizofrénia tüneteinek egyes aspektusai (pozitív tünetek, mint a szokatlan perceptuális élmények vagy a mágikus gondolkodás) összefüggést mutattak a magasabb kreativitásértékekkel¹⁵. A kontinuummodell megjelenésével megkezdődtek a szkizofréniával élők biológiai rokonain végzett vizsgálatok is, amelyek konzekvensen magasabb kreativitásértékeket találtak a páciensek rokonainál^{5, 15}. Ezen eredmények alapján megfogalmazódott az a hipotézis, amely szerint a kreativitás a szkizofrénia enyhébb, kevésbé súlyos manifesztációival hozható összefüggésbe¹⁶. E tanulmányok kezdték el a szkizotip személyiségvonásokat a szkizofréniára való vulnerabilitásként és a kreativitáshoz hozzájáruló potenciális vonásként értelmezni. A szkizotip vonások csoportosítására többféle modell (faktoriális és személyiség strukturális meghatározások) született. Ezen modellek alapján kifejlesztettek külön a szkizotípia mérésére szolgáló eljárásokat is, ugyanakkor bizonyos személyiségmérő kérdőívek, így például *Cloninger* és munkatársai által kifejlesztett TCI¹⁷ is alkalmasak lehetnek a szkizotípia detektálására. A TCI pszichobiológiai modellje szerint a személyiség két fő alegységre, a temperamentumra és a karakterre osztható. A temperamentum az érzelmi ingerekre adott automatikus válaszokban mérhető jegyeket, a karakter az egyén (self) tárgykapcsolataiban mérhető különbségeket jelenti. A modell a temperamentumfaktorokat genetikailag meghatározottnak tekinti, a karakterjellemzők pedig a temperamentum, a családi környezet és az egyéni élettapasztalatok kölcsönös egymásra hatása folytán fejlődnek ki. A temperamentum és karakterfaktorok különböző típusokba rendeződhetnek, amelynek egyike a szkizotip típus¹⁷. E típusra a karakterfaktorokon belül magas transzcendenciaélmény, alacsony önirányítottság és együttműködés a jellemző. Erre a típusra jellemző lehet még a fantáziadússág, a nonkonform viselkedés és az elérhető célok kitűzésének zavara is¹⁸. *Smith* és munkatársai vizsgálata az Ártalomkerülés faktort találta szkizofréniához kötődő endofenotípusnak. Az Ártalomkerülés a szkizofréniával élők esetében, mind a szkizofrén páciensek rokonaihoz, a kontrollcsoporthoz és a kontrollcsoport rokonaihoz képest, szignifikánsan magasabbnak bizonyult, a szkizofréniával élők rokonaiban pedig a kontrollcsoporthoz képest bizonyult szignifikánsan magasabbnak. A szkizofréniával élők rokonainál kapott köztes értékek jelezhetik az Ártalomkerülés faktor endofenotipikus jellegét a szkizofréniára nézve. Ez a kapcsolat nem meglepő, hiszen az Ártalomkerülés magas értékei esetén jellemző elkerülésre való hajlam megfeleltethető a negatív tünetek egyik szubklini-

kai megnyilvánulásának. A fenti vizsgálat az Ártalomkerülés faktor mellett a szkizofréniával élők esetében alacsonyabb Jutalomfüggőség-értékeket talált a páciensek rokonaihoz, illetve a kontrollcsoportokhoz viszonyítva¹⁹. Mivel sokféle mérőeszköz áll a kutatók rendelkezésére, fontos lehet annak vizsgálata is, hogy az egyes szkizotípiát mérő eljárások milyen mértékben alkalmasak azonos konstruktum mérésére. A szkizotípia különböző meghatározásai abban többnyire egyeznek, hogy a pozitív, illetve negatív tüneteknek megfelelő faktorok tekinthetők a szkizotip vonások alapjainak⁹. A legtöbb tanulmány szerint csak a pozitív szkizotip jellemzők (perceptuális észlelés eltérései, mágikus gondolkodás, hallucinációk) korrelálnak a kreativitás mértékével, a negatív szkizotípia nem^{11, 20}. *Batey* és *Furnham*²¹, a jelen vizsgálatban is alkalmazott O-LIFE szkizotípiateszt segítségével, azt találták, hogy a szokatlan élmények és az impulzív nonkonformitás (pozitív szkizotípia) szignifikáns pozitív összefüggésben volt a kreativitás mértékével, a kognitív dezorganizáltság mértéke viszont negatívan korrelált a kreativitással. Azonban más vizsgálatok szerint a negatív szkizotip vonások is összefügghetnek a kreativitással. E tanulmányok szerint a pozitív szkizotip vonások a művészi kreativitással^{12, 22}, a negatív szkizotípia (anhedonia, introverzió) pedig a matematikai vagy tudományos kreativitással állhat kapcsolatban²². Ezen eredmények alapján több elméletalkotó felvetette annak lehetőségét, hogy a kreativitás evolúciósan adaptív tényező lehet, amiért a genetikai rátermettséget jelentősen rontó pszichopatológiákra hajlamosító gének nem szelektálódtak ki az idők során¹⁵. E feltételezés feltárására számos genetikai és neuralis vizsgálat született. Ezen vizsgálatok közül kiemelendő eredmények, melyek szerint a neuregulin 1 gén pszichóziszrizikóként definiált polimorfizmusa szignifikáns hatással van az egyének kreativitására, valamint, hogy a kreativitás originalitáskomponense és a magasabb szkizotípiaszint is ugyanazon agyi régiókkal, a jobb parietalis terület és a praecuneus mérsékelt deaktivációjával mutatott összefüggést. Ezen eredmények erősen támogatják a kreativitás és a szkizotípia mentális folyamatainak összefüggését feltételező elméleteket^{10, 11}.

A szkizotípia-szkizofrénia és a kreativitás közti kapcsolat kutatásának relevanciája

Az egyik fő jelentősége a szkizofrénia-szkizotípia és a kreativitás közti összefüggések vizsgálatának a klinikumban, a páciensek tapasztalatainak és igé-

nyeinek megértésében van. A kreativitás a jóllét egyik forrása lehet, így elvesztése negatív következményekkel járhat. Példának okáért a szkizofréniával, illetve bipoláris zavarral élő páciensek gyakran azért hagyják abba a gyógyszeres kezelést, mivel a kreativitásuk csökkenését, illetve egyéb kognitív zavarokat élhetnek meg². Továbbá a kreativitás és a különböző pszichopatológiák kapcsolata azért is intenzíven kutatott téma, mivel ezek a reprodukciókat erősen befolyásoló pszichopatológiák nem szelektálódtak ki az evolúció során, így feltételezhető a maladaptív funkcióvesztés mellett valamilyen adaptív funkció is^{2, 15}. A szkizofrénia genetikai paradoxonnak számít, mivel nagymértékű genetikai öröklődést mutat, a szkizofréniában szenvedő egyének reprodukciós rátáját nagymértékben rontva, azonban ennek ellenére prevalenciája szinte minden emberi kultúrában átlagosan 1% körül mozog. E paradoxonból kiindulva megszületett az a feltevés, miszerint a szkizofrénia egy maladaptív mellékterméke különböző, az emberi evolúció során létrejött adaptív változásoknak¹⁵. Ezen túl, a szkizofrénia spektrális szemléletének alkalmazása (például pszichoedukáció segítségével, a szkizofréniával élők stigmatizációját csökkentve) hosszú távon előnyös változásokat indíthat el a pszichés zavarok társadalmi megítélésében is^{23, 24}. Végül a szkizotípiá-szkizofrénia elméleti keret klinikai alkalmazásában az esetleges prevencióra is sor kerülhet, például a fokozottan veszélyeztetett (high-risk) csoportok terápiába vonásával²⁴. A szkizofrénia prevenció egyik alapvető problémája közé tartozik, hogy a prodromális fázisban lévő egyének nem keresnek időben orvosi segítséget, hiába tapasztalnak különböző küszöb alatti tüneteket. Adekvát megoldása ennek a problémának egy széles körű pszichoedukációs program kiépítése lehetne, amely a kontinuummodell szemléletét figyelembe véve, lehetőség szerint külön figyelmet fordítana azokra a veszélyeztetett csoportokra, akik szkizofrén családi érintettséggel rendelkeznek²⁴.

A vizsgálat célkitűzései, hipotézisei

E kutatás, több előző vizsgálathoz hasonlóan, nem pszichiátriai mintán tesz kísérletet a szkizotíp személyiségvonások és a kreativitás közötti kapcsolat mérésére. A szkizotípiá és a kreativitás kapcsolatának vizsgálata jelenleg is élő, nem teljesen tisztázott téma a szakirodalomban, így az esetleges egymásnak ellentmondó eredmények tisztázása érdekében további kutatások kivitelezése szükséges, amelyhez a jelenlegi vizsgálat is igyekszik hozzájárulni. A kutatás célja elsősorban a szkizotíp szemé-

lyiségvonások és a verbális, nyelvi kreativitás közötti összefüggések vizsgálata volt. Továbbá a Temperamentum és Karakter Kérdőív (TCI)¹⁷ segítségével felmérésre kerültek a verbális kreativitással esetlegesen összefüggő egyéb, nem szkizotíp személyiségjegyek is. A hipotézis (H₁) szerint a szkizotíp jegyek szintje pozitív összefüggésben áll a nyelvi kreativitással. Ezenfelül, a különböző mérőeljárásokat alkalmazó vizsgálatok összehasonlíthatósága végett, kiemelten fontos lehet a különböző szkizotípiát mérő eljárások konkurens validitásának vizsgálata is. Ennélfogva a vizsgálat kísérletet tett az alkalmazott két szkizotípiát mérő eljárás, az Oxford–Liverpool Inventory szkizotípiá²⁵ (O-LIFE) és a TCI¹⁷ szkizotípiával összefüggésbe hozott skálakonfiguráció közötti kapcsolat vizsgálatára. A TCI szkizotípiával összefüggésbe hozott faktorai alapján, jelen vizsgálat további hipotézisei a következők voltak: H₂: A TCI Önirányítottság-skála szignifikáns negatív összefüggésben áll az O-LIFE szkizotípiáértékeivel, H₃: A TCI Együttműködés faktora szignifikáns negatív összefüggésben áll az O-LIFE szkizotípiáértékeivel, H₄: A TCI Self-transzcendencia-skála eredményei pozitív összefüggést mutatnak az O-LIFE kérdőív szkizotípiáértékeivel.

A vizsgálat résztvevői és az alkalmazott mérőeljárások

A vizsgálatban összesen 57 egészséges, fiatal felnőtt (14 férfi, 43 nő, átlagéletkor: 21,51±1,43 év) – nagyrészt egyetemista populáció – vett részt önkéntes alapon. A résztvevők pszichiátriai betegségben nem szenvedtek, legmagasabb iskolai végzettségük pedig a következőképpen alakult: 44 fő középfokú, 13 fő felsőfokú [ahol a középfokú az érettségi vizsgát, a felsőfokú végzettség egyetemi diplomával vagy más felsőoktatásban szerzett oklevéllel (például OKJ) rendelkezést jelentette]. Az aktuális képzésüket tekintve, 55 fő nappali szakos egyetemista hallgató, két fő pedig OKJ-s szakképesítésben vett részt. A vizsgálatra toborzás online módon zajlott. A jelentkezők előzetes tájékoztatást kaptak a vizsgálat témájáról, a tesztfelvétel kezdetén pedig aláírták a kutatásban való részvételhez szükséges informált beleegyező nyilatkozatot. A kérdőívek kitöltése papír-ceruza alapon vizsgálatvezetői jelenlét mellett zajlott, időkorlát csak a kreativitásteszt esetében állt fenn (2×3 perc).

TTCT (TORRANCE TEST OF CREATIVE THINKING)²⁶

A kreativitás pszichometrikus vizsgálataiban a divergens gondolkodás mérése bizonyult a legigé-

1. táblázat. TTCT Konzekvenciák teszt

Utasítás:

I. Képzeld el, hogy az emberek azonnal el tudnának jutni bárhova, úgy, hogy csak egyszerűen becsukják és kinyitják a szemüket, vagy meghúzzák a fülcimpájukat! Mi történne, ha ez valósággá válna? Sorolja fel az ötleteit írásban! 3 perc áll a rendelkezésére.

II. Képzeld el, hogy kötelek lógnak le a felhőkből. Mi történne, ha ez valósággá válna?

Sorolja fel az ötleteit írásban! 3 perc áll a rendelkezésére! Próbáljon olyan új dolgokat kitalálni, amikre korábban más még nem gondolt!

Találjon ki olyan sok dolgot, amennyit csak tud!

Próbáljon meg az ötleteihez új részleteket is hozzáadni!

Ha a rendelkezésre álló idő előtt befejezi, jelezzen a vizsgálatvezetőnek!

Ha befejezte a feladatot, karikázza be azt a két ötletét, amelyik Ön szerint a legkreatívabb!

retesebb technikának. Ennélfogva a leggyakrabban használt kreativitást mérő technikák, mint a Torrance Test of Creative Thinking teszt is, leginkább a divergens gondolkodás mérésére alkalmasak. A Torrance-teszt két fő egységből, egy verbális, és egy figurális részből áll²⁶. Jelen vizsgálatban a Torrance-teszt egy verbális altesztjének két esete (konzekvenciák) került felvételre (**1. táblázat**). A TTCT hagyományos kiértékelése rendszerint három, négy szempont (fluencia, flexibilitás, originalitás, elaboráció) szerint történik. Mivel több vizsgálat is felvetette e pontozási technika hiányosságait, jelen kutatás a *Silvia* és munkatársai által kidolgozott alternatív szubjektív pontozási technikát alkalmazta²⁷. E módszerben a válaszokat független bírálók ítélik meg 1–5-ig terjedő Likert-skálán, a kreativitás *Guilford*²⁸ által javasolt definíciója alapján. Kétféle pontozási technika létezik e módszeren belül, az átlag és top2 pontszám. Az első az egyén pontszámainak egyszerű átlaga, a második index kontrollálja a válaszok számát, a vizsgálati személyeknek a teszt befejezése után be kell karikáznuk, az általuk legkreatívabbnak ítélt két választ²⁷. A független bírálók módszerének érvényességét több kutatás is megerősítette²⁹. *Silvia* és munkatársai vizsgálatukban G theory eljárással határozták meg, hogy az egyes altesztek esetében hány független bíráló személy részvétele szükséges a szignifikáns egyezési fok eléréséhez. Ez a jelen vizsgálatban használt alteszt esetében négy független bírálót jelentett²⁷. A független bírálók általi kiértékeléshez a Psychopy (Psychophysics software in Python) program került alkalmazásra³⁰. A vizsgált egyének verbális kreativitásértékei e két értékelési módszer (átlagolás és top2) segítségével minden bíráló esetében kiszámításra kerültek, majd mindkét alteszt és értékelési módszer esetében Cronbach- α és Spearman-féle rangkorrelációs együtthatókkal vizsgálatra került a bírálók válaszainak egyezési foka. A Cronbach- α megbízhatóság mutatók mind a négy esetben

(TTCT 1. altesztátlag: $\alpha=0,797$; TTCT 2. altesztátlag: $\alpha=0,840$; TTCT 1. alteszt top2: $\alpha=0,740$; TTCT 2. alteszt top2: $\alpha=0,808$) megfelelőek voltak. Továbbá minden esetben szignifikáns pozitív korrelációk álltak fenn az értékelések között ($p<0,05$). Végül, mindkét TTCT alteszt és pontozási technika esetében a négy bíráló értékelései kerültek átlagolásra, és ez adta az egyének összesített nyelvi kreativitásindexét.

TCI (TEMPERAMENTUM ÉS KARAKTER KÉRDŐÍV)¹⁷

A TCI személyiség-kérdőívet Cloninger fejlesztette ki, akinek a szándéka egy olyan személyiségmérő eljárás létrehozása volt, amely képes a különböző pszichiátriai problémák detektálására és elkülönítésére. Az általa megalkotott pszichobiológiai modell a személyiséget két részre, temperamentumra és karakterre osztja fel. A temperamentum és karakterfaktorok mérésére kifejlesztette a 240 dichotóm tételből álló Temperament and Character Inventory-t (TCI), amely teszt kielégítőnek bizonyult a személyiségzavarok detektálására és az azon belüli altípusok elkülönítésére is¹⁷. A TCI tesztben összesen hét faktor: négy temperamentum- és három karakterfaktor szerepel. Az első temperamentumfaktor az újdonságkeresés, amely a viselkedés aktívációjának, kezdeményezésének genetikailag öröklött mintáját és az explorációra való hajlamot mutatja meg. Az ártalomkerülés faktor a viselkedés gátlására, megszüntetésére való genetikailag öröklött hajlamot méri. A jutalomfüggőség a viselkedés fenntartásának genetikailag öröklött jellege, amely megnyilvánulhat a szociális elismerésre való vágyásban, és a szociális kötődésben is. A negyedik temperamentumfaktor a kitartás. A kitartás dimenzió annak a valószínűségét adja meg, hogy a személy a várt jutalom érdekében akkor is folytatja a viselkedést, ha a valószínűsíthető végkifejlet nem sikeres. A faktor kezdetben a jutalomfüggőség alfaktoraként volt definiálva, azonban a későbbi

vizsgálatok eredményeképpen önálló faktorrá emelkedett. Ez a legkevésbé kidolgozott faktor, nem teljesen tisztázott a genetikai alapja sem, inkább egy általánosabb vonásként képzelhető el, amely a többi temperamentumfaktorra hatással van¹⁷. A második nagy faktortípus a karakterfaktorok csoportja. Az első karakterfaktor az önirányítottság, amely a kontrollra, a szabályok betartására és az adott szituációhoz való alkalmazkodásra való képességet jelöli, továbbá azt, hogy mennyire tud az egyén az általa elképzelt selffel azonosulni. Az együttműködési faktor a többi ember elfogadására való hajlamot jelöli. A self-transzcendencia karakterfaktor méri, hogy az egyén mennyire tud azonosulni az „egyesült egésszel”¹⁷. A teljes személyiséget Cloninger pszichobiológiai modellje értelmében a temperamentum-, és a karakterfaktorok együttesen határozzák meg. A temperamentumfaktorok a személyiség predispozícióit határozzák meg, a karakterfaktorok pedig a személyiség érettségének szintjét jelzik. Mind a temperamentum-, mind a karakterfaktorok különböző típusokba rendeződhetnek, amelyek közül jelen vizsgálatban kiemelkedően fontos a kreatív, illetve a rendezetlen (szkizotípiás) típus. A kreatív karakter esetében az egyén mindhárom karakterfaktoron az átlag feletti pontszámot ér el, magas önirányítottság, self-transzcendencia és együttműködési készség jellemzi. Az ilyen karaktertípusba tartozó egyéneknél alacsony a valószínűsége a pszichózisok, vagy egyéb zavarok kialakulásának. A szkizotip típusra magas transzcendencia élmény, illetve alacsony önirányítottság és együttműködés a jellemző. Erre a típusra jellemző lehet még a fantáziadússág, a nonkonform viselkedés és az elérhető célok kitűzésének zavara is¹⁸. A TCI személyiség-kérdőívet *Rózsa* és munkatársai validálták magyar mintára³¹. Jelen kutatásban a kérdőív 60 tételből álló, magyar verziója, a TCI-60 került alkalmazásra³². Ez a kérdőív 60 darab 1–5-ig terjedő Likert-skálás tételből áll. Az egyes faktorok pontszáma az adott faktorhoz tartozó tételek összegzésén alapszik. Ezen nyers faktor-értékek úgynevezett T-értékekké transzformálódnak, a következő képlet segítségével: $T = (x_1 - \bar{x}_1) / s_1 \times 10 + 50$ (az x_1 jelöli a skálán elért nyerspontszámot, az \bar{x}_1 a standard minta átlagát, az s_1 pedig a szórást). Az alany adott faktoron kapott értékei ezek után különböző csoportokba sorolódnak be, attól függően, hogy a minta mediánjához képest hol helyezkednek el. Cloninger elképzelése szerint a mediánnal egyenértékű vagy a medián alatti értékek tekinthetők alacsonynak, míg a mediánnál magasabb értékek magasnak³¹. Cloninger és munkatársai kutatásának eredményei szerint az Önirányítottság, és az Együttműködés dimenziókon elért

alacsony eredmények meghatározó prediktorai lehetnek a személyiségzavarok kialakulásának, míg a többi dimenzió segíthet annak differenciálásában, hogy milyen típusú zavarról van szó. Így például a jelen kutatásban kiemelt szerepű szkizotip típusra is jellemző lehet az alacsony önirányítottság, de emellé a cloningeri meghatározás szerint magas transzcendencia és alacsony együttműködés társul³¹.

O-LIFE (OXFORD–LIVERPOOL INVENTORY OF FEELINGS AND EXPERIENCES)²⁵

Az O-LIFE kérdőív megalkotása Mason nevéhez kötődik, aki a kérdőívet alapvetően a szubklinikai szkizotip személyiségvonások mérésére fejlesztette ki. Négy alskálát foglal magában: 1. szokatlan élmények, 2. kognitív dezorganizáltság, 3. introvertív anhedonia, és 4. impulzív nonkonformitás²⁵. A Szokatlan élmények skála a perceptuális észlelés aberrációinak, eltéréseinek, a mágikus gondolkodás és a hallucinációk mérésére szolgál (pozitív szkizotípiá). A kognitív dezorganizáltságskála a figyelem és a koncentrációs képesség esetleges nehézségei, a nehéz döntéshozó képesség és a szociális szorongás felmérésére szolgál. Az introvertív anhedonia skála az intim kapcsolatok elkerülésére való hajlam és a szociális forrásból származó élvezetre való képtelenség mérésére alkalmas (negatív szkizotípiá). Az impulzív nonkonformitás-skála az impulzív, antiszociális, különös viselkedésformák, és az önkontroll nehézségeinek mérését célozza. Az eredeti 104 tétel verzióból 2005-ben jelent meg a rövidített, 43 tételű O-LIFE verzió²⁵. A szkizotípiá-pontszám kiszámítása a tételekre adott válaszok pontszámainak összegzését jelenti, amelyben az „igen” válaszok 1, a „nem” válaszok pedig 0 pontot érnek (a fordított tételeknél ellentétes irányban). Jelen vizsgálatban a kérdőív 43 tételű magyar verziója került felvételre³³. Az O-LIFE skála belső konzisztenciája a teljes skálát illetően megfelelőnek bizonyult ($\alpha=0,830$). Az egyes alskálák tekintetében a konzisztenciaértékek azonban nem minden esetben érték el a megfelelő minimum 0,7-es Cronbach- α -szintet. Az alskálák belsőkonzisztencia-értékei a következőképpen alakultak: 1. Szokatlan élmények: $\alpha=0,580$; 2. Kognitív dezorganizáltság: $\alpha=0,730$; 3. Impulzív nonkonformitás: $\alpha=0,620$; 4. Introvertív anhedonia: $\alpha=0,540$. Noha a teljes skála belső konzisztenciája megfelelő volt, az alskálák közül egyedül a Kognitív dezorganizáltság bizonyult konzisztensnek. Ennélfogva a többi alskála esetében az elemzésből kivonásra kerültek azok a tételek, amelyek nem megfelelő mértékben korreláltak a skála többi tételével. A Szokatlan élmények és az Impulzív nonkonformitás alskála esetén e tételek kizárása $\alpha=0,640$ -re, az

2. táblázat. A GPower statisztikai próba eredményei

Cohen f^2 hatásnagyság	0,150	Döntési kritérium	2,870
Elsőfajú hiba valószínűsége	0,050	Szabadságfok	43
Próba kívánt magyarázó ereje	0,800	Az ideális minta minimummérete	55 fő
Magyarázó változók száma	11	Statisztikai próba magyarázó ereje	0,802

3. táblázat. A minta átlagértékei, szórásai, minimum- és maximumértékei az egyes változók mentén

	Átlag	Szórás	Minimum	Maximum
Újdonságkeresés	29,020	4,849	20	40
Ártalomkerülés	18,460	4,392	8	30
Jutalomfüggőség	24,350	3,583	15	33
Kitartás	30,600	5,571	14	42
Önirányítottság	33,740	5,344	18	44
Együtműködés	35,670	4,219	26	43
Self-transzcendencia	24,260	5,334	13	33
O-LIFE össz-szkizotípiá	11,965	6,156	2	24
Szokatlan élmények	2,930	1,860	0	7
Kognitív dezorganizáltság	5,228	2,745	1	11
Introvertív anhedonia	1,035	1,426	0	6
Impulzív nonkonformitás	2,053	1,807	0	7
TTCT összesített verbális kreativitásindex	2,817	0,482	1,840	4,330

Introvertív anhedonia alszála esetében $\alpha=0,660$ -re növelte a Cronbach- α értékét. A teljes 43 tételből összesen 9 tétel került kizárára, így a végző szkizotípiakála 34 tételből állt. A tételek kizáráásával a teljes skála konzisztenciaértéke is javult ($\alpha_{\text{kezdeti}} = 0,830 \rightarrow \alpha_{\text{kivonás_után}} = 0,840$).

AZ ELEMZÉST SEGÍTŐ MÉRŐELJÁRÁSOK

A két szkizotípiateszt (TCI szkizotípiával összefüggő részei és az O-LIFE) szkizotípiá eredményei és a kreativitás összefüggésének vizsgálatára többszörös lineáris regresszió szolgált. A próba kivitelezése előtt GPower³⁴ program segítségével felmérésre került a megfelelő magyarázó erejű próba elvégzéséhez szükséges mintaelemszám (2. táblázat). A feltételezett magyarázó változók száma 11 volt, mivel a kreativitással esetlegesen összefüggő, a vizsgálatban felmért összes faktort figyelembe vettük (a TCI hét és az O-LIFE négy alfaktora). Az elemzés eredményei szerint összesen 55 vizsgálati személy volt szükséges a próba kívánt statisztikai magyarázó erejének eléréséhez. Ennek a kritériumnak a vizsgálat eleget tett, összesen 57 vizsgálati személy vett részt a kutatásban, így a kapott vizsgálati eredmények megfelelő biztossággal értelmezhetők.

A vizsgálat eredményei

A vizsgálatban felmért faktorokon elért eredményeket a 3. táblázat foglalja össze.

A kutatás fő hipotézisének (H_1) vizsgálatára, miszerint a két szkizotípiá teszten (TCI szkizotípiával összefüggő részein és az O-LIFE teszten) kapott szkizotípiá eredmények összefüggnek a verbális kreativitás mértékével, többszörös lineáris stepwise regresszió került alkalmazásra. Függő változóként az összesített TTCT kreativitásindex, lehetséges magyarázó változókként a vizsgálatban felmért összes tényező, a TCI hét és az O-LIFE négy alfaktora szerepelt. Az eredményeket a 4. táblázat foglalja össze.

A stepwise regresszió szignifikáns magyarázó változókként a TCI Önirányítottság és Jutalomfüggőség faktorait emelte be a regressziós egyenletbe ($F<0,05$). A bekerülő változók érvényességét a t-próba eredményei és a varianciaanalízis is megerősítették (Önirányítottság: $t=2,511$, $p=0,015$; Jutalomfüggőség: $t=-2,010$, $p=0,049$; $SS_{T=1,777}$; $df=2$; $F=4,262$; $p=0,019$). A modellben az Önirányítottság pozitív, a Jutalomfüggőség negatív standardizált β regressziós koefficienssel vett részt. Ez azt jelenti, hogy, míg az Önirányítottság szintjének növekedése a TTCT verbális kreativitásszintjének növekedésével, addig a Jutalomfüggőség szintjének növekedése a kreativitásszint csökkenésével állt kapcsolatban. A két magyarázó változó együttes adjusztált R^2 -értéke 0,104 volt ($SE=0,457$), amely azt jelenti, hogy a két változó 10,4%-ban magyarázta a függő változó varianciáját. Végül a regressziós modell feltételei kerültek felmérésre. Az eredmények nem utaltak jelentősebb heteroszkedaszticitás fennállására, illetve a maradékváltozók egymástól

4. táblázat. A *stepwise regresszió lépéseinek eredményei*

	B	Standard hiba	Standardizált β
1. lépés			
Konstans	2,170	0,319	
Önirányítottság	0,013	0,006	0,268*
2. lépés			
Konstans	2,660	0,395	
Önirányítottság	0,016	0,006	0,326*
Jutalomfüggőség	-0,013	0,006	-0,261*

Korrigált $R^2=0,104$; $\Delta R^2_{2.lépés}=0,065$ ($p<0,05$). * $p<0,05$

függetlennek voltak tekinthetőek, így a regresszió-analízis homoszkedaszticitási és függetlenségi feltételei teljesültek. A reziduumok eloszlásának normalitásfeltétele a Kolmogorov–Smirnov-próba eredménye alapján szintén teljesült ($p=0,200$). A magyarázó változók multikollinearitásának ellenőrzésére a VIF mutató került alkalmazásra, amely mind az Önirányítottság, mind a Jutalomfüggőség esetében 1-hez közeli volt (1,05), ami gyenge kapcsolatnak számít, így elvethető a magyarázó változók közötti függőségi viszony meglétének nullhipotézise. A TCI és az O-LIFE szkizotípiakérdőív faktorai közti összefüggések feltárására többszörös Spearman-féle korreláció került alkalmazásra, amelyek eredményeit az **5. táblázat** foglalja össze.

Mivel azonban a több, egymást követő korreláció számítása fokozhatja az elsőfajú hiba megnövekedésének esélyét, ezért Bonferroni–Holm-féle korrekció került alkalmazásra. Ez a módszer a Bonferroni-korrekcióhoz hasonlóan a döntési kritérium szigorításával éri el az elsőfajú hiba esélyének csökkenését. A Bonferroni–Holm-módszer kevésbé

konzervatív, mint a Bonferroni, így kevésbé rontja a próba statisztikai erejét. A korrekció eredményeit a **6. táblázat** tartalmazza. Előzetes hipotéziseink (H_2, H_3, H_4) közül, miszerint az Önirányítottság és az Együtműködés skálák szignifikáns negatív, a Self-transzcendencia-skála pedig pozitív korrelációs kapcsolatban állnak az

O-LIFE szkizotípiáértékeivel, a korrekció elvégzése után csak az Önirányítottság-skála esetében igazolódott be. Az Önirányítottság a teljes O-LIFE skálával és a Szokatlan élmények alszkálát kivéve, a többi alszkálával is szignifikáns negatív korrelációs viszonyban volt, és ez a korrekció elvégzése után is stabilnak bizonyult, így ez a hipotézis (H_2) beigazolódni látszik. Ez az összefüggés nem meglepő, mivel az Önirányítottság a szkizotip vonásokkal éppen ellentétes jellegeket mér (kontroll, szabályok betartása, alkalmazkodóképesség), amelyek a szkizotip vonások extrém mértéke esetében általában sérülnek¹⁸. Az Együtműködés-skála a korrekció elvégzése előtt szignifikánsan korrelált az O-LIFE összesített szkizotípiáértékekkel, illetve az Impulzív nonkonformitás alszkálával, azonban a korrekció elvégzése után ez az összefüggés már nem bizonyult érvényesnek, így a vizsgálat e hipotézise (H_3) nem erősíthető meg. A TCI Self-transzcendencia alszkálája egyedül a Szokatlan élmények alszkálájával mutatott kismértékű, nem szignifikáns pozitív korrelációt, így ez a hipotézis (H_4) is elvet-

5. táblázat. A TCI-faktorai és az O-LIFE faktorai közti korrelációs összefüggések

TCI		O-LIFE szkizotípiá	UE	CD	IA	IN
NS	r	0,331*	0,077	0,195	0,258	0,435**
	p	0,012	0,571	0,145	0,053	0,001
HA	r	0,416**	0,168	0,577**	0,212	0,190
	p	0,001	0,211	0,000003	0,113	0,157
RD	r	-0,335*	-0,148	-0,212	-0,454**	-0,225
	p	0,011	0,273	0,113	0,000392	0,093
P	r	-0,385**	-0,104	-0,409**	-0,235	-0,290*
	p	0,003	0,442	0,002	0,078	0,029
SD	r	-0,730**	-0,360**	-0,735**	-0,487**	-0,563**
	p	1,142 ⁻¹⁰	0,006	7,372 ⁻¹¹	0,000121	0,000005
CO	r	-0,300*	-0,193	-0,210	-0,218	-0,382**
	p	0,023	0,151	0,116	0,104	0,003
ST	r	-0,111	0,147	-0,095	-0,233	-0,212
	p	0,411	0,275	0,480	0,081	0,113

r: korrelációs együttható, p: szignifikanciaszint, TCI-faktorai: NS: újdonságkeresés, HA: ártalomkerülés, RD: jutalomfüggőség, P: kitarítás, SD: önirányítottság, CO: együtműködés, ST: self-transzcendencia; O-LIFE faktorai: UE: szokatlan élmények, CD: kognitív dezorganizáltság, IA: introvertív anhedonia, IN: impulzív nonkonformitás. * $p<0,05$, ** $p<0,01$

6. táblázat. A TCI és az O-LIFE szignifikáns faktorkorrelációi a Bonferroni–Holm-féle korrekció elvégzése után

r	p _{korrekció előtt}	Korreláló faktorok	p _{korrekciós kritérium}	Szignifikancia (igen/nem)
-0,730	1,142 ⁻¹⁰	SD × O-LIFE szkizotípiá	0,000758	igen
-0,735	7,372 ⁻¹¹	SD × CD	0,000769	igen
0,577	0,000003	HA × CD	0,000781	igen
-0,563	0,000005	SD × IN	0,000794	igen
-0,487	0,000121	SD × IA	0,000806	igen
-0,454	0,000392	RD × IA	0,00082	igen
0,435	0,001	NS × IN	0,000833	
0,416	0,001	HA × O-LIFE szkizotípiá		
-0,409	0,002	P × CD		
-0,385	0,003	P × O-LIFE szkizotípiá		
-0,382	0,003	CO × IN		
-0,360	0,006	SD × UE		nem
-0,335	0,011	RD × O-LIFE szkizotípiá		
0,331	0,012	NS × O-LIFE szkizotípiá		
-0,300	0,023	CO × O-LIFE szkizotípiá		
-0,290	0,029	P × IN		

r: korrelációs együttható, p: szignifikanciaszint, TCI-faktorai: NS: újdonságkeresés, HA: ártalomkerülés, RD: jutalomfüggőség, P: kitarítás, SD: önirányítottság, CO: együttműködés, ST: self-transzcendencia; O-LIFE faktorai: UE: szokatlan élmények, CD: kognitív dezorganizáltság, IA: introvertív anhedonia, IN: impulzív nonkonformitás

hető. A TCI Temperamentum faktorai közül a Jutalomfüggőség alskála kapcsolata a szkizotípiával kiemelkedően fontos ebben a kutatásban, mivel a későbbi vizsgálatban a regressziós modellbe a Jutalomfüggőség került be, mint a nyelvi kreativitásszint szignifikáns prediktora. A Jutalomfüggőség a korrekció elvégzése után szignifikánsan negatívan korrelált az Introvertív anhedoniaskálával. Végül kiemelendő, hogy jelen vizsgálatban, egészséges mintán is megjelent a szkizotípiával kapcsolatba hozott magasabb ártalomkerülés. A TCI ártalomkerülés-faktora a korrekció elvégzése után is szignifikánsan korrelált az O-LIFE szkizotípiaskála Kognitív dezorganizáltság alskálájával.

Megbeszélés

A hipotézis, miszerint a TCI azon részei, amelyet a szakirodalom kapcsolatba hoz a szkizotípiával (magas self-transzcendencia, alacsony önirányítottság és együttműködés), összefügg az O-LIFE szkizotípiáértékeivel, jelen vizsgálatban csak Önirányítottság-skála (H_2) esetében igazolódott be egyértelműen. Az Önirányítottság a teljes O-LIFE skálával és a Szokatlan élmények alskálát kivéve, az O-LIFE többi alskálájával is szignifikáns negatív korrelációs viszonyban volt, és ez a korrekció általi kritériumszint szigorítása után is stabilnak bizonyult. Ez az eredmény jól magyarázható a szakirodalmi adatok alapján is, mivel a szkizotip jegyek (kognitív dezorganizáltság, impulzív nonkonformitás, int-

rovertív anhedonia) magas értékeinél valószínűsíthetően csökken az Önirányítottság mértéke. Az Önirányítottság éppen a szkizotípiával ellentétes jegyeket mér: szabályok betartása, alkalmazkodóképesség és önkontroll erőssége. Az O-LIFE kognitív dezorganizáltság magas értékei esetén sérülhetnek az egyén figyelmi és koncentrálási képességei, amely ronthatja az önirányítottságra jellemző alkalmazkodó- és kontrollképességet^{18, 25}. Továbbá míg az Önirányítottság-skála az önkontrollra való képességet, addig az O-LIFE impulzív nonkonformitás alskála épp az önkontrollra való képesség nehézségeit és a különös, impulzív viselkedésformákat méri fel^{18, 25}. A második hipotézis (H_3), miszerint a TCI Együttműködés alskálája szignifikánsan negatívan korrelál az O-LIFE szkizotípiáértékeivel jelen vizsgálatban nem igazolódott be. Noha az Együttműködés-skála a korrekció elvégzése előtt szignifikánsan korrelált az O-LIFE összesített szkizotípiáértékekkel, illetve az Impulzív nonkonformitás alskálával, azonban a korrekció elvégzése után ez az összefüggés már nem bizonyult érvényesnek. Az Együttműködés és az Impulzív nonkonformitás közti nem szignifikáns kapcsolat szakirodalmi adatok alapján jól értelmezhető. Az együttműködési készség a más emberek elfogadására és a kooperációra való hajlamot méri, ezért azok az egyének, akik alacsony pontszámokat érnek el az Együttműködés faktoron gyakran ellenségesek, én-központúak és agresszívok, amely jegyek összefüggésbe hozhatók az Impulzív nonkonformitásra jellemző impulzív, antiszociális viselkedésformákkal és

az önkontroll nehézségeivel^{18, 25}. Azonban az hangsúlyozandó, hogy ez az összefüggés a jelen mintában csak a Bonferroni–Holm-korrekció elvégzése előtt bizonyult szignifikánsnak. A harmadik hipotézis (H_4), miszerint a TCI self-transzcendencia alskálája szignifikánsan pozitívan korrelál az O-LIFE szkizotípiáértékeivel, a jelenlegi kutatásban sem a korrekció elvégzése előtt sem utána nem igazolódott be. Az O-LIFE alskálái közül egyedül a Szokatlan élmények skála mutatott kismértékű pozitív korrelációt a Self-transzcendencia skálával, amely azonban nem volt szignifikáns. Azonban a self-transzcenciával kapcsolatban a minta szerepét is figyelembe kell venni, mivel a faktornak más szerepe lehet a klinikai és nem klinikai mintákban. Klinikai populáción mérve a magasabb self-transzcendencia szerepe általában kimutatható a szkizotípiával kapcsolatban¹⁹, azonban egészséges személyek esetében ez a kapcsolat nem feltétlenül jelentkezik. A self-transzcendencia egyfajta kétélű kardként fogható fel, amely más funkciókkal bírhat az egészséges személyek, és a patológiákkal élők esetében. Míg egészséges személyekben a magasabb self-transzcendencia pozitív jellemző lehet, amely hozzájárul a személy jóllétéhez, addig klinikai patológiával rendelkező esetekben a faktoron elért magasabb értékek egyfajta kényszerességgé jellemezhetők, amelyek nem segítik, hanem inkább ronthatják az egyéni jóllétet³⁵. *Smith* és munkatársai¹⁹ kutatásához hasonlóan, jelen vizsgálatban, egészséges mintán is megfigyelhető volt a szkizotípiával kapcsolatba hozott magasabb Ártalomkerülés. A TCI Ártalomkerülés faktora a korrekció elvégzése után is szignifikánsan korrelált az O-LIFE szkizotípiaskála Kognitív dezorganizáltság alskálájával. Továbbá a Jutalomfüggőség TCI-faktorának is szignifikáns szerepe volt. Ez a faktor jelen vizsgálatban kiemelten fontos szerepű, mivel a regressziós modellbe, mint a nyelvi kreativitásszint egyik szignifikáns prediktora szerepelt. A Jutalomfüggőség a korrekció elvégzése után szignifikánsan negatív korrelációs kapcsolatban az O-LIFE Introvertív anhedonia skálával állt. A Jutalomfüggőség a viselkedés fenntartásának genetikailag öröklött hajlama, amely megnyilvánulhat a szociális kapcsolatokra, kötődésre, szociális elismerésre való vágyódásban. Azok az egyének, akik e faktoron nagyon alacsony értékeket érnek el antiszociális viselkedésűek, és nem függenek a szociális megerősítéstől¹⁸. Ezek a személyiségjegyek nagyon hasonlóak az Introvertív anhedonia magas értékei esetén megnyilvánuló vonásokhoz, mint az intim kapcsolatok kerülése, a szociális elköltözés és a szociális forrásból származó öröme való képtelenség, amely hasonlóság magyarázhatja a két faktor közti össze-

függést²⁵. Összességében a kutatás fő hipotézise (H_1), miszerint a szkizotip személyiségjegyek erőseége pozitív összefüggést mutat a nyelvi kreativitás mértékével, nem igazolódott be, hiszen sem a TCI szkizotípiával összefüggő karakterkonfigurációja (magas self-transzcendencia, alacsony önirányítottság és együttműködés), sem az O-LIFE szkizotípiakérdőív faktorai nem léptek be szignifikáns magyarázó változóként a regressziós modellbe. A TCI-faktorai közül az Önirányítottság éppen az elvárttal ellentétes irányban befolyásolta a nyelvi kreativitás értékét, a szkizotípiára jellemző alacsony önirányítottsággal szemben, a magasabb önirányítottság-értékek jóslták be a magasabb kreativitásértékeket. Azonban az kiemelendő, hogy a Cloninger által leírt kreatív karakterre jellemző a magas önirányítottság, a magas self-transzcendencia és együttműködési készség mellett, így a kapott összefüggés beilleszthető a szakirodalmi adatokba, noha nem a vizsgálat érdeklődésének középpontjában álló szkizotípiakreativitás keretbe¹⁸. Továbbá a kreativitás és az önirányítottság közt kapott pozitív összefüggés értelmezéséhez az is hozzájárulhat, hogy a vizsgálatban egészséges fiatal személyek vettek részt. Körükben a szkizotípiák akár egyfajta nonkonform viselkedésként is értelmezhető lehet. A lehetséges magyarázó változók közül a TCI Önirányítottság mellett a Jutalomfüggőség került be a regressziós modellbe, amely az O-LIFE Introvertív anhedonia alskálájával állt szignifikáns negatív korrelációs kapcsolatban. A regressziós egyenletben a Jutalomfüggőség szintén negatív β -koefficiens-értékkel vett részt, amely azt jelenti, hogy a Jutalomfüggőség szintjének növekedése a nyelvi kreativitásszint csökkenésével járt együtt a vizsgált mintában. Ez azt jelenti, hogy a Jutalomfüggőség alacsony értékei összefüggésbe hozhatók a magasabb introvertív anhedonia szkizotip vonás- és kreativitásértékekkel. A Jutalomfüggőség és az Introvertív anhedonia közti viszony lehetséges magyarázata az előzőekben került ismertetésre. A Jutalomfüggőség és a Kreativitás közti negatív irányú regressziós kapcsolat egy lehetséges magyarázata pedig az lehet, hogy alacsony jutalomfüggőség esetén az egyének kevésbé függenek a külső megerősítéstől, jutalmazástól, így az olyan feladatokat, amelyek számukra nem önjutalmazók, hamarabb berekesztik. Azonban, ha az adott feladat érdekes a számukra, akkor a külső megfelelés igénye nélkül beleélhetik magukat az adott tevékenységbe, amely „belefeledkezés” akár flow élményhez hasonlóvá válhat, és hozzájárulhat a kreativitás szintjének emelkedéséhez. Ezt a lehetséges magyarázatot némileg támogatja az a Cloninger-től származó elképzelés is, miszerint a magas újdonságkeresés, alacsony árta-

lomkerülés- és jutalomfüggés-értékekkel rendelkező egyénekre érett karakter esetében jellemző lehet az élénk fantázia és a kreatív tudományos tevékenység végzése¹⁸. Alacsony Jutalomfüggőség jellemző továbbá a temperamentumtípusok közül a vakmerő (antiszociális), a lobbanékony (borderline), és a független (szkizoid) típusra is, ahol a zárójelekben szereplő kifejezések jelzik az éretlen karakterisztika (alacsony Önirányítottság és Együtműködés) esetén megjelenő esetleges zavarok típusát. A magas újdonságkereséssel és alacsony ártalomkerüléssel, valamint jutalomfüggőséggel jellemezhető személyiség akár antiszociális személyiségzavarhoz és alkoholizmushoz (ha a karakter éretlen), vagy élénk fantáziával megáldott tudományos kutatói tevékenységhez is vezethet (ha a karakter érett). Alacsony jutalomfüggés esetén az egyének szociálisan izolálódhatnak, érzelmileg hidegek, túlzottan gyakorlatiasak lehetnek, emellett kevésbé érzékenyek a szociális megerősítés verbális jeleire és könnyen felfüggeszthetik a nem jutalmazó aktivitásaikat és kapcsolataikat. Ha ehhez éretlen személyiség társul, stressz hatására a projekció és a fantáziálás elhárító mechanizmusai figyelhetők meg¹⁸. A felállított regressziós egyenletben a két szignifikáns független változó magyarázó ereje 10,4% volt, ami azt jelenti, hogy ezen faktorok mellett bizonyára vannak egyéb magyarázó változók, amelyek szintén hozzájárulnak a kreativitásszint változásához, azonban jelen vizsgálatban nem kerültek felmérésre. Ennélfogva további kutatásokban érdemes lehet újabb mérőeszközök bevonásával egyéb személyiségvonások kapcsolatát is megvizsgálni a kreativitással összefüggésben.

A vizsgálat erősségei és limitációi

A vizsgálat eredményei közül kiemelendő, hogy a szkizotípiával a szakirodalomban összefüggésbe hozott TCI-faktorok (magas self-transzcendencia, alacsony önirányítottság és együtműködés) összefüggést mutattak az O-LIFE szkizotípiaértékeivel az Önirányítottság-skála tekintetében. Továbbá, bár nem szignifikáns szinten, de tendenciálisan megfigyelhető volt a magas O-LIFE szkizotípiaértékekkel rendelkezők esetében az alacsonyabb Együtműködés-szint is. Ez az eredmény azért lehet fontos, mivel tudomásunk szerint a TCI és az O-LIFE szkizotípia-kérdőív közti összefüggésekről még nem született publikált kutatás, ugyanakkor fontos lehet annak vizsgálata, hogy az egyes szkizotípiát mérő eljárások milyen mértékben mérnek azonos konstruktumot. Mivel a TCI személyiség-kérdőív igazoltan alkalmas a különböző pszichés zavarok

detektálására is¹⁷, így fontos eredmény lehet, hogy a szkizotip típus konfigurációja (alacsony Önirányítottság, alacsony Együtműködés) és a kifejezetten a szkizotípia mérésére kifejlesztett eljárás közt részben összefüggés mutatkozik. Ezen mérőeljárások alkalmazása felmerülhet a pszichózis szempontjából veszélyeztetett személyek körében (például genetikai vagy környezeti faktorok alapján), fokozott figyelmet fordítva a prodroma jeleire. Ugyan a kutatás fő hipotézise – miszerint a szkizotip személyiségjegyek erőssége pozitív összefüggést mutat a nyelvi kreativitás mértékével – nem igazolódott be, azonban, mivel a vizsgálat nem csak a szkizotip személyiségjegyeket mérte fel, lehetőség volt a kreativitással összefüggő további személyiségvonások felmérésére is, amely hasznos adatokat biztosíthat a kreativitás empirikus kutatásához. Mindemellett természetesen szót kell ejtenünk a vizsgálat limitációiról is. Elsőként kiemelendő, hogy – ugyan a vizsgálat nem pszichiátriai mintán zajlott, azonban – a pszichiátriai kórelőzmény jelenléte sem az egyének, sem rokonaik esetében nem került kizárásra. Ugyan nem születtek kiugróan magas szkizotípiaeredmények, amelyek valószínűsítenek a szkizofréniával összefüggő egyéni vagy családi hátteret, azonban kizárni ezt a lehetőséget sem lehet. Továbbá, éppen a pszichiátriai kórelőzmény hiánya miatt, a szkizotípia eredményekben nem jelentkezett kiemelkedően magas szórás. Ez lehetséges magyarázata lehet annak, hogy a szkizotip vonások miért nem léphettek fel szignifikáns magyarázó változóként a kreativitással kapcsolatban. Érdemes lehet a későbbiekben a kutatást szkizofréniával élőkre és egészséges rokonaikra is kiterjeszteni. Ezenfelül maga a tesztfelvételi helyzet is zavaró tényezőként léphetett fel, mivel a vizsgálatvezetői jelenlét a résztvevőkben esetleg teljesítményszorongást indukálhatott, amely a kreativitásfeladatok esetében ronthatja a teljesítményt. Valamint, mivel az egész vizsgálat nem anonim módon zajlott, így esetleges torzítás jöhetett létre a szkizotípiaeredményekben is. További kritikaként megemlítendő a kreativitás mérésének módja is. Mint minden mérési módszert, a divergens gondolkodás mérését is számos kritika érte, többek között az, hogy a divergens gondolkodás nem feltétlenül korrelál a valós kreatív teljesítménnyel³⁶. Noha jelen vizsgálat a kreativitás pontozásának megújított módszerét alkalmazta, azonban lehetséges, hogy ennek ellenére sem sikerült megfelelő mértékben felmérni a kreativitás fokát²⁷. Végül kiemelendő, hogy – noha a szkizotípiával a szakirodalom szerint összefüggést mutató TCI-faktorok és az O-LIFE szkizotípia-kérdőív közti várt összefüggések egyes részei beigazolódtak jelen mintában, azon-

ban – a minta nagysága nem volt elegendő a két eljárás konkurens validitásának adekvát vizsgálatához. Ennek tükrében további kutatásoknak érdemes magasabb mintaszámmal megvizsgálni a két eljárás közti összefüggéseket. Az egyes, azonos konstruktmra irányuló mérőeszközök közti összefüggések vizsgálata tudományos szempontból mindenképpen

hangsúlyos, és ebben jelen vizsgálat a TCI és O-LIFE tekintetében nyújt értékes adatokat a szkizotípiá szempontjából. Továbbá, a szkizofrénia/szkizotípiá és kreativitás közötti összefüggések tekintetében a szakirodalmi konszenzus mindmáig hiányzik, így a jövőben, jelen vizsgálat limitációit megfontolva és korrigálva, a kérdés további kutatása javasolt.

IRODALOM

- Motto AL, Clark JR. The paradox of genius and madness: Seneca and his influence. *Cuadernos de Filología* 1992;2:189-200.
- Kyaga S, Lichtenstein P, Boman M, Hultman C, Långström N, Landèn M. Creativity and mental disorder: family study of 300 000 people with severe mental disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2011;199:373-9. <http://doi.org/doi:10.1192/bjp.bp.110.085316>
- Claridge G, Beech T. Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy. 1995. In: *Raine A, Lencz T, Mednick SA* (eds.). *Schizotypal personality*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Kwapil T, Chapman L, Chapman J. Validity and usefulness of the Wisconsin manual for assessing psychotic-like experiences. *Schizophrenia Bulletin* 1999;25:363-75. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033384>
- Claridge G. Single indicator of risk for schizophrenia: probable fact or likely myth? *Schizophrenia Bulletin* 1994;20:151-68. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.151>
- Claridge G, McCreery C, Mason O, Bentall R, Boyle G, Slade P, Popplewell D. The factor structure of 'schizotypal' traits: a large replication study. *The British Journal of Clinical Psychology* 1996;35:103-15. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1996.tb01166.x>
- Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37:317-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.004>
- Fisher JE, Mohanty A, Herrington JD, Koven NS, Miller GA, Helle W. Neuropsychological evidence for dimensional schizotypy: Implications for creativity and psychopathology. *Journal of Research in Personality* 2004;38:24-31. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2003.09.014>
- Kéri Sz. Genes for psychosis and creativity: a promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement. *Psychological Science* 2009;20(9):1070-3. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02398.x>
- Fink A, Weber B, Koschutnig K, Benedek M, Reishofer G, Ebner F, Papousek I, Weiss EM. Creativity and schizotypy from the neuroscience perspective. *Cognitive Affective Behavioural Neuroscience* 2013;14(1):378-87. <http://doi.org/doi:10.3758/s13415-013-0210-6>
- Schulberg D. Six subclinical spectrum traits in normal creativity. *Creativity Research Journal* 2001;13:5-16. https://doi.org/10.1207/S15326934CRJ1301_2
- Karlsson JL. Genetic association of giftedness and creativity with schizophrenia. *Hereditas* 1970;66:177-82. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1970.tb02343.x>
- Abraham A, Windmann S, McKenna P, Güntürkün O. Creative thinking in schizophrenia: The role of executive dysfunction and symptom severity. *Cognitive Neuropsychiatry* 2007;12:235-58. <https://doi.org/10.1080/13546800601046714>
- Nettle D, Clegg H. Schizotypy, creativity and mating success in humans. *Proceedings of the Royal Society: Biological Sciences* 2006;273:611-5. <https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3349>
- Nelson B, Rawlings D. Relating schizotypy and personality to the phenomenology of creativity. *Schizophrenia Bulletin* 2010;36:388-99. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn098>
- Osváth A. A személyiség pszichobiológiai modelljének és Cloninger Temperamentum és Karakter Kérdőívének (TCI) bemutatása. In: *Kállai J, Kézdi B* (eds.). *Új távlatok a klinikai pszichológiában*. Budapest: Új Mandátum Könyvkiadó; 2003. p. 161-80.
- Rózsa S, Kő N, Somogyi E, Faludi G, Dezső L, Degrell I, Kállai J, Osváth A, Trixler M, Bánki MCs. A személyiségzavarok mérésének dimenziális modellje: A Temperamentum és Karakter Kérdőív klinikai alkalmazása. *Psychiatria Hungarica* 2004;19 (1): 25-44.
- Smith MJ, Cloninger CR, Harms MP, Csernansky JG. Temperament and character as schizophrenia-related endophenotypes in non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research* 2008;104(1-3):198-205. <http://doi.org/doi:10.1016/j.schres.2008.06.025>
- Claridge G, Blakey S. Schizotypy and affective temperament: Relationships with divergent thinking and creativity styles. *Personality and Individual Differences* 2009;46: 820-6. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.01.015>
- Batey M, Furnham A. The relationship between measures of creativity and schizotypy. *Personality and Individual Differences* 2008;45:816-21. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.08.014>
- Nettle D. Schizotypy and mental health among poets, visual artists, and mathematicians. *Journal of Research in Personality* 2006;40:876-90. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.09.004>
- Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review* 2001;21(8):1125-41. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(01\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(01)00103-9)
- Halmi T, Tényi T. Psychosis as a process-new implications of staging models of schizophrenia. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):383-90.

25. *Mason O, Claridge G.* The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): Further description and extended norms. *Schizophrenia Research* 2006;82(2-3):203-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.12.845>
26. *Torrance EP.* Torrance tests of creative thinking, verbal and figural: Directions, manual and scoring guide. New York: Personal Press; 1974.
27. *Silvia PJ, Winterstein BP, Willse JT, Barona CM, Cram JT, Hess KI, et al.* Assessing creativity with divergent thinking tasks: Exploring the reliability and validity of new subjective scoring methods. *Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts* 2008;2(2):68-85. <https://doi.org/10.1037/1931-3896.2.2.68>
28. *Guilford JP.* Traits of creativity in Creativity and its Cultivation. New York: Harper & Row; 1959.
29. *Baer J, Kaufman JC, Gentile CA.* Extension of the consensual assessment technique to nonparallel creative products. *Creativity Research Journal* 2004;16:113-7. https://doi.org/10.1207/s15326934crj1601_11
30. *Peirce JW.* PsychoPy - Psychophysics software in Python. *Journal of Neuroscience Methods* 2007;162(1-2):8-13. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.11.017>
31. *Rózsa S, Kállai J, Osváth A, Bánki MCs.* Temperamentum és Karakter: Cloninger pszichobiológiai modellje: A Cloninger-féle temperamentum és karakter kérdőív felhasználói kézikönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2005.
32. *Jaksic N, Suranyi Z, Rózsa S, Hevesi K, Aukst Margetic B, Jakovljevic M.* Describing pathological narcissism in terms of the Cloninger's psychobiological model of temperament and character. *European Psychiatry* 2015;30(1):28-31. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)31176-7](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)31176-7)
33. *Kocsis-Bogár K, Nemes Zs, Perczel-Forintos D.* Factorial structure of the Hungarian version of Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences and its applicability on the schizophrenia-schizotypy continuum. *Personality and Individual Differences* 2016;90:130-6. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.10.039>
34. *Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007;39:175-91. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
35. *Rózsa S, Major Gr, Bella D, Surányi Zs.* Gyermekkori spiritalitás és jól-lét. *Magyar Pszichológiai Társaság XXII. Országos Tudományos Nagygyűlése.* Budapest: Programfüzet; 2013. június 5-7. p. 18.
36. *Zeng L, Proctor RW, Salvendy G.* Can traditional divergent thinking tests be trusted in measuring and predicting real-world creativity? *Creativity Research Journal* 2011;23(1): 24-37. <https://doi.org/10.1080/10400419.2011.545713>

Megjelent a Motivációs interjú a klinikai gyakorlatban című könyv

Nagyszerű könyv mind a tapasztalt szakemberek, mind a kezdő klinikusok számára. Klinikusként gyakran kerülünk olyan helyzetbe, amikor olyan kezeléseket, vagy életmódváltást kell javasolnunk, amiket a páciensek nem feltétlenül szeretnének.

Amikor egy személy ambivalens azzal kapcsolatban, hogy változtasson-e a viselkedésén, valószínűleg ellenállást vált ki, és csökkenti a változás valószínűségét, ha előírjuk számára a kívánatos viselkedést.

Az emberek inkább akkor hajlamosak változni, ha ez az ő szabad elhatározásukból történik, olyan célokat követve, amiket ők tűztek ki önmaguknak.

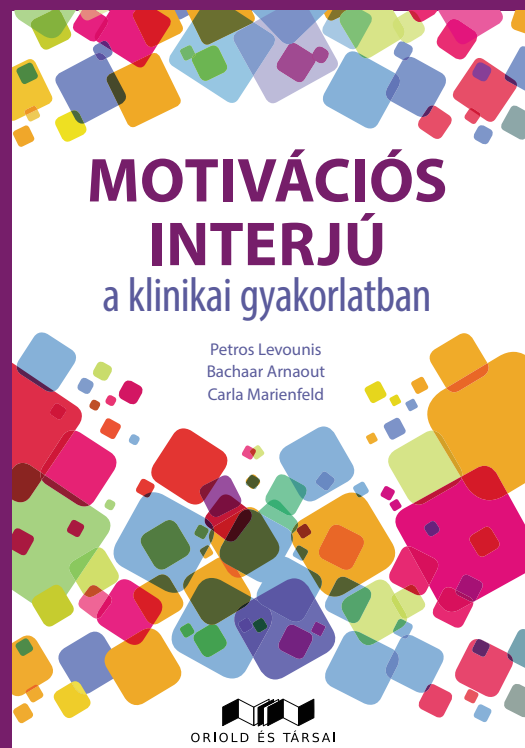
A motivációs interjú technikája annak az orvoslásnak a része, amely tiszteltben tartja az autonómiát, azt feltételezi, hogy a változás jóval nagyobb valószínűséggel megtörténik, ha azt a páciens akarja. Olyan erőfeszítésnek tekinthető tehát, amely a változásra való belső motiváció megteremtését célozza meg – azaz segítséget nyújt a betegeknek, hogy megfogalmazza, mi az, amit valójában akar és értékkel, és az ajánlott kezelés hogyan segíthet ennek elérésében.

A motivációs interjúnak nem célja az, hogy a páciens meggyőzze, hogy olyan irányba haladjon, amit nem ő maga választott, vagy hogy rávegye arra, amit az orvos javasol, illetve, hogy bármire kényszerítse.

A motivációs interjú egyértelműen az a standardizált interjúkészítési készség, amelyre a klinikai munkánk támaszkodik, és ez a könyvből közérthető, gyakorlatban alkalmazható formában sajátítható el. Mind a kezdők, mind a tapasztalt szakemberek számára értékes tudást közvetít. A szerzők végigvezetik olvasóikat a motivációs interjú elsajátításához szükséges gyakorlati lépéseken, és érthető, szemléletes példákkal mutatják be az intervenciókat.

Petrakis Ismene L., MD., pszichiáter professzor, Yale School of Medicine és az addiktológus pszichiáter szakorvosképzési program vezetője

Oriold & Társai Kiadó



Terjedelem: 348 oldal
Megjelenés éve: 2017
ISBN 978-615-5443-70-1
Ára: 3500 Ft

Megrendelhető a: www.orioldbooks.com és info@orioldbooks.com címeken

ÚJSZÜLÖTTKORI STROKE – A TÜNETEK MEGJELENÉSÉTŐL AZ UTÁNKÖVETÉSIG

VOJCEK Eszter^{1, 2}, CSÉCSEI Márta^{2, 3}, FLACH Edina², RUDAS Gábor⁴, GRÁF Rózsa⁵, PRINCZKEL Erzsébet²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

²Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Koraszülött Intenzív Osztály, Budapest

³Házi Gyermekgyógyászok Országos Egyesülete, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest

⁵Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Rehabilitáció, Budapest



| Hungarian |

| <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0127> |

| www.elitmed.hu

Célkitűzés – Célunk a Szent János Kórház 3. progresszív-táti szintű Koraszülött Intenzív Osztályán 2006 és 2017 között perinatalis stroke-kal diagnosztizált érett újszülöttek kórlefolyásának elemzése volt.

A vizsgálati módszer – Retrospektív és prospektív vizsgálattal 18 stroke-kal diagnosztizált újszülött klinikai tüneteit, képalkotó vizsgálatait, etiológiai tényezőit és kórlefolyását elemeztük. Minden beteg esetében két- vagy többéves korban fejlődésneurológiai vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálat alanyai – Az elmúlt 10 évben osztályunkon 17 érett újszülött és egy 36. gestatiós hétre született koraszülött esetében diagnosztizáltunk stroke-ot. Újszülöttjeink jó általános állapotban, túlnyomó részben magas Apgar-értékkel (9 ± 1) születtek. Császármetszés négy esetben történt.

Eredmények – Osztályunkon az újszülöttkori stroke előfordulása megfelel az irodalomban említett 1:1600–4000 gyakoriságnak. A diagnózishoz hozzátartozik a koponya MR-vizsgálata, ultrahanggal az artériás ischaemiás stroke-ot nem tudtuk ábrázolni. A betegek neurológiai tünetei az élet első néhány napján jelentkeztek. Az etiológiai tényezők között thrombophilia (4/18), fertőzés (4/18), érfejlődési rendellenesség (2/18), mérsékelt asphyxia (2/18) és praeclampsia (2/18) szerepel a leggyakrabban. Az arteria cerebri media területe 50%-ban, az arteria cerebri anterior 33%-ban volt érintett. A stroke 44%-ban bal oldali, 39%-ban jobb oldali és 17%-ban kétoldali volt. Két beteg esetében már in utero diagnosztizáltuk a stroke-ot. Aktív korai fejlesztést kezdünk, így 15-ből 14 esetben átlagos vagy átlag feletti pszichomotoros teljesítményt értünk el.

PERINATAL STROKE – FROM SYMPTOMS TO FOLLOW-UP

Vojcek E, MD; Csécsesi M, MD; Flach E, MD; Rudas G, MD, PhD, Gráf R, MD; Princzkel E, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2018;71(3–4):127–136.

Background and purpose – We aimed to analyze patient characteristics of term neonates with the diagnosis of stroke between 2006 and 2017 at the 3rd level Neonatal Intensive Care Unit of the Szent János Hospital.

Method – We conducted a retrospective and prospective analysis including 18 newborns with stroke. Presentation, imaging methods, etiology and clinical context were discussed. All patients had a follow-up at 2 years of age or later.

Subject of the study – In the past 10 years 17 term born and one premature neonate born at 36 weeks of age were diagnosed with stroke in our unit. All patients were born at good condition generally with high Apgar scores (9 ± 1). Cesarean section was performed in 4 cases.

Results – With an estimated incidence of one in 1600–4000 births, the incidence of perinatal stroke in our unit was found to be the same as mentioned in the international databases. Regarding imaging method, cranial ultrasound scan do not visualise arterial ischaemic stroke therefore head MRI is recommended. Neurological symptoms of the patients presented in the first two days of life. Etiology included thrombophilia (4/18), infection (4/18), vascular malformation (2/18), moderate asphyxia (2/18) and pre-eclampsia (2/18). Middle cerebral artery was involved in 50% while the anterior cerebral artery was affected in 33%. The stroke occurred in the left hemisphaerium in 44%, in the right side in 39% and was bilateral in 17%. In two cases the stroke was diagnosed in utero. Early childhood developmental support resulted in average or above average gross and fine motor development and cognitive outcome.

Levelező szerző (correspondent): Dr. PRINCZKEL Erzsébet, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Koraszülött Intenzív Osztály; 1125 Budapest, Diós árok 1–3. Telefon: (06-1) 458-4590, fax: (06-1) 458-4656, e-mail: princzkel@gmail.com

Érkezett: 2017. október 15. Elfogadva: 2017. november 21.

Következtetések – Bár az akut neurológiai tünetek néhány nap alatt megszűnnek, az újszülöttkori görcsök hátterében álló lehetséges diagnózisok között fel kell merülnie a stroke lehetőségének is. Korai aktív fejlesztéssel még kiterjedt stroke esetében is jó fejlődési eredményeket érhetünk el. Súlyos maradványtüneteket az in utero keletkezett stroke eredményezett. Öröklött prothromboticus állapot fennállása a következő terhesség lefolyását is meghatározhatja.

Kulcsszavak: perinatalis stroke, artériás ischaemiás stroke, cerebralis synovenás thrombosis, vérzéses stroke

Conclusion – Presenting neurological symptoms typically occur in the first few days after birth when perinatal stroke need to be considered among the broad spectrum of neonatal illnesses. Normal developmental outcome can be achieved even in cases of extensive brain damage with early childhood developmental support. Severely impaired development was observed in the cases of in utero stroke. Inherited prothrombotic disorders may have implications for subsequent pregnancies of the mother.

Keywords: perinatal stroke, arterial ischemic stroke, cerebral sinovenous thrombosis, hemorrhagic stroke

Sir William Osler 1892-ben 15 gyermekről számolt be, akiket veleszületett hemiparesissel kezelt¹.

Azóta több vizsgálat is bizonyította, hogy a stroke incidenciája a perinatalis időszakban a második legmagasabb az időskori ischaemiás stroke után, mert mind az anyánál, mind a magzatnál átmeneti rizikótényezők vannak, ami az újszülött-nél prothromboticus állapotot eredményez²⁻⁴.

A perinatalis stroke olyan akut neurológiai szindróma, mely a 20. gestációs hét és a megszületést követő 28. nap között bekövetkező agyi érsérülés következtében krónikus állapotot eredményez². Időbeli osztályozását a képalkotó eredményekre és a klinikai lefolyásra alapozzuk. A magzati korban bekövetkezett stroke-ot a megszületés előtt bekövetkező érsérülésnek tekintjük. A neonatalis stroke a megszületés és a 28. nap között bekövetkező esemény. A feltételezetten perinatalis ischaemiás stroke-nak a bekövetkezését a perinatalis időszakra valószínűsítjük^{3, 4}.

Govaert és munkatársai meghatározták azokat a kórállapotokat, melyek nem tartoznak az újszülöttkori stroke fogalmába: epi- és subduralis vérzés, a koraszülöttek intraventricularis vérzése³.

A klinikai és anatómiai beosztás szerint az artériás ischaemiás stroke (AIS) következtében – ami az esetek 70%-ában fordul elő – az infarktus egy artéria elzáródásának a következménye. A haemorrhagiás stroke (HS) lehet parenchymalis, sub-arachnoidealis vagy intraventricularis vérzés, ez 20%-ban alakul ki. A cerebralis synovenosus thrombosis (CSVT) egyaránt okozhat infarktust és vérzést is, ez 10%-ban fordul elő²⁻⁴.

Az újszülöttkori stroke becsült incidenciája 1 az 1600–4000 élveszületésre számolva⁵. Ez valószínűleg alulbecsüli a betegség valódi gyakoriságát, és a CSVT egy része felderítetlen marad. Olyan esetről is ír a szakirodalom, ahol egy stroke-vizsgálathoz kontroll egészséges újszülöttet MR-képalkotóval vizsgálva stroke-ot találtak⁶.

1. táblázat. Az újszülöttkori stroke kialakulásának rizikótényezői

Anyai rizikótényezők a terhesség alatt:
Prothromboticus állapot a terhesség alatt
Autoimmun betegség
Gyógyszerhasználat
Praeclampsia
Fertőzés
Infertilitás és annak a kezelése
Vajúdás és szülési komplikációk
Magzati/újszülöttkori rizikótényezők:
Öröklött thrombophilák
Iker-iker transzfúzió
Fertőzés
Újszülöttkori asphyxia
Intrauterin növekedési retardáció
Congenitalis szívbetegség
Hypoglykaemia (koraszülöttekben)
Polycytaemia
Katéter okozta komplikációk
Kevert tényezők:
Nem (fiúk körében az AIS és a CSVT gyakoribb)
Rassz és etnicitás (negrid rasszban a perinatalis stroke gyakoribb)
Dehidráció

Az etiológiai tényezők összességét az **1. táblázatban** foglaltuk össze². Az esetek jelentős részében több mint egy rizikótényező áll fenn.

Prothromboticus állapot esetén a placentában képződött vérrög migrál és a foramen ovalén keresztül embolus keletkezik az újszülött agyi artériáiban. Vérrög keletkezhet a köldökvéna-katéteren is⁷. Az újszülöttkori jobb-bal pitvar szintű sönt, a tüdő filter szerepének hiánya, illetve főleg a korai neonatalis időszakban a jobb és a bal pitvar közötti alacsony nyomáskülönbség kedvez egy már kialakult embolus központi idegrendszerbe jutásának.

A jobb-bal sönttel járó strukturális szívbetegség, illetve ennek a diagnózishoz vagy műtéti megoldá-

sához szükséges beavatkozás újszülöttkorban (és gyermekkorban is) stroke-hoz vezethet⁷.

Az agyi artériák fejlődési rendellenessége szintén stroke-ra hajlamosít. Haemorrhagiás stroke-ot a cerebralis erek szakadása okozhat traumás szülés közben, mint például a fej fogós vagy vákuummal történő kiemelése nagy súlyú újszülött esetén⁸.

A terhesség alatt a protein S és az aktivált proteín C szintje alacsony, míg a trombinképződés, a protein C, a von Willebrand-faktor, a VIII-as faktor, az V-ös faktor és a fibrinogénkoncentrációk magasak, így összességében a prothromboticus állapot felé tolódik el az egyensúly⁹⁻¹³.

Szerzett prothromboticus állapotokat eredményez az antifoszfolipid antitest és a lupus anticoagulans, míg öröklött véralvadási zavarra hajlamosít a Leiden-mutáció jelenléte, a congenitalis protein C- vagy protein S-deficientia, az antitrombin III, az emelkedett lipoprotein (a), a protrombin-génmutáció vagy a hyperhomocysteinaemia^{14, 15}.

Súlyos fertőzés esetén a protein C és antitrombin III károsodik. Emellett az endothelialis sérülés és a gyulladásos citokinek felszabadulása a thrombomodulin csökkenését és a szöveti faktor emelkedését eredményezi, ez pedig fokozott véralvadási hajlamosít eredményez⁷. Az *Escherichia coli* endotoxinja az extrinsic kaskádon keresztül növeli a vérrögképződésnek a veszélyét és csökkenti az endothelialis thrombomodulin mennyiségét, ami thrombosis okoz a mély cerebralis vénákban¹⁶.

A tünetek leggyakrabban már az első héten jelentkeznek (87%)¹⁷. Legtöbbször AIS esetén görcsöl az újszülött (69–90%)^{18, 19}. A diffúz neurológiai tünetek, mint például a tudatzavar (39%) vagy az abnormális tónus (38%) szintén gyakoriak²⁰. Több csecsemő normális újszülöttkori státusz után 4 és 8 hónapos kor között hemiparesissel kerül diagnosztizálásra²¹. Az AIS leggyakrabban az arteria cerebri media (ACM) területét érinti, ezért az arcot és a kart érintő fokális neurológiai tünetek gyakoribbak, mint a láb érintettsége (30%). A kétoldali laesiók quadriparesist okoznak, ahol az elemi reflexek fokozottak²². Légzészavar (26%) és táplálási zavar (24%) előfordulhat, és érzészavarral is találkozhatunk, ha a parietalis vagy occipitalis lebeny érintett²⁰. Újszülöttkorban görcsök és agyvérzés esetén gyakran hyperglykaemia is megfigyelhető, ez hívhatja fel az agyi elváltozásra a figyelmet.

Azon újszülötteknél, ahol CSVT van, fokális vagy generalizált görcsroham 71%-ban fordul elő. Diffúz neurológiai tünetek, mint például tudatzavar vagy ingerlékenység a második leggyakrabban előforduló tünet (58%). Hemiparesis vagy agyidegbenulás az esetek egyharmadában látható²³.

A képkalkó vizsgálatok közül a koponya-MR

RÖVIDÍTÉSEK

ACA: arteria cerebri anterior
ACM: arteria cerebri media
AIS: artériás ischaemiás stroke
APC: aktivált proteín C
APTI: aktivált parciális tromboplasztinidő
BQ: beszédkvóciens
CRP: C-reaktív proteín
CSVT: cerebralis synovenás thrombosis
DSGM: Dévény Speciális manuális technika-Gimnasztika Módszer
FQ: pszichomotoros fejlettségi kvóciens
GDM: gestatiós diabetes mellitus
HS: haemorrhagiás stroke
IEBR: idő előtti burokrepedés
IUGR: (intrauterin growth restriction) intrauterin növekedési retardáció
KQ: finommotoros koordinációs kvóciens
nCPAP: (nasal continuous positive airway pressure) orreszközön át adott folyamatos pozitív légúti nyomás
PI: protrombinidő
PQ: posturalis adaptációs kvóciens
pvn: (per vias naturales) hüvelyi szülés
s. c.: (sectio caesarea) császármetszés
SzQ: szociabilitáskvóciens
TI: trombinidő
VSD: (ventricular septum defect) kamrai sövényhiány

már a korai infarktust is időben vizualizálja. A difúziósúlyozott MR-vizsgálat elsőként ajánlott a legtöbb újszülöttkori encephalopathiában, mert megkönnyíti a diagnózis felállítását újszülöttkori AIS esetén^{24, 25}. Az éretlen, nem myelinisált agy miatt ebben az életkorban a FLAIR szekvencia nem használható, így nincsen semmilyen MR-jel az inzultus idejének megbecsülésére (amikor már használható a FLAIR, akkor a FLAIR negativitása esetén nagy valószínűséggel 4,5 órán belül keletkezett a stroke). A tünetek jelentkezése utáni azonnali MR-vizsgálat jelentőségét az adja, hogy a helyes diagnózis felállításával esély van az esetleges embolusforrás felkutatására és a további stroke kialakulásának megelőzésére, illetve más terápiát igénylő betegségek, például hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, infekciók, anyagcsere-betegségek helyes diagnózisának felállítására. Az agyi ultrahang a vérzéses stroke-ot tudja detektálni, de nem láttatja az AIS-t vagy a CSVT-t, ezért félrevezető lehet. MR-angiográfiával az érfejlődési rendellenességeket és az érocclusiókat látjuk. A noninvazív vascularis képkalkó vizsgálatok rutinszerű elvégzése ma már javasolt a gyermekkori stroke ajánlásokban². EEG-vizsgálat, valamint a strukturális szívbetegek

(jobb-bal sőnt) kimutatása céljából echokardiográfia végzendő.

A legtöbb stroke bal oldali (51%), a jobb oldal érintettsége 25%, míg kétoldali az esetek 24%-a¹⁷. AIS az esetek egyharmadában többszörös laesióként jelentkezik. Az agyi infarktus helye a gestatiós korról együtt változik: a koraszülötteknek általában multifokális laesiók vannak az arteria cerebri media corticalis vagy lenticulostrialis ágaiban, míg az érett újszülötteknél a fő ág záródik el²⁶.

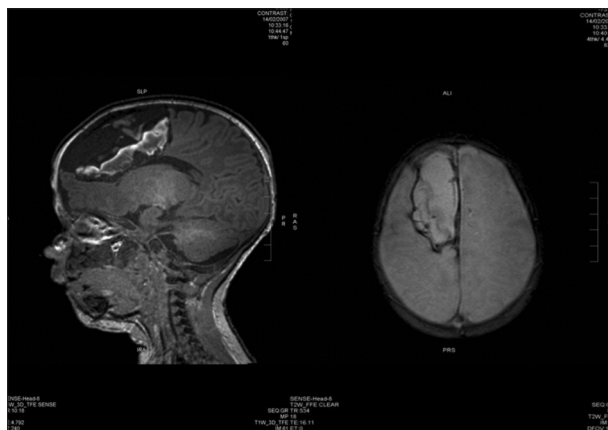
A laboratóriumi vizsgálatok közül fontos, hogy első körben kizárjuk a hypoglykaemiát, a sav-bázis eltéréseket, az elektrolitzavarokat, illetve az infekciót. Ez utóbbi céljából teljes vérkép, C-reaktív protein (CRP) és hemokultúra-vizsgálat végzendő. Szükséges a görcsökkel járó veleszületett anyagcsere-betegségek kizárása. Fontos a méhlepény patológiai vizsgálata. A képalkotó vizsgálatokkal igazolt stroke eseteiben legalább három hónappal később kiterjesztett véralvadási vizsgálatok javasoltak. A thrombophiliapanel részeként a vérkép, protrombinidő (PI), trombinidő (TI), aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI), az antitrombin III, a lupus anticoagulans, a protein C, a protein S, az antikardiolipin antitestek és a homociszteinszint mérése javasolt. A vizsgálatok kiegészíthetők a Leiden-mutáció, a G20210A-mutáció (protrombin-mutáció), a lipoprotein (a) és a VIII-as faktor vizsgálatával^{21, 27, 28}.

A mortalitási ráta AIS után 0,16/100 000 élve születés. Az ismétlődés 2%-ban fordul elő főként prothromboticus állapot, congenitalis szívbetegség, vagy érfejlődési rendellenesség talaján. Hosszú távú következmények a motoros, kognitív vagy viselkedésbeli nehézségek, valamint az epilepszia. Tartós motoros deficit AIS esetén 48–59%-ban fordul elő. Magatartászavar (figyelemzavar, hiperaktivitás vagy viselkedési problémák) 11%-ban alakul ki, 21%-a a gyermekeknek beszédfejlődési zavarral küzd. A kognitív problémák jelentősebbek iskoláskorban, a gyerekek „belenőnek” a hiányosságokba, amikor bizonyos fejlődési stádiumokat elérnek. Epilepszia AIS után 38–46%-ban alakul ki²⁹.

CSVT esetében a mortalitás 2–24%. Neurológiai deficit (epilepszia, cerebralparezis és kognitív károsodás) a betegek 10–80%-ában fordult elő a különböző közlések alapján³⁰.

Betegek és módszer

Célunk a Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak 3. progresszivitású Koraszülött Intenzív Osztályán a 2006. december 1. és



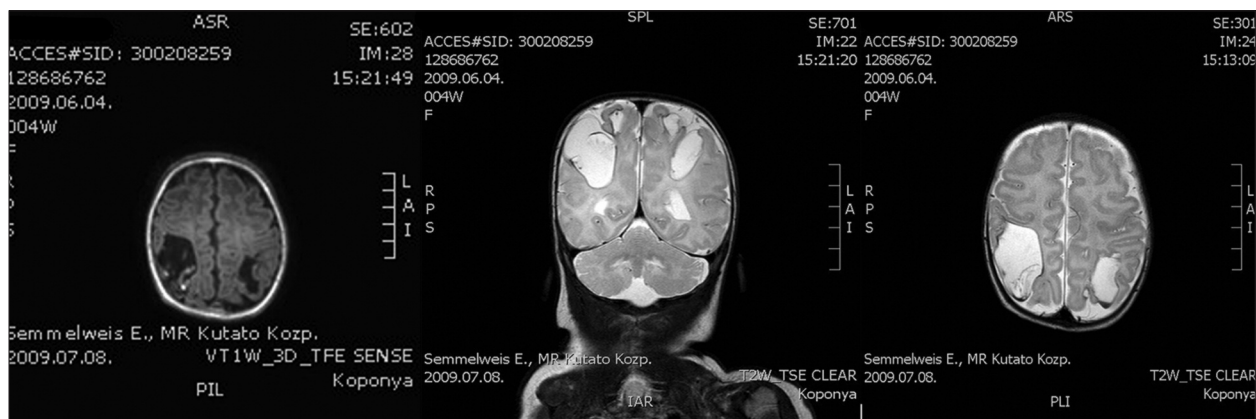
1., 2. ábra. T1- és T2-súlyozott felvételen a jobb frontális lebenyben kiterjedt stroke ábrázolódik. Az újszülött egy napos korában generalizált görcsrohammal került felvételre a Koraszülött Intenzív Osztályra. Jelenleg 11 éves, az iskolában kiválóan teljesít, speciális angoltagozatra jár (9-es számú beteg MR-felvétele)

2017. június 1. közötti időszak perinatalis stroke iránydiagnózissal kezelt érett újszülöttek vizsgálata és két- vagy többéves kori utánkötése volt.

Az újszülöttek vagy az anyaintézményben születtek, vagy a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat mozgó intenzív egysége szállította el a 3. progresszivitási szint alapján osztályunkra. A szívűtét utáni, congenitalis vitiummal született és stroke-kal diagnosztizált betegek vizsgálatával a későbbiek során szeretnénk bővíteni a kutatásunkat. Stroke-os betegeink között nem volt súlyos asphyxiás újszülött.

A stroke diagnózisa három úton merült fel: terhesség alatt rutin ultrahangvizsgálaton észlelték (egy esetben), megszületés után egyéb ok miatti szűrővizsgálaton (három esetben), vagy klinikai tünetek (görcsök, tudatzavar) miatt végzett ultrahang- vagy MR-vizsgálat során.

Valamennyi betegünk esetében először koponya-ultrahangvizsgálatot végeztünk. A vérzéses stroke esetén az ultrahang minden esetben pozitív volt. Minden újszülöttnél MR-képalkotó is készült, ez a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontjában történt. Philips Achieva 3 Tesla és Philips Ingenia 3 Tesla vizsgálóberendezésekkel a konvencionális T1- és T2-súlyozott felvételeket diffúziósúlyozott MR-vizsgálattal egészítettük ki, ami már a korai infarktust is láttatja. A diffúziósúlyozott felvételek az inzultust követő első két napban is szenzitív képet ad, míg a konvencionális felvételek öt nap elteltével válnak megbízhatóvá². Az érmalformációk kizárása végett MR-angiográfia készült. Bizonyos esetekben MR-spektroszkópiával egészítettük ki a vizsgálatokat.



3-5. ábra. Mindkét oldalon parietalisan, az arteria cerebri mediák posterior ellátási területének megfelelően akut ischaemiás vascularis laesiók, vérzésekkel, subarachnoidalis állományvérzéssel, és subarachnoidalis vérzéssel. Az újszülött háromnapos korában tónusos-clonusos görcsrohamra zajlott jobb oldali felfelé tekintéssel. Thrombophilvizsgálatok heterozigóta prothrombin-mutációt (G20210A) és heterozigóta Leiden-mutációt igazoltak. Nyolcéves korában Binet-féle intelligenciateszttel IQ-ja 108 (átlagos), a szülők elmondása szerint korábban magatartászavara volt (a 3-as számú beteg felvételei)

Görcs esetén EEG-t készítettünk. Amennyiben a klinikum indokolta, echokardiográfiát kértünk.

A laboratóriumi vizsgálatok közül első lépésben a hypoglykaemiát, a sav-bázis eltéréseket, az elektrolitzavarokat, az infekciót, illetve a görcsökkel járó veleszületett anyagcsere-betegségeket zártuk ki. A stroke lezajlása után legalább három hónappal az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Immundefektus és Gyermekhematológiai Szakrendelésén thrombophiliaszűrés történt. A kiterjesztett thrombophiliaszűrés részeként többek között az alábbiakat néztük: vérkép, PI, TI, APTI, fibrinogén, D-dimer, antitrombin III, lupus anticoagulans, protein C, protein S, VIII-as faktor, homocisztein, Leiden-mutáció, protrombin-mutáció és antikardiolipin antitestek.

Betegeinket a hazaadás után 3-4 héttel Katona-féle neurohabilitációs tréninggel fejlesztettük, majd féléves kortól komplex korai fejlesztésben részesültek a Budapesti Korai Fejlesztő Központban, a Tunyogi Játsszóházban, illetve Dévény Speciális manuális technika-Gimnasztika Módszerrel (DSGM). Gyógypedagógus vagy logopédus követte a gyermekek nyelvi és beszédfejlődését. Szükség esetén audiológus bevonására került sor. A gyermekek pszichomotoros státuszát két- vagy többéves korban a Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Gyermek és Ifjúságpszichiátriai Rehabilitáció Osztályán Brunet-Lézine pszichomotoros teszttel, illetve a Stanford-Binet-intelligenciateszttel pszichopedagógus mérte. A Brunet-Lézine-teszt a pszichomotoros fejlettséget (FQ) a nagymozgás (PQ), a finommotoros koordináció (KQ), a beszéd (BQ) és a szociabilitás (SzQ) alapján értékeli. 110

felett átlag feletti fejlettségről beszélünk, 90–110 között átlagosról, 70–90 között lassú a fejlődés, 70 alatti pontszám esetén súlyos az elmaradás. Hároméves életkor felett a Binet-féle intelligenciatesztet alkalmaztuk, és emellett gyermekneurológus mérte fel a nagymozgások és a finommozgások fejlődését. A Binet-féle intelligenciatesztben a kérdések és feladatok nehézségi fok szerint vannak csoportosítva. Az intelligencia szintjét az jelzi, hogy a vizsgált személy meddig jut el a feladatok teljesítésében. A feladatok korcsoportonként különbözőek. A tesztnek egyetlen mutatója az intelligenciahányados (IQ), melynek főbb kategóriái: 140 felett extrém magas, 120–139: igen magas, 110–119: magas, 90–109: átlagos, 80–89 alacsony, 70–79: igen alacsony, 50–69: enyhe fokú értelmi elmaradás, 49 alatt közepes-súlyos fokú értelmi fogyatékoság.

Eredmények

2006. december 1. és 2017. június 1. között 17 érett újszülöttet (37–41. gestációs hét) és egy, az érettség határán született koraszülöttet (36. gestációs hét) kezeltünk a Szent János Kórház Koraszülött Intenzív Osztályán stroke diagnózissal. Az átlagos gestációs kor $38,5 \pm 2,5$ hét volt. Nyolc újszülött volt fiú, 10 lány. Szakirodalmi adatok alapján az AIS és CSVT esetén a fiúk valamivel gyakrabban érintettek, ennek oka ez idáig ismeretlen^{31, 32}. Eseteink között az AIS esetén nálunk is megfigyelhető a 60%-os fiú dominancia. Betegeink születési súlya 2000 és 4210 gramm között volt. Egy esetben intrauterin növekedési retardáció okozta az alacsony

születési súlyt, ez a stroke rizikótényezőjének tekinthető. Összesen négy esetben történt császár-metszés, ezek közül egy sürgősségi beavatkozásként fenyegető magzati asphyxia miatt. Ezen újszülött klinikai és laboreredményei mérsékelt asphyxiás állapotot mutattak. Többi betegünk jó általános állapotban jött a világra, átlagos Apgar-értékük 1 perces életkorban 9 ± 1 (egy esetben volt 6-os az egyperces Apgar-érték elhúzódó kitolási szak miatt). Traumás szülés egyetlen esetben sem volt.

Anyai terhességi komplikációk az alábbiak voltak: gestációs diabetes (egy eset), praeclampsia (két eset), idő előtti burokpedés (három eset), meconiumos magzatvíz (két eset), anyai láz (egy eset), polyhydramnion (egy eset).

Enyhe újszülöttkori asphyxiát két esetben diagnosztizáltunk. Infekció miatt négy esetben adtunk antibiotikumot. Náluk a CRP átlagos maximális értéke 8,25 mg/l (legalacsonyabb 2 mg/l, legmagasabb 12 mg/l) volt. Tíz alatti CRP esetén a klinikai tünetek (láz, apnoe, bradycardia, szürkés bőrszín) és a pozitív tenyésztési eredmény támogatta a fertőzés diagnózisát. Hypoglykaemia, ioneltérés vagy anyagcserezavar egy esetben sem igazolódott. Későbbiekben thrombophiliára négy esetben derült fény: egy csecsemőnél heterozigóta Leiden-mutáció, egy betegünkönél heterozigóta Leiden- és prothrombin-mutáció, egy esetben heterozigóta Leiden-mutáció és protrombinellenes antitestek és egy édesanyjánál aktivált protein C-rezisztencia volt kimutatható. Három esetben még nem történt meg a thrombophiliapanel kiértékelése (2017-es beteganyag). Érfejlődési rendellenességet két betegünkönél találtunk. Olyan strukturális congenitalis viti-um, mely stroke-ra hajlamosít, egyetlen esetben sem fordult elő. Egy betegünkönél kamrai sövényhiányt (VSD) találtunk.

Az első tünet megjelenésének ideje leggyakrabban az első vagy a második életnap volt. Két betegünkönél intrauterin diagnózis volt a stroke. Egy esetben szűrő koponyaultrahang kapcsán észleltük a feltételezeten perinatalis stroke-ot, egy másik újszülöttnél pedig a magzati retardáció miatt készült koponyaultrahang, és itt került megállapításra a diagnózis. A szakirodalomnak megfelelően a mi beteganyagunkban is a fokális vagy generalizált görcs volt a leggyakoribb tünet (77%). A kéz és az arc érintettségét mi is gyakrabban észleltük, mint a láb érintettségét. Diffúz neurológiai elváltozás (irritabilitás, apnoe vagy hypotonia) volt a második leggyakrabban előforduló tünet 39%-ban. Légzéscserehárom esetben fordult elő (17%). Hyperglykaemiát a mi betegeinknél nem találtunk.

Az ACM területe 50%-ban volt érintett. A második leggyakrabban érintett terület az ACA területe

volt (33%). A stroke 44%-ban volt bal oldali, 39%-ban jobb oldali és 17%-ban kétoldali.

A betegség akut fázisában a kezelés elsődleges célja a cardiorespiratoricus státusz stabilizálása. Gépi lélegeztetést egy újszülött igényelt, öt esetben noninvazív légzéstartámogatást (nCPAP) alkalmaztunk. Hypoglykaemia, elektroliteltérés, vagy anyagcserezavar egy esetben sem igazolódott. Antibiotikum adása négy esetben vált szükségessé fertőzés miatt, ezen betegeknél lumbalpunkció is történt, negatív eredménnyel. Görcskezeléskor phenobarbitalt alkalmaztunk. Egy esetben vált szükségessé antiepileptikum adása fokális görcsök miatt, itt carbamazepint állítottunk be, ez azonban öt hónap után elhagyható volt. Ez a beteg azóta tünetmentes.

Napjainkban egyre több vizsgálat folyik a heparin és a kis molekulású heparin használatát illetően. Az amerikai tudományos társaságok artériás ischaemiás stroke-ban súlyos thrombophilia vagy többszörös agyi vagy szisztémás embolus esetén heparin, vagy kis molekulású heparin adását megfontolhatónak tartják. Újszülöttek esetén a thrombolysist egyértelműen nem javasolják³³. Cerebralis synovénus thrombosis esetén heparint vagy kis molekulású heparint javasolnak hat hétig, melyet három hónapra lehet kiterjeszteni³⁴. Betegeinknél kis molekulású heparint az indikációs körnek megfelelően három esetben alkalmaztunk. Egy újszülöttnél és édesanyjánál heterozigóta Leiden-mutáció igazolódott, az anyánál a következő terhességben thrombosisprofilaxist alkalmaztunk, ahol egészséges újszülött született.

A betegekről részletesen a **2. táblázatban** számolunk be.

Utánkövetés

Betegeink komplex utógondozásban részesültek.

A 18 betegből 13 esetben történt fejlődésszociológiai vizsgálat két- vagy többéves korban.

Közülük hatan három év alattiak, ezért náluk a Brunet–Lézine-tesztet alkalmaztuk, heten pedig három év felettiak, így a Binet-féle intelligenciatesttel mértük a teljesítményüket. A pszichomotoros felmérésük során 110 fölötti (tehát átlag feletti) FQ-t a hatból két betegnél találtunk, míg átlagos fejlettséget (tehát 90–110 közötti FQ-t) három betegnél találtunk. Egy betegünk súlyos fejlődésbeli elmaradást mutat (FQ 48), az ő esetében a stroke in utero jött létre.

A három év feletti korcsoportnál 120 fölötti (igen magas) IQ-t egy gyermek, 110–119 közötti

2. táblázat. A Szent János Kórház Koraszülött Intenzív Osztályán 2006. december 1. és 2017. június 1. között stroke diagnózissal kezelt 17 érett és egy, az érettség határán született koraszülött (36. gestációs hét) adatai

Betegek	Gestációs kor	Születési súly (g)	Nem	Születési mód	Klinikai tünet	Klasszifikáció	Érintett terület	Etiológia	Utánkövetés
1.	40	4150	♂	pvn	bal kéz görcs, irritabilitás, apnoe	AIS	bal arteria communicans posterior (intrauterin)	nem igazolódott	IQ 122, látens hemiparesis I. d.
2.	40	3250	♂	pvn	bal kéz görcs, irritabilitás	AIS	kétoldali ACM	infekció	FQ 99, jobb kéz gyenge
3.	38	3250	♀	pvn	jobb oldali görcs, jobb oldali felfelé tekintés	AIS	bal ACM	heterozigóta prothrombin-mutáció (G20210A), Leiden-heterozigóta	IQ 108, magatartászavar
4.	39	3350	♂	s. c.	jobb oldali görcs, apnoe	AIS	bal ACM (3-5. ábra)	ACM-szűküllet	IQ 112, látens hemiparesis
5.	38	3700	♀	pvn	bal, majd generalizált görcs, hypotonia	Hs	bal thalamus, nucleus caudatus 23×18 mm (ACM)	infekció	FQ 121
6.	38	2710	♀	pvn	jobb oldali görcs, irritabilitás, apnoe	HS	jobb frontális lebeny (ACA) 39×58×28 mm	nem igazolódott	FQ 110, magatartászavar
7.	37	2700	♂	pvn	generalizált görcs, hypotonia	HS	bal frontális lebeny (ACA) 14×31×16 mm	anyai GDM, praeclampsia	IQ 96
8.	41	3500	♀	pvn	jobb oldali görcs	AIS	bal parietális lebeny	Leiden-heterozigóta, infekció	FQ 117, minimális jobb kéz ügyetlenség
9.	38	3760	♂	pvn	generalizált görcs	HS	jobb frontális lebeny (ACA) (1-2. ábra)	nem igazolódott	magatartászavar; IQ-vizsgálat nem történt, de iskolában kiválóan teljesít
10.	38	3330	♂	pvn	bal oldali görcs	HS	jobb parietális lebeny 41×31×29 mm	érfejlődési rendellenesség	IQ-vizsgálat nem történt, de életkorának megfelelően teljesít
11.	38	2250	♀	pvn	szűrő ultrahanglelet, intrauterin	HS	bal parietális 13×50×14 mm	nem igazolódott	FQ 48, motoros és beszédfejlődési elmaradás
12.	39	3760	♀	pvn	jobb kéz görcs	HS	bal parietális 23×23×31 mm	Leiden-heterozigóta, prothrombin-ellenes antitestek	FQ 107
13.	41	4210	♂	pvn	generalizált görcs, letargia	HS	subduralis, subarachnoidalis, intraventricularis vérzés	perinatalis asphyxia	IQ 111, beszédfejlődés elmaradása

2. táblázat. Folytatás

Betegek	Gestációs kor	Születési súly (g)	Nem	Születési mód	Klinikai tünet	Klasszifikáció	Érintett terület	Etiológia	Utánkövetés
14.	39	3650	♀	s. c.	generalizált görcs	HS	jobb subcorticalis occipitalis vérzés	anyai APC-rezisztencia perinatalis asphyxia	IQ 105, hypacusis
15.	36	3350	♂	pvn	generalizált görcs	HS	kétoldali vérzéses állományvérzés	infekció, IEBR	IQ 97
16.	37	2000	♀	s. c.	ultrahang IUGR miatt	HS	jobb frontoparietális állományvérzés	IUGR, thrombophilia folyamatban	folyamatban
17.	38	2825	♀	s. c.	foetalis ultrahanglelet	HS	jobb frontoparietális 40×24×27 mm	thrombophilia folyamatban	folyamatban, ciszta söntölése történt
18.	38	2850	♀	pvn	szűrő ultrahang két hónapos korban	HS	jobb frontális (ACA) 17×6×6 mm	anyai praeecclampsia, thrombophilia folyamatban	folyamatban

(magas) IQ-t pedig ketten értek el. Átlagos (90–109) intelligencia hányadosa négy betegnek volt.

Két beteg esetében IQ-mérés nem történt, de a szülők elmondása szerint tünetük nincs, az iskolában kiválóan teljesítenek.

Három gyermek hat hónapnál fiatalabb, fejlesztésük zajlik. Egyik közülük in utero lezajlott strokeos beteg, akinél maradványtünetként porencephaliás cisztát észleltünk, amely nyomásfokozódásos tüneteket okozott. Néhány hónapos korában emiatt a ciszta endoszkópos fenesztrációja történt az oldal-kamrákba.

Az összességében átlagos, vagy átlag feletti fejlődépszichológiai teljesítményt nyújtó 14 betegünkönél nyolc esetben enyhébb maradványtüneteket észleltünk (látens hemiparesis, magatartászavar, beszédfejlődési elmaradás, hypacusis). Epilepszia egy esetben sem alakult ki, fokális görcsök miatt egy gyermek öt hónapig carbamazepint szedett, a gyógyszer elhagyása óta (két éve) rohammentes.

Következtetések

Az érett újszülöttek stroke-ja Magyarországon sokkal gyakoribb, mint gondolnánk, gyakorisága megegyezik a szakirodalom által említettel. Átfogó országos stroke-regiszter bevezetése segítené jobban megérteni a betegség előfordulását és kórlefolását hazánkban. *Govaert* és munkatársai a regiszter bevezetéséhez tíz változót emeltek ki, melyek alapján az egyes stroke-típusok könnyebben tanulmányozhatóak. Ezek a változók az alábbiak: gestációs kor, születési súly, nem, születési mód, a tünetek jelentkezésének ideje, a tünetek lefolyása, a stroke típusa, az érintett agyi struktúrák, a képzőanyagok és a klinikai háttér³. Ezek felhasználásával Magyarországon is pontosabb képet kaphatnánk az újszülöttkori stroke sajátosságairól. Kutatásunkat tervezzük bővíteni egy stroke regiszter létrehozásával.

Újszülöttkori görcs esetén elsősorban a hypoglykaemiát, a sav-bázis eltéréseket, az elektrolitzavarokat, az infekciót, illetve a veleszületett anyagcserézavart kell kizárni. Bár a neurológiai tünetek ritkán tartanak néhány napnál tovább, ha a fentebb említett okok nem igazolódnak, stroke irányába kell vizsgálatokat indítani, különösen, ha a konvulzió fokális. Gyakran a tünetek nem specifikusak, vagy normális újszülöttkori státusz után hat hónapos korban aszimmetrikus kézhasználat vagy fejlődésbeli elmaradás hívja fel a figyelmet a betegségre. Ezekben az esetekben is fontos, hogy a gyakrabban előforduló diagnosztikai lehetőségek mellett stroke-ra is gondoljunk. Negatív ultrahangvizsgálat

esetén mindenképp koponya-MR-t kell készíteni, ugyanis az akut AIS nem ábrázolódik ultrahanggal, illetve CSVT esetén is gyakori a fals negatív ultrahang lelet, valamint az ultrahang nem ábrázol minden agyi struktúrát biztonsággal (például hátsó skála).

Az etiológia felderítésének kiemelt szerepe van. Amennyiben thrombophilia igazolódik, az alábbiak esetén antikoaguláns-profilaxis mérlegelendő: egyes súlyos betegségek, szteroid- vagy aszparaginázkezelés, tartós immobilizáció (fekvőgipsz), centrális kanül behelyezése, vagy hosszú műtét. Felnőttkorban a dohányzás kerülése mellett nem javasolt fogamzásgátló tabletta szedése sem. Anyai thrombophilia esetén a következő terhességben antikoaguláns-profilaxis jön szóba. Amennyiben felmerül a thromboembolia lehetősége, mindent meg kell tenni a forrás mielőbbi felderítésére, a további embolisatiók megelőzésére (echokardiográfia, centrális vénákon a thrombusok ultrahangvizsgálata, esetleges légembolia-forrás keresése).

A korai aktív, hosszú távú fejlesztés meghatározó. Még súlyos, nagy kiterjedésű stroke esetén is az esetek nagy részében nagyon jó fejlődés érhető el, a betegek másik részénél enyhe maradványtünetek-

kel kell számolni. A szakirodalommal ellentétben saját betegeink hosszú távú kimenetele jóval kedvezőbb: egyetlen beteget sem veszítettünk el, epilepszia egy esetben sem alakult ki, durva motoros deficitet nem láttunk, a betegek túlnyomó részének fejlődési mutatói megfelelnek a kortársaikénak. Maradványtünetként az esetek felében enyhe elváltozások láthatók. Két betegünkél észleltünk súlyos maradványtüneteket (egyiknél súlyos fejlődésbeli elmaradást, másikonál a porencephaliás ciszta fenesztrációja vált szükségessé). Ezen két betegünkél a stroke már intrauterin keletkezett. Megállapítható tehát, hogy a mi beteganyagunkban az intrauterin létrejött stroke kimenetele lényegesen rosszabb volt. Ennek oka feltételezhetően az, hogy az éretlen agyat a fejlődés korai szakaszában érte az inzultus. A többiek esetében a kedvező kimenetel a gyors diagnózisnak és az aktív korai fejlesztésnek köszönhető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnénk megköszönni dr. Kállay Krisztián főorvos úrnak (Egyesített Szent István és Szent László Kórház Immundefektus és Gyermekhematológiai Szakrendelés) a thrombophiliavizsgálatok elvégzését és véleményezését.

IRODALOM

1. Osler W. The cerebral palsies of children. Oxford: Blackwell Scientific Publications, Mac Keith Press; 1987.
2. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants Ischemic perinatal stroke: Summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007;120:609. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0336>
3. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, de Vries L, Deveber G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. *Acta Paediatr* 2009;98:1556. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01461.x>
4. Armstrong-Wells J, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Prevalence and predictors of perinatal hemorrhagic stroke: results from the kaiser pediatric stroke study. *Pediatrics* 2009;123:823. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0874>
5. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke* 2009;40:3415. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564633>
6. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001;107:140-4. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1400>
7. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004;3:150-8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00679-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00679-9)
8. Govaert P, Vanhaesebrouck P, Praeter C. Traumatic neonatal intracranial bleeding and stroke. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67:840-5. https://doi.org/10.1136/adc.67.7_Spec_No.840
9. Malm J, Laurell M, Dahlback B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol* 1988;68:437-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1988.tb04232.x>
10. Delorme MA, Burrows RF, Ofosu FA, Andrew M. Thrombin regulation in mother and fetus during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:81-90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002413>
11. Mimuro S, Lahoud R, Beutler L, Trudinger B. Changes of resistance to activated protein C in the course of pregnancy and prevalence of factor V mutation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:200-4. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1998.tb03002.x>
12. Peek MJ, Nelson-Piercy C, Manning RA, de SM, Letsky EA. Activated protein C resistance in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1084-6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb12072.x>
13. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10265-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10265-9)
14. Amit M, Camfield PR. Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts. *Arch Neurol* 1980;37:109-10. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500510067013>
15. Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term

- neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2437-41.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.31.10.2437>
16. Guiraut C, Cauchon N, Lepage M, Sébire G. Perinatal arterial ischemic stroke, is associated to materno-fetal immuno activation and intracranial arteritis. *Int J Mol Sci* 2016; 17(12):E1980.
<https://doi.org/10.3390/ijms17121980>
 17. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, Deveber G, Rivkin MJ, Hernandez M, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011;128:e1402-10.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-1148>
 18. Lee J, Croen LA, Lindan C, Nash KB, Yoshida CK, Ferrero DM, et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol* 2005;58: 303-8.
<https://doi.org/10.1002/ana.20557>
 19. Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchison HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol* 2007;37:99-107.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.007>
 20. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, et al. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43: 2307-12.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.642181>
 21. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001;50:163-8.
<https://doi.org/10.1002/ana.1078>
 22. Volpe JJ, Pasternak JF. Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical and neuroradiologic features. *The Journal of Pediatrics* 1977;91(3): 472-6.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(77\)81328-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(77)81328-0)
 23. deVeber G, Andrew M, Adams C. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200108093450604>
 24. Cowan FM, Pennock JM, Hanrahan JD, Manji KP, Edwards AD. Early detection of cerebral infarction and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 1994;25:172.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1073018>
 25. Krishnamoorthy KS, Soman TB, Takeoka M, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging in neonatal cerebral infarction: clinical utility and follow-up. *J Child Neurol* 2000;15:592.
<https://doi.org/10.1177/088307380001500905>
 26. de Vries LS, Groenendaal F, Eken P, van Haastert IC, Rademaker KJ, Meiners LC. Infarcts in the vascular distribution of the middle cerebral artery in preterm and fullterm infants. *Neuropediatrics* 1997;28:88-96.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-973679>
 27. Ebeling F, Petaja J, Alanko S, Hirvasniemi A, Holm T, Lahde M, et al. Infant stroke and beta-2-glycoprotein 1 antibodies: six cases. *Eur J Pediatr* 2003;162:678-81.
<https://doi.org/10.1007/s00431-003-1285-9>
 28. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(5):245-9.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.07.001>
 29. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatric Neurology* 2014;51(6):760-8.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031>
 30. Yang JY, Chan AK, Callen DJ, Paes BA. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):e693-700.
<https://doi.org/10.1542/peds.2010-1035>
 31. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, deVeber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004;19(7):493-7.
<https://doi.org/10.1177/08830738040190070301>
 32. Miller V. Neonatal cerebral infarction. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7(4):278-88.
<https://doi.org/10.1053/spen.2000.20076>
 33. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, deVeber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Group of American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008;39:2644.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.189696>
 34. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S.

A CASE WITH ANGIOGRAPHIC DEMONSTRATION OF ISOLATED ANTERIOR SPINAL ARTERY OCCLUSION

Vasfiye Burcu DOGAN¹, Batuhan KARA², Hakan Hatem SELCUK², Ayten Ceyhan DIRICAN¹, Ayhan KOKSAL¹

¹Bakirkoy Training and Research Hospital for Psychiatry and Neurological Disorders, Istanbul, Turkey

²Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Bakirkoy Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0137> | www.elitmed.hu

IZOLÁLT ARTERIA SPINALIS ANTERIOR OKKLÚZIÓ ANGIOGRÁFIÁS KIMUTATÁSA: ESETTANULMÁNY

Dogan VB, MD; Kara B, MD; Selcuk HH, MD;
Dirican AC, MD; Koksall A, MD

Ideggogy Sz 2018;71(3–4):137–139.

Anterior spinal artery syndrome (ASAS) is a rare syndrome which occurs due to thrombosis of anterior spinal artery (ASA) which supplies anterior two thirds of the spinal cord. A 27-year-old female patient was admitted to emergency clinic with sudden onset neck pain, sensory loss and weakness in proximal upper extremities which occurred at rest. Thrombophilia assessment tests were negative. Echocardiography was normal. Serum viral markers were negative. In cerebrospinal fluid (CSF) examination, cell count and biochemistry was normal, oligoclonal band was negative, viral markers for herpes simplex virus (HSV) type-1 and type-2, Brucella, Borrelia, *Treponema pallidum*, Tuberculosis were negative. Diffusion restriction which reveals acute ischemia was detected in Diffusion weighted MRI. Digital subtraction angiography (DSA) was performed. Medical treatment was 300mg/day acetylsalicylic acid. Patient was discharged from neurology clinics to receive rehabilitation against spasticity.

Keywords: anterior spinal artery syndrome, to thrombosis of anterior spinal artery, digital subtraction angiography

Az arteria spinalis anterior szindróma (ASAS) a gerincvelő elülső kétharmadát ellátó arteria spinalis anterior (ASA) thrombosisa miatt bekövetkező ritka tünetegyüttes. A 27 éves nőbeteg hirtelen kezdetű nyaki fájdalom, a felső végtagok proximális részén nyugalmi állapotban tapasztalt gyengeség és érzésvésztes miatt jelentkezett a sürgősségi osztályon. A thrombophilia kimutatását célzó teszt és a szérum vírusmarker-vizsgálata negatív, az echokardiográfia, valamint a cerebrospinalis folyadék (CSF) sejtszám- és biokémia-vizsgálata normáleredménnyel zárult. Az oligoclonális csíkok, az 1-es és 2-es típusú herpes simplex vírus (HSV) vírusmarkerei, a Brucella-, Borrelia-, *Treponema pallidum*- és tuberculosistesztek negatív eredményt adtak. A diffúziósúlyozott MR-képzés akut ischaemiára utaló diffúziósökkenést mutatott. Digitális szubsztakciós angiográfia (DSA) készült. A beteg 300 mg/nap acetilszalicilsav-kezelésben, és a neurológiai klinikai ellátás után spaszticitás elleni rehabilitációs terápiában részesült.

Kulcsszavak: arteria spinalis anterior szindróma, az arteria spinalis anterior thrombosisa, digitális szubsztakciós angiográfia

Correspondent: Dr. Vasfiye Burcu DOGAN, Zuhuratbaba mah. Bakirkoy Training and Research Hospital for Psychiatry and Neurological Disorders, Neurology Department. Bitam Binası, doktor odası. Bakirkoy/Istanbul, Turkey – 34147 e-mail: dr_burcuvdogan@hotmail.com

Érkezett: 2017. július 7. Elfogadva: 2017. szeptember 12.

Anterior spinal artery syndrome (ASAS) which is also named as Beck's Syndrome was first reported by Spiller. ASAS is a rare syndrome which occurs due to thrombosis of anterior spinal artery (ASA) which supplies anterior two thirds of the

spinal cord¹. The diagnosis is usually based on the clinical findings because demonstrating the lesion by imaging techniques is very difficult². It is also very difficult and rare to demonstrate the occluded ASA by angiography. We reported a patient with

ASAS whose classic magnetic resonance imaging (MRI) findings were documented and whose ASA occlusion was demonstrated by angiography.

A 27-year-old female patient was admitted to emergency clinic with sudden onset neck pain, sensory loss and weakness in proximal upper extremities which occurred at rest. She had a history of weight lifting exercise over the past month. Nearly one hour after, her upper extremities became plegic, lower extremities became weaker and after 5 hours she became totally quadriplegic.

Neurological examination revealed extreme neck pain, quadriplegia, global decrease in deep tendon reflexes, loss of pain and temperature sense below the neck and urinary incontinence. Deep sensation, specifically vibration and position were preserved in all extremities.

The ischemia is seen as a long, hyper intense lesion at the cervical segments with no contrast material enhancement in sagittal T2 weighted MRI and a round, hyper intense lesion on anterior side of the cervical cord in axial T2 weighted MRI (**Figure 1, 2**). MRI was repeated 16 hours later and cervical lesion was found as remarkably enlarged. Although that lesion mostly appeared in myelitis, neurological examination of the patient led us to occlusion of ASA. There was no history of drug abuse. Thrombophilia assessment tests were negative. Echocardiography was normal. Serum viral markers were negative. In cerebrospinal fluid (CSF) examination, cell count and biochemistry was normal, oligoclonal band was negative, viral markers for herpes simplex virus (HSV) type-1 and type-2, Brucella, Borrellia, *Treponema pallidum*, tuberculosis were negative. Diffusion restriction which reveals acute ischemia was detected in Diffusion weighted MRI. Patient was diagnosed as ASAS according to the clinical findings and MRI lesions. Digital subtraction angiography (DSA) was performed for differential diagnosis of arterial dissection as she had a history of weight lifting exercise. It was found that bilateral vertebral arterial flow were preserved but blood flow of ASA was occluded from 4th to 7th cervical segments (**Figure 3, 4**). 25.000 IU heparin treatment was started and muscle strength in the proximal parts of the upper extremities became 1/5 on the second day of treatment. But no significant improvement was observed clinically. Medical treatment was continued with 300mg/day acetylsalicylic acid. Patient was discharged from neurology clinics to receive rehabilitation against spasticity.

Anterior two thirds of the spinal cord in which lateral spinothalamic tracts and pyramidal tracts were located receives blood supply from ASA which was generated rostrally from paired branches



Figure 1. T2 weighted MRI

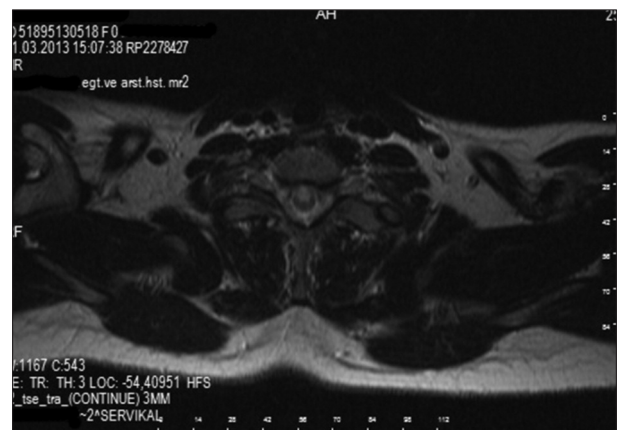


Figure 2. T2 weighted MRI

of vertebral arteries whereas posterior one third of the spinal cord in which fasciculus gracilis and fasciculus cuneatus were located receives blood supply from two posterior spinal arteries (PSA) which were from ipsilateral vertebral arteries. As a result, ASAS which was resulted from ASA occlusion, manifests as paralysis of the extremities, bowel and bladder dysfunction, loss of pain and temperature sense with sparing of proprioception and vibration, due to the selective ischemia of the anterior portion of the spinal cord.

The causes of ASAS vary widely. Atherosclerosis or dissection of the aortic aneurysm is known to be the most common cause². Thrombosis due to cervical spondylosis, cholesterol embolus, intervertebral disk embolism, syphilitic vasculitis, neck trauma, systemic arteritis are known as some caus-



Figure 3. Digital subtraction angiography



Figure 4. Digital subtraction angiography

es^{2,3}. Also direct occlusion of ASA is known as a very rare cause for ASAS⁴. Foo reported 60 ASAS cases in which angiomas, infections, aortic lesions, cervical spondylosis and direct obstruction of ASA were responsible². It may be difficult to diagnose ASAS in a patient who had acute myelitis clinic with MRI findings as diffusion weighted image of spinal cord is not taken in routine. So, clinical suspicion is very important in diagnosis of ASAS.

Classical imaging findings of ASAS appears as intense swelling and hyper intense signal in the cervical segment of the spinal cord on sagittal T2 weighted MRI and abnormal hyper intense, large, single, round lesion located in the anterior side of the spinal cord appearance on axial T2 weighted MRI, named as “owl’s eyes appearance”⁵. The term “owl’s eyes appearance” was perhaps first used by Mawad in 1990 but the “sign” was clearly demonstrated on axial T2 weighted MRI in a case reported by Kulkarni in 1987. Also diffusion restriction can be detected in diffusion weighted MRI of spinal cord.

ASAS is a rarely seen syndrome and angio-

graphic demonstration of direct occlusion of ASA while blood flow was preserved in vertebral arteries or aorta is relatively rare cause. We reported our patient who had typical clinical and MRI findings of ASAS and also who had direct ASA occlusion with no vertebral artery or aorta stenosis or dissection image. It is important to do differential diagnosis of ASAS and myelitis because treatment strategies are totally different from each other. We wanted to warn our colleagues about this very rarely seen syndrome which can be diagnosed with clinical suspect firstly.

ACKNOWLEDGEMENTS

There is no more contributor in this study other than the authors. All of the authors in this case report are medical doctor. There was no funding source used.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. White BD, Firth JL. Anterior spinal hernia: an increasingly recognized cause of thoracic cord dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1433-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1433>
2. Foo D. Anterior spinal artery syndrome and its natural history. *Paraplegia* 1983;21:1-108. <https://doi.org/10.1038/sc.1983.1>
3. Spiller WG. Thrombosis of the cervical anterior median artery: syphilitic acute anterior poliomyelitis. *J Nerv Ment Dis* 1909;36:601-13. <https://doi.org/10.1097/00005053-190910000-00003>
4. Kase CS. Medial medullary infarction from fibrocartilaginous embolism to the anterior spinal artery. *Stroke* 1983; 14:413-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.14.3.413>
5. Takahashi S, Yamada T, Saito H, et al. MRI of anterior spinal artery syndrome of the cervical spinal cord. *Neuroradiology* 1992;35:25-9. <https://doi.org/10.1007/BF00588273>

A RARE AETIOLOGY OF STROKE; MYXOMATOUS ANEURYSM CAUSED BY ATRIAL MYXOMA

Erkan ACAR¹, Zeynep OZDEMIR¹, Hatem Hakan SELCUK², Eda COBAN¹, Aysun SOYSAL¹

¹Professor Mazhar Osman, Bakırköy Education and Research Hospital for Psychiatric and Neurological Diseases, Istanbul, Turkey

²Dr Sadi Konuk, Bakırköy Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0141> | www.elitmed.hu

RITKÁN ELŐFORDULÓ STROKE-ETIOLÓGIA: PITVARI MYXOMA ÁLTAL KIVÁLTOTT MYXOMATOSUS ANEURYSMA

Acar E, MD; Ozdemir Z, MD; Selcuk HH, MD;

Coban E, MD; Soysal A, MD

Ideggogy Sz 2018;71(3–4):141–144.

Atrial myxoma is a rare cause of stroke. In this report we present the case of a 52-year-old female patient who went to hospital suffering from a headache. Her neurological examination was normal except for a positive Babinski sign on the left. In the superolateral of the right, a Sylvian fissure consistent with a thrombosed aneurysm was detected using computerised tomography (CT). Diffusion MRI showed an acute infarction on the right MCA area. Transthoracic Echocardiography and ECG were normal. A -16×4 mm-sized fusiform perpendicular aneurysm on the M2 segment Sylvian curve of right MCA and a -6×4 mm-sized dissecting aneurysm on P3 segment of the left posterior cerebral artery (PCA) were observed in cerebral angiography.

Transesophageal echocardiography (TEE) demonstrated a large mass with a suspected size of 2×2×1.5 cm on the left atrium. The mass was resected and on the eighth day after the operation, she had a temporary vision loss and hyperintensity on the T1 sequence was interpreted as laminary necrosis suspected on Cranial MRI. In follow up, she was stable with 300mg acetylsalicylic acid treatment. The main treatment is surgical resection in stroke caused by atrial myxoma.

Keywords: stroke, myxomatous aneurysm, atrial myxoma, positive Babinski sign

Ritka esetekben pitvari myxoma áll a stroke hátterében. Tanulmányunkban bemutatjuk egy 52 éves nőbeteg esetét, aki fejfájás miatt fordult orvoshoz. Neurológiai kivizsgálása bal oldali Babinski-pozitivitáson kívül kóros jelet nem mutatott. Komputertomográfiával (CT) a jobb superolateralis részen trombotizált aneurysmára utaló Sylvian-fissura ábrázolódt. A diffúziós MRI a jobb MCA-területen akut infarktust mutatott. A transthoracalis echokardiográfia és az EKG-vizsgálat normális eredménnyel zárult. Cerebrális angiográfiával a jobb MCA Sylvian-görbéjének M2 szegmensén egy -16×4 mm-es fusiform perpendicularis aneurysma, és a bal posterior cerebrális artéria (PCA) P3 szegmensén egy -6×4 mm-es aneurysmadissectio ábrázolódt. A bal pitvarban a transoesophagealis echokardiográfia (TEE) egy 2×2×1,5 cm méretű tömeget jelzett, amit reszekáltunk. Az operációt követő 8. napon a beteg átmeneti látásvesztést szenvedett el; a cranialis MRI a T1 szekvenciában hiperintenzitást jelzett, amit laminális necrosisként interpretáltunk. A beteg az utánkövetés során 300 mg acetilsalicilsav-terápiával stabil állapotban volt. A jelen esetben a stroke fő kezelését a pitvari myxoma sebészi eltávolítása jelentette.

Kulcsszavak: stroke, myxomatous aneurysma, pitvari myxoma, pozitív Babinski-jel

Correspondent: Erkan ACAR, MD, Bakırköy Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Neurology, Istanbul, Bakırköy, Istanbul, Turkey, 34147.
E-mail: erkan_acar1@hotmail.com

Érkezett: 2017. június 23. Elfogadva: 2017. augusztus 17.

Atrial myxoma, chiefly prevalent at the ages of 30-60, is the most common type of primary cardiac tumour, which is usually benign. Less than 1% of atrial myxoma may cause ischemic stroke¹. This tumour, usually located in the left atrium, originates from subendocardial mesenchymal cells. Although 10% of patients are asymptomatic, common symptoms are dyspnea and syncope. The most common neurological complication is ischemic stroke, while intracranial aneurysm is less common. Other rare neurological complications include parenchymal brain metastases, intracerebral hemorrhage caused by ruptured aneurysm and cerebral cavernous malformations. In this paper, we report a 52-year-old female patient who was admitted to our hospital complaining of headache. Neuroimaging studies revealed ischemia in the territory supplied by the right middle cerebral artery (MCA). Multiple dissecting aneurysms were seen in the cerebral angiography. Aetiological workup revealed left atrial myxoma.

Case

A 52-year-old female patient, who has a known history of aneurysm, was admitted to the neurosurgery emergency unit complaining of headache. After detecting hyperdense, 14×18 mm in size, located in the superolateral of the right Sylvian Fissure consistent with thrombosed aneurysm was detected via brain computerized tomography (CT) (**Figure 1**), she was referred to the neurology emergency unit. Her neurological examination revealed no signs of meningeal irritation, isochoric pupillas, normal bilateral fundoscopic examination, intact cranial nerves, no muscle weakness, no sensory deficits, or normoactive deep tendon reflexes. Babinski sign was positive on left side. Acute right MCA infarct was also detected via Diffusion weighted MRI (**Figure 2**). CBC, Biochemistry panel, ESR and CRP were within normal limits. Her heart rate was regular and rhythmic in cardiac examination. There were no murmurs or abnormal heart sounds.



Figure 1. Brain computerized tomography (CT)

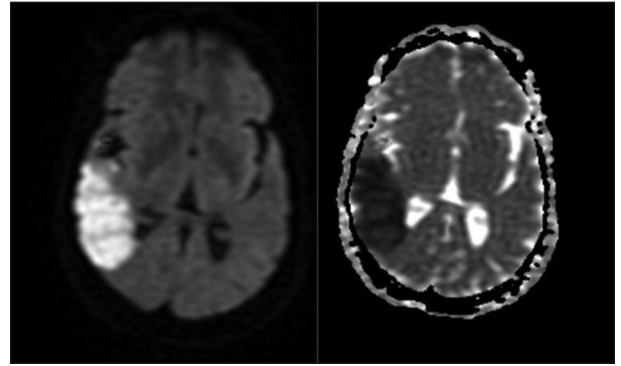


Figure 2. Diffusion weighted MRI

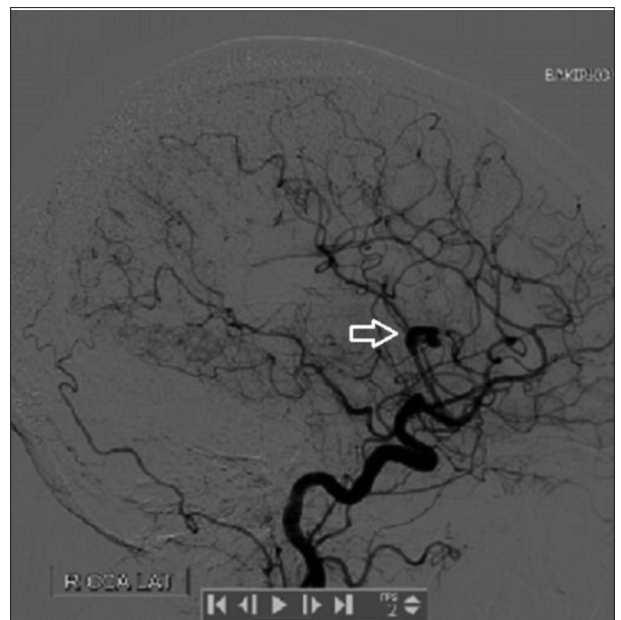


Figure 3. Cerebral angiography

Normal left ventricular functions, ejection fraction was 60% and no mass or thrombosis in intracardiac chambers were reported after performing transthoracic echocardiogram. A -16×4 mm-sized fusiform perpendicular aneurysm on the M2 segment Sylvian curve of right MCA (**Figure 3**) and a -6×4 mm-sized dissecting aneurysm on P3 segment of left posterior cerebral artery (PCA) (**Figure 4**) were observed in cerebral angiography. Transesophageal echocardiography (TEE) demonstrated a large mass with a suspected size of 2×2×1.5 cm on the left atrium, suggesting the diagnosis of atrial myxoma. On the fourth day of her stay after heparin administration, the patient was redirected to cardiothoracic surgery unit for tumour resection in an open heart surgery. Perioperative findings supported a mass located in the left atrium with a size of 2×2×1.5 cm. Hystopathological examination confirmed cardiac



Figure 4. Cerebral angiography



Figure 5. Brain computerized tomography (CT) – Hyperdense on the right parietal gyri

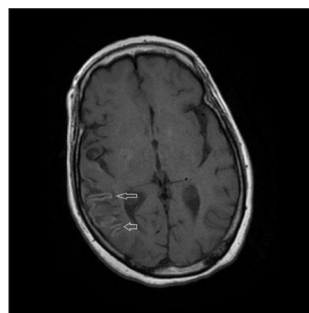


Figure 6. Cranial MRI

myxoma. After the operation, she was administered low molecular weight heparin for a week. In the third week, she complained of a transient loss of vision lasting for a few hours. On diffusion weighted MRI, no new infarct area was detected. Brain CT revealed hyperdense on the right parietal gyri (**Figure 5**). She was administered 300 mg of acetylsalicylic acid and her complaint of transient visual loss was improved. On cranial MRI, hyperintensity

on T1 sequence was interpreted as laminary necrosis (**Figure 6**). The patient is closely followed clinically and radiologically. Her neurological condition is stable.

Discussion

About half of the primary cardiac tumours are myxomas derived from mesenchymal stem cells. Three cases out of four have a good prognosis. This tumour is more frequent in women with a ratio of 3:2. Although more prevalent at the ages of 30 to 60, mostly around the fourth decade, it can be seen at any age. Myxomas are 85-90% located in the left atrium, fossa ovalis. Atrial myxomas are 30% presented with systemic symptoms such as nausea, fever, arthralgia, erythema and weight loss. Left atrial myxomas may be presented with dyspnea, hemoptysis resembling mitral stenosis. Transthoracic echocardiography has 95% sensitivity and is the most convenient and confidential method for diagnosing cardiac myxoma. In rare cases, like this one, TEE, which has 100% sensitivity, is needed. Neurological complications of cardiac myxomas can be divided into three categories: cerebral embolism, parenchymal brain metastases and neoplastic aneurysm. The main clinical manifestation is arterial embolism with a ratio of 30-40%. 83% of arterial embolisms occur in cerebral vessels and may cause several neurological deficits. Emboli may be formed of tumour material, thrombus related with tumour or both. The ratio of emboli caused from left cardiac myxoma is about 45%². The most common form is cerebral emboli. The incidence of myxomatous aneurysm cannot be determined due to case-by-case report in literature but it is appreciated to have a very rare incidence. Aneurysms are fusiform or saccular in form³. Fusiform aneurysm is more common, like this case, with a ratio of 95%. Development of myxomatous aneurysms has been explained by two major hypothesis. One of this hypothesis is perivascular damage with scarring and pseudoaneurysm formation after obstruction^{4,5}. The other possibility is that endothelium is damaged and penetrated by viable tumour emboli followed by subintimal growth, arterial wall destruction and fibroblastic proliferation. The mild inflammation and connective tissue proliferation leads to destruction of wall and myxomatous tissue formation^{4,6}. Myxomatous aneurysm is seen as tubular dilatation of arteries in cerebral sulci in T1 and T2 sequences on MRI. Common angiography findings are filling defects, interruption of flow and fusiform dilatation in arteries. The most common sites for

intracranial myxomatous aneurysms are peripheral branches of MCA and ACA. In the case under discussion, the sites of aneurysm were MCA and peripheral branch of PCA, which is quite rare. Although ischemic infarction is a common complication of atrial myxoma, there is no clear treatment guideline for emergency interventions. In small group studies and case reports, the effectiveness of early thrombolytic therapy is shown. This case did not receive thrombolytic therapy because the admission was more than six hours after the onset of symptoms. Because ischemia related to cardiac myxoma may be caused by tumoural lesion or embolus of adhesive thrombus, anticoagulant therapy seem more effective on pathogenesis however one must be precautious for the risk of high hemorrhagic transformation. Nevertheless, the best emergency treatment is not clear. There is still no consensus for long-term treatment and follow up for aneurysms since they are not common. It seems that while cardiac mass excision may prevent future emboli, it may not prevent from late cerebral neoplastic aneurysms. Conservative treatment of current aneurysms is the general approach. Endovas-

cular coil excision, chemotherapy and radiotherapy are applied to selected cases. After excision, spontaneous regression of aneurysm might be seen, so periodical clinical and radiological follow ups with EKO, MRI or DSA are recommended. *Wada et al.* reported that inflammatory reaction and endogenous IL-6 have important roles for invasion pathogenesis of myxomatous aneurysm, and therefore suggested that serum IL-6 levels might be used for follow-ups⁷. In a study by *Zhang et al.* 75.9% of patients were stable during follow-ups and some aneurysms even disappeared⁸. Only 20.7% of patients had dilatation in their aneurysms and mortality rate was 3.4%. Although there is no consensus for treatment, all authors agree on thorough and close follow-up of aneurysms caused by myxoma. In this case we administered anticoagulant therapy until tumour excision and antiplatelet therapy after the excision. We closely follow up this patient both clinically and radiologically. Her neurological condition is stable. Especially in younger patients, although it is a rare cause, atrial myxoma should be kept in mind as an aetiology of acute cerebrovascular diseases.

REFERENCES

1. *Reynen K.* Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995;333(24):1610-7.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332407>
2. *Lester F, Wold JT, Lie JT.* Cardiac Myxomas: A clinicopathologic profile. *Am J Pathol* 1980;101:222.
3. *Sabolek M, Bachus-Banaschak K, Bachus R, et al.* Multiple cerebral aneurysms as delayed complication of left cardiac myxoma: a case report and review. *Acta Neurol Scand* 2005;111:345-50.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00413.x>
4. *Furuya K, Sasaki T, Yoshimoto Y, et al.* Histologically verified cerebral aneurysm formation secondary to embolism from cardiac myxoma case report. *J Neurosurg* 1995;83:170-3.
<https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.1.0170>
5. *Stoane L, Allen JH, Jr, Collins HA.* Radiologic observations in cerebral embolization from left heart myxomas. *Radiology* 1966;87:262-6.
<https://doi.org/10.1148/87.2.262>
6. *New PFJ, Price DL, Carter B.* Cerebral angiography in cardiac myxoma. *Radiology* 1970;96:335-45.
<https://doi.org/10.1148/96.2.335>
7. *Wada A, Kanda T, Hayashi R, Imai S, Suzuki T, Murata K.* Cardiac myxoma metastasized to the brain: potential role of endogenous interleukin-6. *Cardiology* 1993;83(3):208-11.
8. *Zheng J, Li S, Cao Y, Wang S, Wang R, Zhao J.* Multiple cerebral myxomatous aneurysms: what is the optimal treatment? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(1):232-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.017>