

# CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2019. JANUÁR 30.

# IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei:  
az optimális terápia kiválasztásának szempontjai  
(Hungarian)**  
Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Juhász Annamária, Harmat Márk, Pintér Dávid, Janszky József

**A tenziós fejfájás és kezelése (Hungarian)**  
Ertsey Csaba, Magyar Máté, Gyüre Tamás, Balogh Eszter, Bozsik György

**A palliatív jellegű neurálterápia hatása idült fájdalmak csökkentésében (Hungarian)**  
Molnár István, Hegyi Gabriella, Kovács Zoltán, Kapócs Gábor, Szőke Henrik

**A neutrophil-lymphocyte és a thrombocytolympcyta arány értékelése esszenciális tremorban (English)**  
Ali Zeynel Abidin Tak, Yıldızhan Şengül

**A tau fehérje meghatározás kiegészítő szerepe a Creutzfeldt–Jakob-betegség diagnosztikájában (English)**  
Edina Katalin Cseh, Gábor Veres, Krisztina Danics, Levente Szalárdy, Nikolett Nánási, Péter Klivényi, László Vécsei, Dénes Zádori

**Testképzavar neuroológiai hiánytűnetmentes sclerosis multiplexben (English)**  
Hakan S Sengul, Yıldızhan Sengul, Ali Zeynel Abidin, Müge Kocak, Abdulkadir Tunç

**Herpes zoster-fertőzést követő, tévesen neuropatiás fájdalomnak diagnosztizált axillaris mononeuropathia (English)**  
Sıdika Sinem Gül, Emel Oguz Akarsu

**Összefüggés a stroke különböző altípusai és az izolált kézgyengés között (English)**  
Ahmet Yıldırım, Belma Dogan Günigen

**Multiplex ischaemias stroke Osler–Rendu–Weber-kórban (Hungarian)**  
Salamon András, Faragó Péter, Németh Viola Luca, Szépfalusy Noémi, Horváth Emese, Vass Andrea, Bereczky Zsuzsanna, Tajti János, Vécsei László, Klivényi Péter, Zádori Dénes

**Selection of the optimal device-aided therapy in Parkinson's disease (Hungarian)**

Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Annamária Juhász, Márk Harmat, Dávid Pintér, József Janszky

**Tension type headache and its treatment possibilities (Hungarian)**

Csaba Ertsey, Máté Magyar, Tamás Gyüre, Eszter Balogh, György Bozsik

**The effect of palliative neural therapy on the improvement of chronic pain (Hungarian)**

István Molnár, Gabriella Hegyi, Zoltán Kovács, Gábor Kapócs, Henrik Szőke

**Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio**

**and platelet-to-lymphocyte ratio in essential tremor (English)**

Ali Zeynel Abidin Tak, Yıldızhan Şengül

**Additional value of tau protein measurement**

**in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease (English)**

Edina Katalin Cseh, Gábor Veres, Krisztina Danics, Levente Szalárdy, Nikolett Nánási, Péter Klivényi, László Vécsei, Dénes Zádori

**Evaluation of body image perception in multiple sclerosis patients without neurological deficit (English)**

Hakan S Sengul, Yıldızhan Sengul, Ali Zeynel Abidin, Müge Kocak, Abdulkadir Tunç

**Axillary mononeuropathy after herpes**

**zoster infection misdiagnosed as neuropathic pain (English)**

Sıdika Sinem Gül, Emel Oguz Akarsu

**Is isolated hand weakness associated with subtypes of stroke? (English)**

Ahmet Yıldırım, Belma Dogan Günigen

**Multiple ischemic stroke in Osler–Rendu–Weber disease (Hungarian)**

András Salamon, Péter Faragó, Viola Luca Németh, Noémi Szépfalusy, Emese Horváth, Andrea Vass, Zsuzsanna Bereczky, János Tajti, László Vécsei, Péter Klivényi, Dénes Zádori

# CLINICAL NEUROSCIENCE

72. ÉVFOLYAM



1–2. SZÁM • 2019. JANUÁR 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

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  
**Tajti János** Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő  
**Kovács Tibor** Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár  
**Hornyák Csilla** Budapest

#### Tulajdonosi szerkesztőség

**Csiba László** (Magyar Neurológiai Társaság)  
**Csépány Tünde** (Magyar Neurológiai Társaság)  
**Banczerowski Péter** (Magyar Idegsebészeti Társaság)  
**Szabó Sándor** (Magyar Idegsebészeti Társaság)  
**Fekete István** (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)  
**Kamondi Anita** (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)  
**Hollódy Katalin** (Magyar Gyermekneuroológiai Társaság)  
**Sieglér Zsuzsa** (Magyar Gyermekneuroológiai Társaság)  
**Barsi Péter** (Magyar Neuroradiológiai Társaság)  
**Kozák Lajos Rudolf** (Magyar Neuroradiológiai Társaság)  
**Fabó Dániel** (Magyar Epilepszia Liga)  
**Szok Délia** (Magyar Epilepszia Liga)  
**Béres-Molnár Katalin Anna** (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)  
**Folyovich András** (Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság)  
**Sas Katalin** (Magyar Stroke Társaság)  
**Szapáry László** (Magyar Stroke Társaság)  
**Réthelyi János** (Magyar Idegtudományi Társaság)  
**Hájos Norbert** (Magyar Idegtudományi Társaság)

#### Tanácsadói szerkesztőség

**Bereczki Dániel** (Budapest)  
**Bodosi Mihály** (Szeged)  
**Büki András** (Pécs)  
**Dóczi Tamás** (Pécs)  
**Freund Tamás** (Budapest)  
**Horváth Szatmár** (Szeged)

Idegygyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,252 (2017)

ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme  
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.  
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD  
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of  
Neurology, Semmelweis University  
Telefon: 36 1 2100337; fax: 36 1 2101368;  
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,  
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

A Literatura Medica Kiadó az Idegygyógyászati 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.  
© Idegygyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.

**Janka Zoltán** (Szeged)  
**Janszky József** (Pécs)  
**Kenéz József** (Budapest)  
**Klauber András** (Budapest)  
**Klivényi Péter** (Szeged)  
**Komoly Sámuel** (Pécs)  
**Kovács Norbert** (Pécs)  
**Nagy Zoltán** (Budapest)  
**Nyáry István** (Budapest)  
**Olah László** (Debrecen)  
**Palkovits Miklós** (Budapest)  
**Takács Annamária** (Budapest)  
**Vécsei László** (Szeged)

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

**Alexander A. Borbély** Zürich  
**Maurice Choux** Marseilles  
**Karl Ekbom** Stockholm  
**Georg Gosztonyi** Berlin  
**Andrew Kertesz** London, Ontario  
**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



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: Dr. Kazai Anita  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel Zoltán  
Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

[www.eLitMed.hu](http://www.eLitMed.hu)

## ÖSSZEFoglaló KÖZLEMÉNYEK

<b>Előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei: az optimális terápia kiválasztásának szempontjai (Hungarian) .....</b>	<b>5</b>
Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Juhász Annamária, Harmat Márk, Pintér Dávid, Janszky József	
<b>A tenziós fejfájás és kezelése (Hungarian) .....</b>	<b>13</b>
Ertsey Csaba, Magyar Máté, Gyüre Tamás, Balogh Eszter, Bozsik György	

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

<b>A palliatív jellegű neurálterápia hatása idült fájdalmak csökkentésében (Hungarian) .....</b>	<b>23</b>
Molnár István, Hegyi Gabriella, Kovács Zoltán, Kapócs Gábor, Szőke Henrik	
<b>A neutrophil-lymphocita és a thrombocyta-lymphocita arány értékelése esszenciális tremorban (English) .....</b>	<b>33</b>
Ali Zeynel Abidin Tak, Yıldızhan Şengül	

<b>A tau fehérje meghatározás kiegészítő szerepe a Creutzfeldt– Jakob-betegség diagnosztikájában (English) .....</b>	<b>39</b>
Edina Katalin Cseh, Gábor Veres, Krisztina Danics, Levente Szalárdy, Nikolett Nánási, Péter Klivényi, László Vécsei, Dénes Zádori	

<b>Testképzavar neurológiai hiánytüténetmentes sclerosis multiplexben (English) .....</b>	<b>49</b>
Hakan S Sengül, Yıldızhan Sengül, Ali Zeynel Abidin, Müge Kocak, Abdulkadir Tunç	

## ESETISMERTETÉSEK

<b>Herpes zoster-fertőzést követő, tévesen neuropathiás fájdalomnak diagnosztizált axillaris mononeuropathia (English) .....</b>	<b>55</b>
Sıdika Sinem Güл, Emel Oguz Akarsu	

<b>Összefüggés a stroke különböző altípusai és az izolált kézgyengeség között (English) .....</b>	<b>59</b>
Ahmet Yıldırım, Belma Dogan Güngen	

<b>Multiple ischaemiás stroke Osler–Rendu–Weber-kórban (Hungarian) .....</b>	<b>65</b>
Salamon András, Faragó Péter, Németh Viola Luca, Szépfalusi Noémi, Horváth Emese, Vass Andrea, Bereczky Zsuzsanna, Tajti János, Vécsei László, Klivényi Péter, Zádori Dénes	

## REVIEW ARTICLES

<b>Selection of the optimal device-aided therapy in Parkinson's disease (Hungarian) .....</b>	<b>5</b>
Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Annamária Juhász, Márk Harmat, Dávid Pintér, József Janszky	

<b>Tension type headache and its treatment possibilities (Hungarian) .....</b>	<b>13</b>
Csaba Ertsey, Máté Magyar, Tamás Gyüre, Eszter Balogh, György Bozsik	

## ORIGINAL ARTICLES

<b>The effect of palliative neural therapy on the improvement of chronic pain (Hungarian) .....</b>	<b>23</b>
István Molnár, Gabriella Hegyi, Zoltán Kovács, Gábor Kapócs, Henrik Szőke	

<b>Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in essential tremor (English) .....</b>	<b>33</b>
Ali Zeynel Abidin Tak, Yıldızhan Şengül	

<b>Additional value of tau protein measurement in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (English) .....</b>	<b>39</b>
Edina Katalin Cseh, Gábor Veres, Krisztina Danics, Levente Szalárdy, Nikolett Nánási, Péter Klivényi, László Vécsei, Dénes Zádori	

<b>Evaluation of body image perception in multiple sclerosis patients without neurological deficit (English) .....</b>	<b>49</b>
Hakan S Sengül, Yıldızhan Sengül, Ali Zeynel Abidin, Müge Kocak, Abdulkadir Tunç	

## CASE REPORTS

<b>Axillary mononeuropathy after herpes zoster infection misdiagnosed as neuropathic pain (English) .....</b>	<b>55</b>
Sıdika Sinem Güл, Emel Oguz Akarsu	

<b>Is isolated hand weakness associated with subtypes of stroke? (English) .....</b>	<b>59</b>
Ahmet Yıldırım, Belma Dogan Güngen	

<b>Multiple ischemic stroke in Osler-Rendu-Weber disease (Hungarian) .....</b>	<b>65</b>
András Salamon, Péter Faragó, Viola Luca Németh, Noémi Szépfalusi, Emese Horváth, Andrea Vass, Zsuzsanna Bereczky, János Tajti, László Vécsei, Péter Klivényi, Dénes Zádori	



A folyóirat tartalma a  
[www.eLitMed.hu](http://www.eLitMed.hu) portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

## Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (2. borítóoldal), Abbvie Investment Kft. (4. oldal), ExtractumPharma Zrt. (12. oldal),  
Sanofi-Aventis Zrt. (32. oldal), Krka Magyarország Kft. (48. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítóoldal),  
Biogen Hungary Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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



## ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓR KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI: AZ OPTIMÁLIS TERÁPIA KIVÁLASZTÁSÁNAK SZEMPONTJAI

KOVÁCS Norbert<sup>1,2</sup>, ASCHERMANN Zsuzsanna<sup>1</sup>, JUHÁSZ Annamária<sup>1</sup>,  
HARMAT Márk<sup>1</sup>, PINTÉR Dávid<sup>1</sup>, JANSZKY József<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képalkotó Kutatócsoport, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0005>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

### SELECTION OF THE OPTIMAL DEVICE-AIDED THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE

Kovács N, MD; Aschermann Zs, MD; Juhász A, MD;  
Harmat M, MD; Pintér D, MD; Janszky J, MD

**Idegygyog Sz 2019;72(1-2):5-11.**

Az előrehaladott Parkinson-kór kezelésére Magyarországon elérhető a mély agyi stimuláció és a levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés. Mind a két módszer alapvetően hasonló hatékonyságú, illetve az életminőséget és potenciálisan az életkilátásokat is egyszerűtten javító eszközök lehetősége. A két módszer indikációja, illetve beválasztási és kizárási kritériumai eltérőek, így alapvetően más-más betegcsoportban alkalmazhatók. Jelen összefoglaló közleményünkben az optimális kezelési lehetőség kiválasztásához kívánunk segítséget nyújtani.

**Kulcsszavak:** Parkinson-kór, levodopa intestinalis gél kezelés, mély agyi stimuláció, életminőség

For the treatment of advanced Parkinson's disease the deep brain stimulation (DBS) and the levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) therapies are available in Hungary. Although they may have similar impact on the health-related quality of life and disabilities associated with the disease, they have different indications, and inclusion- and exclusion criteria. Consequently, the patient population treated with DBS and LCIG may be different. In the present review, the authors try to help the process of selection of the optimal device-aided therapy for the patients with advanced Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, levodopa intestinal gel infusion; deep brain stimulation, quality of life

Levelező szerző/correspondent: Dr. KOVÁCS Norbert, Pécsi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét utca 2.  
Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911, e-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

Érkezett: 2018. szeptember 20. Elfogadva: 2018. október 10.

**A** Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változékonnyá válik. Az egyenetlen gyógyszerfelszívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatilis gyógy-szerszint-ingadozás következményeként megjelenő motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végső soron az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezethet<sup>1</sup>. Az utóbbi időben került felismerésre, hogy a motoros tünetek változékonysága mellett a nem motoros tünetek is fluktuálhatnak<sup>2</sup>.

Ráadásul a betegek egy részében a nem motoros tünetek fluktuációja a beteg életében meghatározóbb lehet, mint a mozgással kapcsolatos tünetek változékonysága<sup>3</sup>.

A tünetek szerteágazó jellegének felismerése megváltoztatta a Parkinson-kórral kapcsolatos klinikai vizsgálatok és kezelési lehetőségek megítélesítését is. Míg korábban elegendő volt, hogy egy kezelési mód bizonyítható módon enyhítette a mozgással kapcsolatos tüneteket, manapság az Európai Gyógyterügynökség (EMA) és az Amerikai Egy-

sült Államok Élelmiszer- és Gyógyszer Hatósága (FDA) is megköveteli, hogy az újabb terápiás beavatkozások az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health-Related Quality of Life, HRQoL) is javítsák. Ném meglepő módon, az akár évtizedek óta elérhető kezelési eljárások hatékonyságát újabb és újabb klinikai vizsgálatokkal támasztották alá, melyek fókuszában már a betegek életminősége és a betegség életvitelre gyakorolt korlátozó jellege állt<sup>4-6</sup>.

Amikor a motoros és nem motoros tünetek fluktuációja és komplikációja olyan mértékűvé válik, melyet a hagyományos, szájon át adható gyógyszeres kezelés optimalizálásával már nem lehet javítani, az eszközös kezelési módszerek alkalmazásával érhetünk el áttétő sikert. Megfelelő betegszelekció esetén a levodopa/carbipoda intestinalis gél (LCIG), az apomorfin subcutan bolusokban vagy infúzióban történő alkalmazása (APO) és a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) jelentősen csökkentheti a gyógyszeres kezelés szövődményeit, miközben a beteg mozgásteljesítményét és életminőségét kiszámíthatóvá teheti<sup>7</sup>.

Jelen összefoglaló közleményünkben az adott beteg számára legmegfelelőbb kezelési lehetőség kiválasztásához kívánunk segítséget nyújtani.

## A Magyarországon elérhető eszközös kezelési lehetőségek

### MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ

A mély agyi stimuláció (DBS) az Európai Unió területén a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető tremor<sup>8</sup> és Parkinson-kór<sup>9,10</sup> mellett a primer dystonia<sup>11</sup>, az obszessiv-compulsiv megbetegedés<sup>12</sup> és a reszektív műtétre nem alkalmás gyógyszerrezisztens fokális epilepszia<sup>13</sup> kezelésére is engedélyezett. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság által 2016-ban megfogalmazott ajánlás szerint a mély agyi stimulációs kezelés Parkinson-kórban alapvetően három fő indikációban alkalmazható<sup>14</sup>:

– Gyógyszeresen nem kezelhető, az életvitelt zavaró mértékű tremor.

– Előrehaladott Parkinson-kórban az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fennálló, az életvitelt zavaró mértékű súlyos motoros fluktuációk jelenléte.

– Munkaképességet vagy az életvitelt zavaró mértékű korai fluktuáció esetében 60 évnél fiatalabb, aktív életvitelt folytató, Hoehn-Yahr <3 stádiumú betegeknél, amennyiben a Parkinson-kór legalább négy éve fennáll és a levodopateszten legalább 50%-os javulás észlelhető.

A mély agyi stimulátor beültetése egy minimálisan invazív idegsebészeti eljárás. Attól függően, hogy hova ültetjük be a stimuláló elektródát és melyik kórosan működő agyi terület működését moduláljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani és különböző betegségeket tudunk kezelni. Előrehaladott Parkinson-kórban a subthalamicus mély agyi stimuláció a betegség kardinális tüneteit képes csökkenteni, a pallidalis stimuláció főleg a dyskinesiát, míg a thalamicus stimuláció a tremort csillapítja.

A mély agyi stimuláció flexibilis alkalmazási lehetőségeit tovább növeli az is, hogy az ingerlést széles frekvenciartományban alkalmazhatjuk. A magas frekvenciájú stimuláció funkcionális gátlást hoz létre, ami a kórosan túlműködő központok működését tudja normalizálni. Ezzel szemben az alacsony frekvenciájú ingerlés egy csökkent vagy akár teljes mértékben kiesett funkciót tud pótolni.

A mély agyi stimuláció nagy hatékonyságú eljárás, ami nemcsak a motoros komplikációkat<sup>10,15</sup>, a gyógyszeresen nem kezelhető remegést<sup>8,15</sup>, hanem számos nem motoros tünetet, úgymint az alvászavart<sup>16</sup>, a vizelési zavart<sup>17</sup>, a szorongást és fáradékonysságot<sup>18</sup> is képes javítani.

A mély agyi stimulációs technikák alkalmazásának egyik legfontosabb korlátozó tényezője a betegek preferenciája. A betegek egy részében az idegsebészeti beavatkozás („agyműtét”) gondolata, a helyi érzéstelenítésben történő intraoperatív teszteléstől és a lehetséges műtéti szövődményektől való félelem olyan mértékű lehet, hogy a kezelést teljes mértékben elutasíthatják. Ezen negatív előítéleteket és gondolatokat azonban teljes körű és egyénre szabott felvilágosítással gyakran át lehet hidalni.

A DBS-kezelés alkalmazásának másik fontos gátja a szigorú betegszelekciós kritériumrendszer. Mind a magyar, mind a nemzetközi kivizsgálási gyakorlatban kötelező a Parkinson-kór klinikai diagnosztikai kritériumainak való megfelelés, a jelentősebb koponya-MRI-eltérések hiánya, a részletes neuropsichológiai tesztek alapján megtartott kognitív képesség és a kiváló levodopateszttel dokumentált levodopaválasz<sup>14</sup>. A különböző technikai fejlesztéseknek köszönhetően, a mély agyi stimuláció hatékonysága növelhető. Új stimulációs módszerekkel, például az interleaving stimulációs móddal, a konvencionális módszerre nem reagáló esetek egy részében is javulás érhető el<sup>19</sup>. A másik technikai áttörést az új elektródafelépítések jelentik. Mély agyi stimulációjánál évtizedeken keresztül kizárolag négypólusú elektródákat alkalmaztunk, melyek gyűrűszerűen adták le az elektromos áramot. Azonban 2015 óta elérhetők az elektromos áram irányát szabályozni képes direkcionális elektródák

is. A szegmentális (direkcionális) elektromos áram leadása lehetővé teszi, hogy a hatékonyság megtartása mellett a DBS mellékhatásprofilja jelentősen javuljon<sup>20</sup>.

#### LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL (LCIG-) KEZELÉS

Az LCIG-kezeléssel a felszívódás helyére, a duodenum területére folyamatosan adagoljuk a levodopát, ami egyenletes vérszint és stabil mozgásteljesítmény elérését eredményezi. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság ajánlása szerint az LCIG-kezelés akkor javasolt, amennyiben

- súlyos motoros fluktuáció észlelhető zavaró dyskinesiákkal;
- súlyos nem motoros fluktuáció észlelhető fájdalommal és diszfóriával az „off” órákban;
- töredezett alvás az „off”-ban fellépő fájdalmak, éjjeli dystonia miatt;
- amennyiben mély agyi stimuláció nem javallt, vagy a beteg nem egyezik bele<sup>14</sup>.

Az LCIG-kezelés sokkal „lazább” és „megengedőbb” kizárási kritériumokkal rendelkezik a mély agyi stimulációhoz képest<sup>14</sup>. Például a Mini-Mentál Státusz Vizsgálaton legalább 15 pont elérése már elégsges az LCIG-kezelés alkalmazásához, míg DBS-kezelésnél már az enyhe neurokognitív zavar jelenléte is kizáró kritérium lehet. Bár formálisan a levodopateszt elvégzése nem kötelező, a jó terápiás válasz megléte elengedhetetlen a sikeres LCIG-kezeléshez<sup>14</sup>. Hasonlóan a mély agyi stimulációhoz, az LCIG-kezelés során nemcsak a betegek mozgásterjesítménye, hanem az életminősége és a nem motoros tünetek is jelentősen javíthatók<sup>21</sup>.

#### Eszközös kezelések időzítése

A terápiás döntések meghozatalakor figyelembe kell venni, hogy az eszközös kezelési lehetőségek csak megfelelő időzítéssel alkalmazhatók. Klinikailag gyakori hiba lehet a túl korai és a túl késői igény az eszközös kezelések iránt.

Korai Parkinson-kór esetében optimális gyógyszeres kezeléssel több évig is kinyújtható „mézes-hetek” időszak érhető el, ami alatt a betegség tünetei és az abból fakadó korlátozottság még jól kontrollálható. Ebben a korai időszakban eszközös kezelésnek nincs terápiás helye, mivel mellékhatás- és szövődményprofiljuk a per os gyógyszerelésnél kedvezőtlenebb. A túl korai kezelésnél sokkal gyakrabban találkozunk olyan esetekkel, amikor túl későn referálják a beteget. Mivel az eszközös kezelések a gyógyszeres kezelésre refrakter tremor kivételelénél csak kiváló levodopaválasz esetén hatéko-

nyak, így a Parkinson-kór „végstádiumában” már nem alkalmazhatók<sup>22</sup>.

#### Eredményesség és mellékhatásprofil

Bár direkt összehasonlító vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, a Magyarországon jelenleg elérhető két eszközös kezelés hatékonysága hasonló mértékű lehet. Mind a két módszer eredményességet randomizált és kontrollált multicentrikus vizsgálatok támogatják alá. Míg az LCIG-kezelés során a per os gyógyszereléshez képest 1,9 órával csökken az OFF idő és 7,0 ponttal javítható az életminőség (PDQ-39)<sup>23</sup>, addig a subthalamicus mély agyi stimuláció esetében 4,2 órával csökkenthető az OFF idő és 9,5 ponttal javult a PDQ-39<sup>24</sup>.

Annak ellenére, hogy mind a két módszer esetében meggyőzők a hatékonysági mutatók, a számszerű eredmények nem összemérhetők, mivel a vizsgálatok eltérő metodikát alkalmaztak, illetve eltérő betegcsoportot vizsgáltak. Főleg az életkor, a betegségtartam, a neurokognitív státusz és a Parkinson-kóros tünetek súlyosságában mutatnak különbséget a DBS- és az LCIG-kezelésre kerülő betegek<sup>25</sup>.

Azonban a valós életben elvégzett retrospektív vizsgálatok alapján is elmondható, hogy mind a DBS-, mind az LCIG-kezelés hatékonyan javítja a motoros komplikációkat. Az OFF idő csökkentésében hasonló hatékonyságú a két módszer, míg a dyskinesia mértékének javításában a DBS-kezelés kis mértékben hatékonyabbnak tűnik<sup>26</sup>.

A lényegi különbség a beválasztási kritériumokon (azaz az eltérő betegpopulációt kívül) a mellékhatásokban keresendő. Míg az ötéves követési távlat során az LCIG-kezelésben részesülők 100%-ánál fordul elő valamilyen mellékhatás vagy technikai probléma, addig a DBS-csoportban ez az arány már csak körülbelül 60%<sup>26</sup>. Főleg a kezelés technikájával kapcsolatos események számában észleltő különbség (LCIG: 3,9 esemény/beteg vs. DBS: 0,75 esemény/beteg), miközben a betegséggel kapcsolatos komplikációk száma hasonló (LCIG: 0,65 esemény/beteg, DBS: 0,5 esemény/beteg, optimális per os kezelés: 0,45 esemény/beteg)<sup>26</sup>. Azonban azt is érdemes megjegyezni, hogy a legtöbb LCIG-vizsgálat alapján a szövődmények leggyakrabban a PEG/J szonda behelyezésével kapcsolatosak, enyhe és közepes fokúak és a beültetést követő két héten a leggyakoribbak<sup>23, 27, 28</sup>. Míg hosszú távon az LCIG-kezelés mellett a relatíve gyakori PEG/J problémák<sup>29</sup> és a polyneuropathia<sup>30, 31</sup> előfordulására kell számítanunk leggyakrabban, addig a mély agyi stimulációs kezelés mellett a közvetlen műtéti

szövődmények (intracranialis vérzés, fertőzés), az axiális tünetek potenciális fokozódása<sup>32</sup>, az elektró-daszakadás és a teleplemerülés kérdése a leghangsúlyosabb probléma<sup>33</sup>. A magyarországi adatok is az LCIG<sup>34-36</sup> és a DBS<sup>9, 10, 16, 37-40</sup> kezelés alapvetően kedvező mellékhatásprofilját támogatják.

További különbséget jelent a DBS és LCIG melletti per os gyógyszerelés kérdése. A subthalamicus mély agyi stimuláció alkalmazásával a legtöbb esetben egyenletesebb mozgásteljesítmény érhető el, miközben az antiparkinson gyógyszerelés jelentősen, nemritkán 50%-ot is meghaladó mértékben, csökkenthető. Tehát a DBS-kezelés mellett – még ha csökkentett dózisban is – a kiegészítő per os gyógyszerelés alkalmazása szinte minden esetben szükséges<sup>10, 16</sup>. Ezzel szemben az LCIG-kezelés az esetek jelentős részében (saját gyakorlatunkban 30-40%-ban) monoterápiaként is adható. Főleg azon betegeknél azonban, akiknél az éjszakai tünetek is súlyosak, kiegészítő gyógyszerelés, úgymint dopaminagonista vagy lefekvéskor alkalmazott levodopa/carbidopa/entacapon add-on terápia is szükségessé válhat<sup>36</sup>. Emellett bizonyos nem motoros tünetek, úgymint a depresszió vagy szorongás kezelésére gyakran szükséges egyéb farmakológiai módszer is.

A eszközös kezelési lehetőségek nagy valószínűséggel hozzájárulnak a betegek életkilátásainak a javításához.

Fontos, hogy a dopaminerg gyógyszerelés mellékhatásainak csökkentésével a mély agyi stimulációs kezelés több vizsgálat alapján is megközelítheti a betegek várható élettartamát<sup>41, 42</sup>. Bár kevesebb adat áll rendelkezésre, az LCIG is javíthatja a betegek életkilátásait. A szerzők által gondozott LCIG-betegök között több olyan beteg is van, akiknél a per os levodopatabletta alkalmazása mellett jelentős (olykor 30 Hgmm felett) ortosztatikus hipotenzió jelentkezett, ami gyakori eleséssel is járhat, miközben az LCIG-kezelés mellett ezen epizódok lényegében megszűntek. További előnyt jelenthet a túlélésre nézve, hogy a dyskinesia és a megjósolhatatlan OFF periódusok csökkentésével, az elesésvészely is jelentősen javul mind az LCIG-, mind a DBS-kezelés során.

## A különböző eszközös kezelésre alkalmas betegprofilok megoszlása

Mivel a két módszer indikációja, illetve beválogatási és kizárási kritériuma eltérő, vannak olyan helyzetek, amikor egy adott beteg csak az egyik fajta kezelésre alkalmas. Ilyen eltérő indikáció lehet a gyógyszerrezisztens tremor. Míg a mély

agyi stimuláció a gyógyszeres kezelésre egyáltalán nem reagáló remegést is hatékonyan javítja, addig az LCIG-kezelés csak azokban az esetekben képes javítani a tremort, ha az a levodopakezelésre javul. Éppen ezért ha enyhe fokú kognitív zavar jeleit mutató betegben ON állapotban nincs tremor, de OFF-ban már jelentkezik, akkor LCIG-kezelés alkalmazható, viszont a subthalamicus DBS-kezelés már nem feltétlenül. Amennyiben kognitív hanyatlás mellett gyógyszerrezisztens tremorral állunk szemben, akkor a subthalamicus mag mély agyi stimulációs kezelése nem javasolt a szigorú kizárási kritériumok alapján, ilyen esetekben például a féloldali thalamicus stimuláció jelenthet megoldást. Azoknál a betegeknél, akiknél pedig olyan korábbi hasi műtét történt vagy betegség zajlott le, ami a PEG/J behelyezést és az LCIG-kezelést kontraindikálja, szakmailag szintén csak a mély agyi stimulációs technika jön szóba. További különbség, hogy a mély agyi stimuláció bizonyos restrikciók mellett rendelkezik terápiás indikációval a munkaképességet és a szociális státuszt veszélyeztető korai fluktuációk megjelenésekor egy speciális „fiatal” (60 év alatti) betegpopulációban<sup>6</sup>. Ráadásul a „korai” DBS-kezelés szerepet játszhat a munkaképesség megőrzésében<sup>9</sup> és hosszú távon kedvezőbb neuropsichológiai profillal rendelkezik, mint a per os gyógyszerelés<sup>43</sup>. Hasonló evidenciák egyelőre az LCIG-kezelésre nem állnak rendelkezésre, azonban a megfelelő vizsgálatok folyamatban vannak.

A PTE KK Neurológiai Klinikán a Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével létrehozott Mozgászavar Regiszterben nyilvántartott 1819 beteg közül 1265 egyén esetében lehet a Parkinson-kór klinikai diagnózisát felállítani. Azon betegek esetében, akik ebbe beleegyeznek, évenkénti részletes neurológiai és neuropsichológiai állapotfelmérés történik. A 2018. szeptember 16-i állapot szerint 112 olyan beteget gondoztunk, akiknél jelentős fokú motoros komplikáció észlelhető (Egyeségesített Dyskinesia Pontozóskála értéke<sup>44</sup>  $\geq 30$  pont), illetve 23 olyan beteget, akinek nagyfokú kézremegése van (Fahn Tremor Skála A rész  $> 2$  pont a domináns kézen)<sup>45</sup> és még nem részesültnek egyik típusú eszközös kezelésben sem. A rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a betegek nagy megbízhatósággal besorolhatók:

– Az MDS-UPDRS<sup>46</sup> pontszámok alapján a tremordomináns és a rigid-akinetikus betegcsoportok jól azonosíthatók (MDS-UPDRS tremor score  $\geq 1,15$  tremordominanciát jelez)<sup>47</sup>.

– Levodopateszten  $\geq 24\%$ -os javulás elérése szükséges a subthalamicus mély agyi stimulációs kezelés alkalmazásához<sup>14</sup>.

– A Mattis Demenciabecslő Skála<sup>48</sup>, az Addenbrooke Kognitív Vizsgálat III<sup>49</sup> és a Montreal Kognitív Felmérés (MoCA)<sup>50</sup> alapján meghatározhatók azok az iskolázottságtól függő határértékek<sup>49–51</sup>, melyek alapján az enyhe és a súlyos neurokognitív zavar diagnózisa Parkinson-kórban nagy biztonsággal felállítható.

A 23 tremordomináns beteg közül 18 esetben a mély agyi stimulációs kezelés a rendelkezésre álló klinikai adatok alapján elvégezhető és indokolt lenne, azonban csak három beteg szeretné műteti beavatkozást, további öt beteg esetében főleg a neurokognitív zavar miatt a subthalamicus stimuláció kontraindikált.

Az általunk gondozott 112 súlyos fokú motoros komplikációt mutató beteg közül 51-en mély agyi stimulációra, míg 61-en szakmailag LCIG-kezelésre alkalmasak lehetnének, azonban a betegek többsége (94) egyelőre egyik fajta eszközös terápiát sem szeretné.

## Összefoglalás

Az előrehaladott Parkinson-kór kezelésére Magyarországon elérhető a mély agyi stimulációs és a levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés. Mind a két módszer alapvetően hasonló hatékonyságú, illetve az életminőséget és potenciálisan az életkilátásokat is egyaránt javító eszközök lehetőség. A két módszer indikációja, illetve beválasztási és kizárási kritériumai eltérőek, így alapvetően más-más betegcsoportban alkalmazhatók.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

## IRODALOM

1. Kovács N. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. [Evidence-based treatment of Parkinson's disease]. Orvostovábbképző Szemle 2011;18:11-7.
2. Fauser M, Lohle M, Ebersbach G, et al. Intraindividual Variability of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis 2015;5:737-41.  
<https://doi.org/doi:10.3233/JPD-150656>
3. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. Neurology 2002;59:408-13.
4. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. Parkinsons Dis 2013;2013:362908.  
<https://doi.org/doi:10.1155/2013/362908>
5. Makkos A, Pal E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neuropsychobiology 2016; 73:169-77.  
<https://doi.org/doi:10.1159/000445296>
6. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013;368:610-22.  
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1205158>
7. Aschermann Z, Kovács N, Komoly S. Folyamatos dopaminerig stimuláció Parkinson-kórban: Lehetőségek 2013-ban. [Continuous dopaminergic stimulation in Parkinson disease: possibilities in 2013]. Ideggyogy Sz 2013;66:209-10.
8. Hariz MI, Krack P, Alesch F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79: 694-9.  
<https://doi.org/doi:10.1136/jnnp.2007.118653>
9. Deli G, Balás I, Dóczsi T, et al. Deep brain stimulation can preserve working status in Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2015;2015:936865.
10. Juhász A. How efficient is subthalamic deep brain stimulation in reducing dyskinesia in Parkinson's disease? Eur Neurol 2017.  
doi: 10.1159/000455208.
11. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció - a disztrónia kezelésének egy új perspektívája. [Deep brain stimulation: a new perspective on the treatment of drug-resistant dystonia]. Gyermekorvos Továbbképzés 2008;7:1-20.
12. Csigo K, Dome L, Valalik I, Harsanyi A, Demeter G, Racsmány M. Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder – a case report. Ideggyogy Sz 2010;63:137-42.
13. Janszky J, Balás I, Kovács N. Mély agyi stimuláció szerepe az epilepszia kezelésében. Ideggyogy Sz 2011;64:317-20.
14. Aschermann Z, Dibó G, Klivényi P, et al. Recommendations for treatment options in advanced Parkinson's disease. Ideggyogy Sz 2016;69:367-72.  
<https://doi.org/doi:10.18071/isz.69.0367>
15. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Handb Clin Neurol 2013;116:107-28.  
<https://doi.org/doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00010-3>
16. Deli G, Aschermann Z, Acs P, et al. Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2015;5:361-8.  
<https://doi.org/doi:10.3233/JPD-150540>
17. Kessler TM, Burkhard FC, Z'Brun S, et al. Effect of thalamic deep brain stimulation on lower urinary tract function. Eur Urol 2008;53:607-12.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.eururo.2007.07.015>
18. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2017;41:113-7.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2017.05.003>
19. Kovacs N, Janszky J, Nagy F, Balás I. Changing to interleaving stimulation might improve dystonia in cases not

- responding to pallidal stimulation. *Mov Disord* 2012; 27:163-5.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.23962>
20. Schupbach WMM, Chabardes S, Matthies C, et al. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Mov Disord* 2017;32:1371-5.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.27096>
  21. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 45:13-20.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2017.09.018>
  22. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? *Parkinsonism Relat Disord* 2016;26:10-6.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.021>
  23. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141-9.  
[https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
  24. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.  
<https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa060281>
  25. Klivenyi P, Vecsei L. Levodopa/carbidopa intestinalis gél-lel végzett klinikai vizsgálatok [Clinical studies with levodopa/carbidopa intestinal gel]. *Idegyogy Sz* 2014;67:5-8.
  26. Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, et al. Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;29:104-8.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.015>
  27. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord* 2015; 30:500-9.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.26123>
  28. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis* 2015;5:165-4.  
<https://doi.org/doi:10.3233/JPD-140456>
  29. Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A, Bajenaru OA, Smarandache GC. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011;20:325-7.
  30. Merola A, Romagnolo A, Zibetti M, Bernardini A, Cocito D, Lopiano L. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol* 2016;23:501-9.  
<https://doi.org/doi:10.1111/ene.12846>
  31. Uncini A, Eleopra R, Onofrj M. Polyneuropathy associated with duodenal infusion of levodopa in Parkinson's disease: features, pathogenesis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:490-5.  
<https://doi.org/doi:10.1136/jnnp-2014-308586>
  32. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1718-28.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.25214>
  33. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014;120:132-9.  
<https://doi.org/doi:10.3171/2013.10.JNS131225>
  34. Nagy H, Takats A, Toth A, et al. A levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehabilitációban. [Hungarian experiences with levodopa/carbidopa intestinal gel in the treatment of advanced Parkinson's disease]. *Idegyogy Sz* 2014;67:385-9.
  35. Kovacs N, Aschermann Z, Acs P, et al. Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az élelmiszerre. [The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease]. *Idegyogy Sz* 2014;67:245-50.
  36. Juhasz A, Aschermann Z, Acs P, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel can improve both motor and non-motor experiences of daily living in Parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;37:79-86.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2017.02.001>
  37. Tamás G, Takats A, Radics P, et al. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegeink kezelésében. [Efficacy of deep brain stimulation in our patients with Parkinson's disease]. *Idegyogy Sz* 2013;66:115-20.
  38. Tamás G, Kelemen A, Radics P, et al. Effect of subthalamic stimulation on distal and proximal upper limb movements in Parkinson's disease. *Brain Res* 2016;1648:438-44.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.brainres.2016.08.019>
  39. Demeter G, Valalik I, Pajkossy P, et al. The effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on executive functions: impaired verbal fluency and intact updating, planning and conflict resolution in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2017;647:72-7.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.neulet.2017.03.026>
  40. Deli G, Balás I, Komoly S, et al. Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *Idegyogy Sz* 2012;65:249-60.
  41. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:17-22.  
<https://doi.org/doi:10.1136/jnnp-2012-304715>
  42. Weaver FM, Stroupe KT, Smith B, et al. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management. *Mov Disord* 2017;32:1756-63.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.27235>
  43. Lhomée E, Wojtecki L, Czernecki V, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2018;17:223-31.  
[https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(18\)30035-8](https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(18)30035-8)
  44. Horvath K, Aschermann Z, Acs P, et al. Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskála magyar nyelvi validációja. [Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale]. *Idegyogy Sz* 2015;68:183-8.
  45. Herceg M, Nagy F, Pal E, et al. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:73-6.  
<https://doi.org/doi:10.1097/WNF.0b013e31824687bf>
  46. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? [Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale?]. *Idegyogy Sz* 2014;67:129-34.
  47. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2013;28:668-70.  
<https://doi.org/doi:10.1002/mds.25383>
  48. Kaszas B, Kovacs N, Balás I, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia

- Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:553-6.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
49. *Lucza T, Aschermann Z, Kovács M, et al.* Comparing sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2018;2018:5932028.  
<https://doi.org/doi:10.1155/2018/5932028>
50. *Lucza T, Karadi K, Kallai J, et al.* Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol* 2015;2015:983606.  
<https://doi.org/doi:10.1155/2015/983606>
51. *Lucza T, Karadi K, Komoly S, et al.* Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban. [Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease]. *Orv Hetil* 2015;156:915-26.



## A TENZIÓS FEJFÁJÁS ÉS KEZELÉSE

ERTSEY Csaba<sup>1</sup>, MAGYAR Máté<sup>1, 2</sup>, GYÜRE Tamás<sup>2</sup>, BALOGH Eszter<sup>2, 3</sup>, BOZSIK György<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest

<sup>3</sup>Nyírő Gyula Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Neurológiai Osztály, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0013>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

### TENSION TYPE HEADACHE AND ITS TREATMENT POSSIBILITIES

Ertsey Cs, MD; Magyar M, MD; Gyüre T, MD; Balogh E, MD; Bozsik Gy, MD

**Idegggyogy Sz 2019;72(1–2):13–21.**

Az önálló fejfájások leggyakoribb képviselője, a tenziós típusú fejfájás a népesség körülbelül 80%-át érinti.

Elsősorban gyakorisága miatt társadalmi-gazdasági kihatása jelentős. A tenziós fejfájás általában kétoldali lokalizációjú, enyhe vagy közepes erősségű, nyomó jellegű, egyéb kísérő tünettel nem jár. Az egyén számára elsősorban a gyakori, vagy minden napos tenziós fejfájás jelent nagy terhet. A tenziós fejfájás kezelésének két pilére a roham-, illetve a megelőző kezelés.

Rohamkezelésre elsősorban egyszerű, vagy kombinált analgetikumokat célszerű alkalmazni. Megelőző kezelést gyakori, és/vagy nehezen kezelhető fejfájásrohamok esetén alkalmazunk. A tenziós fejfájás megelőző kezelésére triciklikus antidepresszánsokat, elsősorban amitriptylin javasolt adni, melynek hatékonysegát számos kettős vak, placebokontrollált tanulmány igazolta. Az egyéb antidepresszánsok közül a mirtazapin és venlafaxin hatékonysegát támasztják alá tudományos vizsgálatok. Gyengébb minőségű bizonyítékok vannak a gabapentin, topiramát, illetve a tizanidin hatékonysegára. A tenziós fejfájás megelőzésének nem gyógyszeres lehetőségei között egyes pszichoterápiás módszerek, illetve az akupunktúra hatékonysegát támasztják alá vizsgálatok.

**Kulcsszavak:** tenziós fejfájás, rohamkezelés, profilaktikus kezelés, antidepresszans, amitriptylin

Tension type headache, the most common type of primary headaches, affects approximately 80% of the population. Mainly because of its high prevalence, the socio-economic consequences of tension type headache are significant. The pain in tension type headache is usually bilateral, mild to moderate, is of a pressing or tightening quality, and is not accompanied by other symptoms. Patients with frequent or daily occurrence of tension type headache may experience significant distress because of the condition. The two main therapeutic avenues of tension type headache are acute and prophylactic treatment. Simple or combined analgesics are the mainstay of acute treatment. Prophylactic treatment is needed in case of attacks that are frequent and/or difficult to treat. The first drugs of choice as preventatives of tension type headache are tricyclic antidepressants, with a special focus on amitriptyline, the efficacy of which having been documented in multiple double-blind, placebo-controlled studies. Among other antidepressants, the efficacy of mirtazapine and venlafaxine has been documented. There is weaker evidence about the efficacy of gabapentine, topiramate, and tizanidin. Non-pharmacological prophylactic methods of tension type headache with a documented efficacy include certain types of psychotherapy and acupuncture.

**Keywords:** tension type headache, acute treatment, prophylactic treatment, antidepressant, amitriptylin

Levelező szerző (correspondent): Dr. ERTSEY Csaba,  
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa J. u. 6.  
E-mail: csaba.ertsey@gmail.com

Érkezett: 2018. december 5. Elfogadva: 2019. január 15.

**A** fejfájás az orvos felkeresésének egyik leggyakoribb oka: nemzetközi felmérések alapján egy év alatt a lakosság fele, míg élete során a lakosság több mint 90%-a él át visszatérő fejfájást<sup>1</sup>. A Global Burden of Disease Study adatai szerint 2010-

ben a tenziós fejfájás volt világszinten a második, a migrén pedig a harmadik leggyakoribb betegség<sup>2</sup>. A tenziós fejfájás gazdasági és társadalmi kihatása, éppen magas gyakorisága miatt, meghaladja a migrénét<sup>2</sup>. A tenziós fejfájás a fájdalom gyakorisága,

erőssége, és időtartama szempontjából is rendkívül változatos képet mutat, az igen ritkán jelentkező, enyhe, kezelést nem igénylő, rövid fájdalomtól a gyakorlatilag folyamatos, erős, az életminőséget jelentősen rontó fejfájásig. A fájdalom gyakorisága alapján három altípusát különítjük el, a ritka epizódikus formában átlagosan kevesebb mint havi 1, a gyakori epizodikus formában havi 1–14, a krónikus formában legalább havi 15 fejfájós napot él át a beteg. A körkép súlyossága és az általa okozott hatások a fájdalom gyakoriságával párhuzamosan növekednek. Általános életminőség-kérdőívvvel nyert adatok szerint a krónikus tenziós fejfájás az egyén életminőségét közel olyan mértékben rontja, mint a hevessége és gyakorisága miatt az angol nyelvtérületen sokszor „suicide headache”-ként aposztrofált cluster fejfájás<sup>3</sup>, és hasonló mértékben, mint a migrén<sup>4</sup>. Bár a tenziós fejfájás az önálló fejfájások között a leggyakoribb (önmagában több beteget érint, mint az összes többi önálló fejfájás együttevé), mégis ez a legkevésbé tanulmányozott fejfájástípus<sup>5</sup>. Ez feltehetően több okra vezethető vissza. Az egyik ok az, hogy a tenziós fejfájást átélők túlnyomó részének ritka epizodikus tenziós fejfájása van: ezt az átlagosan kevesebb mint havi egy napon észlelt fejfájást a legtöbb ember, és a legtöbb orvos nem tekinti betegségnek, ezért az ilyen tenziós fejfájbetegek több klinikai vizsgálatban normálkontrollként szerepelnek<sup>5</sup>. A másik ok az, hogy a tenziós fejfájbetegek egy részének migrénje is van, ami – az erősebb fájdalom és a kellemetlen kísérő tünetek miatt – a tenziós fejfájás körismézését megnehezítheti<sup>6</sup>. További nehézség lehet, hogy a tenziós fejfájáshoz sok esetben társuló izomfeszülés, és a fájdalom gyakorta occipitalis lokalizációja miatt a betegek (és az orvosok) egy része ezen fejfájást nyaki gerinc eredetűnek tartja, amint ezt magyar neurológusok körében végzett vizsgálat is megerősítette<sup>7</sup>. Emellett reprezentatív mintán végzett felmérés szerint a tenziós fejfájásban szenvedők alig 16%-a fordul orvoshoz, míg migrén esetén ez az arány 56%<sup>8</sup>.

## Epidemiológia

A tenziós fejfájás a leggyakoribb fejfájkörkép, élettartam-prevalenciája közel 80%<sup>9</sup>. Három altípusa közül a legenyhébb (orvosi segítséget alig igénylő) altípus, a ritka epizodikus tenziós fejfájás a leggyakoribb, ennek éves prevalenciája 60%-ra tehető. Különböző vizsgálatok 24–37%-ra teszik a gyakori epizodikus tenziós fejfájás, míg 2–3%-ra a krónikus tenziós fejfájás éves prevalenciáját<sup>9,10</sup>. A tenziós fejfájás a nők körében kissé gyakoribb: a nő:férfi

arány 5:4<sup>9</sup>. A tenziós fejfájás kezdete a legtöbb esetben a 20–30 éves korra esik, prevalenciája a 30–39 évesek körében a legmagasabb, majd idősebb korban ritkul<sup>9</sup>. Gyermekkorban a migrén és a tenziós fejfájás elkülönítése nehezebb, emiatt az epidemiológiai adatok sem megbízhatóak, ezzel együtt a tenziós fejfájás prevalenciáját 10–25%-ra becsülik<sup>11</sup>; kisgyermekkorban ritkábban, serdülőkorban jóval gyakrabban fordul elő<sup>12</sup>.

## Klinikai kép

A tenziós fejfájás a migrénnél enyhébb, önmagában a fájdalom a beteget jóval kevésbé viseli meg. A fejfájás időtartama széles határok között változik: fél órától több (maximum hét) napig is tarthat, legtöbbször nyomó, illetve szorító (tehát intenzitásában nem változó: nem lüktető vagy hasító) jellegű, enyhe vagy közepesen erős, a minden nap tevékenységet gátolhatja, de nem akadályozza meg<sup>13</sup>. Jellemzően kétoldali, gyakran pántszerű vagy az egész fejre terjed. A szokott fizikai aktivitás nem fokozza. Kísérő tünetei (nausea, vomitus, photo-, phonophobia) általában nincsenek. Hányinger, hányás egyidejű jelentkezése migrén mellett szól: mivel a migrén a tenziós fejfájósok körében éppen olyan gyakori, mint az átlagnépességen<sup>5</sup>, az enyhe fejfájás mellett megjelenő hányinger felhívhatja a beteg figyelmét, hogy migrénes fejfájása kezdődött. A tenziós fejfájást általában nem kíséri a környezeti ingerek iránti fokozott érzékenység: izolált (vagy csak fényre, vagy csak zajra vonatkozó) túlérzékenység azonban előfordulhat. A betegek egy része a fejfájás alatt a fej-nyaki régió izmainak feszülését észleli; ez, és a betegek egy részének magasabb megélt stresszszintje magyarázza, hogy a körképet régebben izomfeszülés okozta fejfájás, pszichomogén fejfájás, stressz fejfájás néven is említették.

A fenti, tipikus tüneti kép mellett a tenziós fejfájbetegek egy részének fejfájásai eltérő vonásokat mutatnak. Így például előfordulhat féloldali fájdalom, ami azonban – ha rendszeresen azonos oldali fájdalmat tapasztal a beteg – felvetheti másodlagos (tüneti) fejfájás lehetőségét is. Ritkán az is előfordul, hogy a tenziós fejfájás alatt végzett nagyobb erőkifejtés kissé fokozza a fájdalomérzetet. Ugyanakkor – bár nem diagnosztikus kritérium – a tenziós fejfájbetegek nagy része azt tapasztalja, hogy séta, kisebb intenzitású mozgás, illetve lazító sport a meglévő fájdalmat csökkenti. Abban az esetben is csökkenhet a fájdalomérzet, ha a beteg figyelmét más dolog (például munkafeladat, nagy odafigyelést igénylő egyéb dolog) köti le, majd a feladat után a fájdalom a betegek egy részében ismét job-

ban tudatosul. A tenziós fejfájás diagnosztikus kritériumait az **1. táblázat** foglalja össze.

A fejfájások gyakorisága, illetve a betegek egy része által a fejfájás alatt tapasztalt pericranialis érzékenység alapján a Nemzetközi Fejfájás Társaság az önálló fejfájások 2. főcsoportját képező tenziós fejfájást több alcsoportba sorolja (**2. táblázat**).

## Komorbid betegségek

A tenziós fejfájás magas prevalenciája miatt a komorbid betegségek megítélése nehéz feladat. Elmondható, hogy minél gyakoribb a tenziós fejfájás előfordulása, annál nagyobb esélye van egyes komorbid állapotok előfordulásának. Így krónikus tenziós fejfájás esetén az obesitas, szorongásos zavar, illetve depresszió kockázata jelentősen fokozott<sup>1,8</sup>. Ezen állapotok nagymértékben hozzájárulhatnak a krónikus tenziós fejfájásbetegek rosszabb életminőségéhez. Ugyanakkor, míg a migrénesek 94%-a tapasztal tenziós fejfájást, a tenziós fejfájásbetegek körében a migrén gyakorisága nem haladja meg az átlagnépésségen észlelt gyakoriságot<sup>9</sup>.

## Diagnózis

A tenziós fejfájás diagnózisának alapja – az egyéb önálló fejfájásokhoz hasonlóan – a fent részletezett diagnosztikus kritériumokat teljesítő fejfájás, és a negatív neurológiai vizsgálat. Mivel jelenleg nincs olyan diagnosztikus marker, ami a tenziós fejfájás körismézsére alkalmas lenne, minden esetben szükséges annak gondos mérlegelése, hogy a panaszokat egyéb körisme, különösen organikus idegrendszeri betegség, magyarázhatja-e. Ebből a szempontból lényeges az organikus körképekre utaló vészjelek ismerete<sup>14</sup>. Tenziós fejfájásra emlékeztető panaszok esetén különösen az

**1. táblázat.** A tenziós fejfájás diagnosztikus kritériumai<sup>13</sup>

- |   |   |
|---|---|
| A | Legalább 10 fejfájás, ami az áltipusokban meghatározott gyakorisággal fordul elő és megfelel a B-D kritériumoknak |
| B | Időtartama 30 perctől hét napig terjed  |
| C | Legalább kettő jellemző az alábbi négy közül:   |
| D | Mindkettő igaz:   |
| E | Nem magyarázza jobban más fejfájás-diagnózis  |

50 éves kor feletti tünetkezdet, a megváltozott és/vagy progresszív fejfájás, a fokális idegrendszeri működészavarra utaló panaszok vagy tünetek, meningitisre utaló tünetek (láz, tarkótöttség), szisztemás vagy daganatos betegség mellett fellépő fejfájás, és a magas vénás kockázat azok a tényezők, melyek tüneti fejfájásra utalnak, és sürgeős kivizsgálást tesznek szükségessé. Amennyiben képalkotó vizsgálat igénye merül fel, a natív és kontrasztanyag adással kiegészített koponya-MRI-vizsgálattól várható a legtöbb információ, ezért ennek elvégzése javasolt<sup>14,15</sup>. A natív koponya-CT vizsgálat szennitivitása az MR-vizsgálatnál alacsonyabb, intracranialis vérzéssel járó körképek kizárássára azonban alkalmas. Ugyanakkor, minden tekintetben tipikus tüneti kép, negatív neurológiai vizsgálat, és több hónapja stabil fejfájásgyakoriság esetén a képalkotó vizsgálattól nem várható hasznos információ<sup>5</sup>. A hazánkban elterjedten alkalmazott koponya-, illetve nyakigerinc-felvételek nem alkalmasak a szóba jöhető organikus neurológiai körképek kizárássára, ezért alkalmazásuk kerülendő<sup>14</sup>.

**2. táblázat.** A tenziós fejfájás alcsoportjai<sup>13</sup>

Megnevezés	A fejfájások gyakorisága
2.1.1. Ritka epizodikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenységgel	kevesebb mint 12 nap évente
2.1.2. Ritka epizodikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenység nélkül	kevesebb mint 12 nap évente
2.2.1. Gyakori epizodikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenységgel	több mint 12 nap évente, de kevesebb, mint 180 nap évente
2.2.2. Gyakori epizodikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenység nélkül	több mint 12 nap évente, de kevesebb, mint 180 nap évente
2.3.1. Krónikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenységgel	több mint 180 nap évente
2.3.2. Krónikus tenziós fejfájás pericranialis érzékenység nélkül	több mint 180 nap évente
2.4. Valósínű tenziós fejfájás*	nem meghatározott

\* Tenziós fejfájáshoz hasonló fejfájás, ami a tenziós fejfájás valamelyik formájának diagnózisához szükséges kritériumokból egynek nem felel meg, és más elsődleges fejfájás diagnosztikus kritériumait sem teljesíti.

## **Patomechanizmus**

Mai ismereteink szerint a tenziós fejfájás patomechanizmusában perifériás és centrális tényezők egyaránt szerepet játszanak. Valószínűsíthető, hogy a ritka epizodikus és a gyakori epizodikus tenziós fejfájás esetén elsősorban perifériás, míg a krónikus tenziós fejfájás esetén döntően centrális mechanizmusok hozzák létre és tartják fenn a fájdalmat<sup>13</sup>.

Tenziós fejfájás esetén a fájdalom forrása részben a trigeminalis rendszer, de ebben a körképben a fej-, nyak-, és vállizmok myofascialis afferenseinek is jelentős szerepet tulajdonítanak<sup>16</sup>. Ilyen úton vezethet tenziós fejfájáshoz például a rossz testtartással, helytelen nyaktartással tartósan végzett ülőmunka. Emellett fontos szerepe lehet a fájdalomérzés kontrolljában részt vevő agytörzsi magvak (locus coeruleus, nucl. raphe magnus, periaqueductalis szürkeállomány) megváltozott működésének is<sup>16</sup>. Feltehető, hogy a perifériás (fájdalomérzékeny és más ingerekre érzékeny) afferensek tartós ingerülete a fájdalmatlan ingerek (izomfeszülés, nyomásérzés) fájdalomingerként való percepciójával perifériás, majd az ingerek tartós fennállása esetén centrális szenzitizációt vált ki. Mindezt klinikailag az érintett terület hyperalgesiája, allodynája, a pericranialis izomzat fokozódó nyomásérzékenysége jelzi. A supraspinalis gátlás csökkenése és a facilitáció növekedése a fej fő fájdalomérző agyidegmagva, a nucleus caudalis nervi trigemini és a folytatásában elhelyezkedő cervicalis gerincvelői hátsó szarv fokozott transzmisszióját (fájdalomérzét), illetve a pericranialis izmok fokozott feszülését eredményezheti, öngerjesztő kört hozva létre. A szenzitizációnak fontos szerepe lehet az epizodikus tenziós fejfájás krónikussá váltában<sup>17</sup>. A gyakoribb és erősebb fájdalmak miatt nagyobb mennyiségen szedett fájdalomcsillapítók szintén ebbe az irányban hatnak, fájdalomcsillapítók túlzott használatához társuló fejfájás kialakulását vonhatják maguk után<sup>18</sup>.

## **A tenziós fejfájás kezelése**

A tenziós fejfájás kezelésének két pillére a roham-, illetve a megelőző kezelés. Rohamkezelésre elsősorban erősebb, zavaró mértékű fejfájás esetén van szükség. Gyakori vagy minden napos tenziós fejfájás esetén kiemelt a megelőző kezelés fontossága. A betegek mind a roham-, mind a megelőző kezelésre előszeretettel alkalmaznak nem gyógyszeres módszereket, bár ezek jelentős részét nem támasztja alá kellő minőségű tudományos bizonyíték<sup>5</sup>.

## **Rohamkezelés**

Szemben a migrénnel, a tenziós fejfájás – enyhébb volta, és a kísérő tünetek hiánya miatt – nem feltétlenül igényel gyógyszeres kezelést. Enyhe fájdalom esetén séta, nem megerőltető sport, lokális maszázs, illetve ágynyugalom is segítheti a fejfájás megszűnését. Erősebb fájdalom esetén, illetve ha a betegnek tenziós és migrénes fejfájásai is vannak, indokolt a rohamkezelés.

A tenziós fejfájás gyógyszeres rohamkezelésében a paracetamol, illetve az egyszerű és kombinált NSAID-készítmények hatékonysága bizonyított. A paracetamol egyszeri ajánlott dózisa 1000 mg, az NSAID-készítmények közül (kedvező mellékhatásprofilja miatt) elsőként ajánlható ibuprofen 200–800 mg. Az acetilsalicilát és a metamizol 500–1000 mg egyszeri adagban ajánlott. A diclofenacot 25–50 mg, a naproxent 275–550 mg adagban ajánlják<sup>19</sup>.

A tenziós fejfájásban szenevédő betegek többsége saját maga választ fájdalomcsillapítót, a vény nélkül kapható készítmények köréből. Míg migrénesek körében bizonyított, hogy a minél korábbi rohamkezelés nagyobb eséllyel okoz javulást, tenziós fejfájás esetén nem bizonyított, hogy a korai fájdalomcsillapító bevétel hatékonyabb lenne<sup>20</sup>. Amennyiben a betegnek migrénes és tenziós fejfájás rohamai egyaránt vannak, a rohamkezelés megválasztása a fejfájás erősségtől és típusától függ: egyértelműen migrénnek tartatott fejfájásra az arra hatékony szereket célszerű adni, míg egyértelműen tenziós, de kezelést igénylő fejfájásra elsősorban egyszerű vagy kombinált analgetikumokat. Bizonyított, hogy az analgetikumok hatását növeli, ha koffeinnel kombinálják őket<sup>21</sup>, ugyanakkor ilyen esetben nagyobb az esély a fájdalomcsillapítók túlzott használatához társuló fejfájás kialakulására is<sup>22</sup>. Bár nagyobb fájdalomcsillapító adagtól elvileg jobb hatás várható, a kezelést érdemes az egyénhez szabni, mert a betegek jó részében elelegendő kisebb gyógyszeradag is. Általanosságban elmondható hogy minél gyakrabban vesz be a beteg fájdalomcsillapítót, annál inkább várható, hogy annak hatékonysága csökken. Klinikai megfigyelések szerint krónikus tenziós fejfájásban, ami gyakran szövődik depresszióval vagy szorongással, az egyszerű analgetikumok hatékonysága kisebb. Kémiai szerkezetüktől függetlenül a jelenleg használatos analgetikumok gyakori használata úgynevezett fájdalomcsillapítók túlzott használathoz társuló fejfájás (FTTF) kialakulását idézheti elő. A krónikus tenziós típusú fejfájás az FTTF rizikótényezőjének tekinthető<sup>23</sup>.

A gyógyszerválasztásnál a fentieken túlmenően a beteg esetleges egyéb kórállapotait (reflux, illetve fekélybetegség; máj- vagy vesebetegség), gyógyszerallergiáit, illetve a korábban adott fájdalomcsil-

lapítókkal kapcsolatos tapasztalatait is figyelembe kell venni. A centrálisan és perifériásan ható izomrelaxánsok a rohamkezelésben nem hatékonyak.

A hazai és nemzetközi ajánlások alapján a tenziós fejfájás rohamkezelési lehetőségeit a **3. táblázat** foglalja össze.

#### MEGELŐZŐ KEZELÉS

A tenziós fejfájás megelőző kezelésének elsődleges célja a fejfájás gyakoriságának, erősségenek, és időtartamának csökkentése, a korlátozottság csökkenése, és az életminőség javítása, ugyanakkor a megelőző kezelés javíthatja a rohamkezelések hatékonyiságát is.

Tenziós fejfájás esetén megelőző kezelésre gyakori epizodikus, illetve krónikus tenziós fejfájás esetén van szükség. Az egyes ajánlások eltérnek abban, hogy milyen gyakori fejfájás esetén javasolják a megelőző kezelés beállítását: havonta legalább 10 fejfájás esetén ez mindenkorán indokolt, de ennél ritkább fejfájás esetén is, ha a fejfájás zavaró mértékű, és nem reagál jól a fájdalomcsillapítókra. Mindenképpen indokolt a profilaxis akkor is, ha a betegnek a tenziós mellett migrénes fejfájása is van, vagy egyéb komorbid állapota, például hangulatzavara – ilyenkor célszerű mindenkorán kórállapotra hatékony kezelést választani<sup>19</sup>. Míg más fejfájásokban, például migrénben a kezelés hatékonyiságát a fejfájós napok számának csökkenése alapján mérik, tenziós fejfájás esetén egy másik mutató, a fejfájás időtartamának és intenzitásának szorzata (görbe alatti terület) is használható<sup>24</sup>.

A tenziós fejfájás profilaxisában gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségeket különítünk el; mindenkorán van létfogosultsága és a legjobb eredmény ezek kombinált alkalmazásától várható.

#### GYÓGYSZERES KEZELÉS

A tenziós fejfájás megelőző kezelésére vizsgált gyógyszerek közül csak kevés hatékonyiságát ig-

zolták vissza megfelelő minőségű vizsgálatok<sup>19</sup>. A legtöbb bizonyíték a triciklikus antidepresszánsok hatékonyiságáról áll rendelkezésre, további bizonyítottan hatékony antidepresszánsok a mirtazapin és a venlafaxin. Ezzel szemben az egyéb antidepresszánsok, így például az SSRI-készítmények nem bizonyultak hatékonynak. Az antiepileptikumok közül a topiramát és a gabapentin, az izomrelaxánsok közül pedig a tizanidin hatékonyiságára vannak adatok.

A triciklikus antidepresszánsok hatékonyiságát egy 2017-ben publikált metaanalízis támásztja alá, amiben nyolc, placebokontrollált vizsgálat adatait elemeztek<sup>25</sup>. Ennek eredményei szerint nyolc héttel a kezelés megkezdése után a triciklikus antidepressánst kapó betegek szignifikánsan ritkábban észleltek fejfájást a placebohoz képest. A képet árnyalja, hogy a kezelés előtti átlagosan havi 21 fejfájós napot tapasztaló betegek közül a kezelést követően a verumcsoportban átlagosan havonta 4,8 fejfájós nappal észlelték kevesebbet, mint a placebo-csoportban, tehát a hatás szerénynek volt mondható. A metaanalízis a tetraciklikus antidepresszánsokat nem találta hatékonyabbnak tenziós fejfájás kezelésében a placebónál.

Az egyes triciklikusok közül a legtöbb bizonyíték az amitriptylin hatékonyiságára van: *Bendtsen* és munkatársai placebokontrollált vizsgálatban írták le a fejfájás erősségenek és időtartamának szorzata-ként megadott fejfájásindex szignifikáns csökkenését okozó, pozitív hatását<sup>26</sup>, míg *Holroyd* és munkacsoporthoz amitriptylin, stresszkezelés, és a két kezelési mód kombinációját vizsgálva számoltak be az amitriptylin hasonlóan szignifikáns hatásáról<sup>27</sup>. A jelenleg érvényes európai és hazai irányelvek szerint az amitriptylin az elsőként választandó szer gyakori epizodikus illetve krónikus tenziós fejfájás megelőző kezelésére<sup>14, 19</sup>. Az amitriptylin hatásmechanizmusa nem tisztázott. Kísérletes eredmények arra utalnak, hogy – más triciklikusokhoz hasonlóan – az amitriptylin hatását nem kizárolag a szerotoninrendszeren keresztül valósítja meg; több vizsgálat támásztja alá, hogy a nociceptív trigeminalis neuro-

**3. táblázat.** A tenziós fejfájás rohamkezelésére javasolt készítmények<sup>14, 19</sup>

Hatóanyag	Hatókony egyszeri adag (per os)	Maximális napi adag	Evidencia szintje
Acetilszalicilát	500–1000 mg	4000 mg	A
Naproxen	275–1000 mg	1500 mg	A
Diclofenac	12,5–100 mg	200 mg	A
Paracetamol	1000 mg	4000 mg	A
Metamizol	1000 mg	4000 mg	A
Ibuprofen	200–800 mg	1200 mg	A
Ketoprofen	25–50 mg	300 mg	A

nokban található nátriumcsatornák (Nav1.9 és Nav1.8) blokkolásán és így az aktivációs és inaktivációs kinetika befolyásolásán keresztül is hatást gyakorol a fájdalmérzékelésre<sup>28</sup>. Egy másik vizsgálat szerint az amitriptylin és más triciklikusok ezen nátriumcsatornákat már terápiás plazmakoncentráció mellett is gátolják, míg az SSRI-készítmények (amelyek sem a tenziós, sem a migrénes fejfájás profilaxisára nem bizonyultak hatékonynak) csak ennél jóval nagyobb koncentrációban<sup>29</sup>. Emellett az amitriptylin igazoltan csökkenti a pericranialis izmok nyomásérzékenységét (antinociceptív hatás), amivel gátolhatja a centrális szennitizációt<sup>30</sup>. A betegeknek fontos tudniuk, hogy az amitriptylin olyan esetben is alkalmas a tenziós fejfájás megelőzésére, amikor nem áll fenn hangulatzavar és kisebb adagban is, mint ami az antidepresszáns hatás eléréséhez szükséges<sup>26</sup>.

Az amitriptylin és a többi triciklikus antidepresszáns adagolását mellékhatalásai korlátozzatják. A mellékhatalások csökkenthetők, ha alacsony kezdő adag után fokozatosan emeljük a dózist. Az amitriptylint például véve, ami Magyarországon 25 és 50 mg-os kiszerelésben érhető el, célszerűnek tűnik kezdetben akár csak egy negyedtabletta azaz 6,25 mg adása, álmosságot okozó mellékhatalása miatt este (mivel az amitriptylin féléléteje hosszú, a napi egyszeri adagolás elegendő). Amennyiben ezt az adagot a beteg jól tolerálja úgy emelni célszerű 12,5 mg-os, majd 25 mg-os adagra. Mivel a betegek jelentős része már 25 mg mellett is javulást észlel, a klinikai gyakorlatban ennek szedését javasoljuk a hatás megítélezéséig, ami a nemzetközi gyakorlat szerint minimum két, de lehetőleg három hónapos kezelés után célszerű. Elégtelen hatás esetén az adag fokozatosan emelhető 50–75 mg-ig; ennél nagyobb adagokat a betegek többsége a szedáció, illetve egyéb mellékhatalások miatt nem tolerál. Az amitriptylin szedatív mellékhatalását kihasználhatjuk olyan betegek esetén, akiknek Alvászavara is van. Lényeges információ, hogy a triciklikusok és más megelőző kezelések hatását is csökkentheti a gyakori fájdalomcsillapító-szedés, ezért törekedni kell arra, hogy betegeink csak a tevékenységet nagymértékben zavaró vagy gátló fejfájás esetén vegyenek be fájdalomcsillapítót. Amennyiben a választott kezeléssel sikerül a fejfájást ritkítani, és nem alakul ki az alkalmazást korlátozó mellékhatalás, úgy a terápiát érdemes 3–6 hónapig fenntartani és ezt követően lassan, fokozatosan megvonni a profilaktikus készítményt.

Fejfájás-profilaktikus adagjukban a triciklikus antidepresszánsok jól tolerálható készítmények. Ebben az adagban a leggyakoribb mellékhatalás a szájszárazság, az álmosság (ami egyidejű alvászavar

esetén előnyös lehet), ritkábban súlygyarapodás, székrekedés, illetve vizeletretenció is előfordulhat<sup>31</sup>. Glaucoma, illetve prostata-hypertrophy esetén ellenjavalltak, alkalmazásuk körültekintést igényel vesebetegség, veseelégtelenség, cardiovascularis megbetegedés és kamrai ingerületvezetési zavar esetén. Ez utóbbira tekintettel 40 éves kor felett, illetve cardiovascularis rizikófaktorok esetén EKG készítése javasolt a kezelés bevezetése előtt<sup>32</sup>.

Az egyéb antidepresszánsok közül kisebb randomizált kontrollált vizsgálatok alapján a mirtazapin és a venlafaxin alkalmas a tenziós fejfájás megelőzésére. Egy kis betegszámú vizsgálatban ami amitriptylinre nem reagáló tenziós fejfájásbetegeket vizsgált, a mirtazapin hatékonyabbnak bizonyult a placebo-nál; mellékhatásokkal szédülés, álmosság és súlygyarapodás fordult elő<sup>33</sup>. Egy másik vizsgálatban a venlafaxin szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a fejfájás gyakoriságát, mint a placebo, de az egyéb végpontok szempontjából nem volt hatékonyabb<sup>34</sup>. Egy retrospektív vizsgálat szerint a venlafaxin krónikus tenziós fejfájás esetén jelentős javulást okozott: a fejfájós napok száma havi 24-ről 15-re csökkent (p < 0,0001)<sup>34</sup>.

Egy Cochrane-tanulmány keretében Banzi és munkatársai krónikus tenziós típusú fejfájást tapasztaló betegek körében az SSRI-k illetve az SNRI-k fejfájás-megelőző hatását vizsgálták<sup>36</sup>. A tanulmány végső konklúziója az volt, hogy a krónikus tenziós típusú fejfájás megelőzésében ezen készítmények nem hatékonyabbak, mint a placebo.

Az antiepileptikumok közül a gabapentin és a topiramát hatékonysságára vannak adataink. A gabapentinre vonatkozó adatok egy olyan randomizált vizsgálatból származnak, ami krónikus minden nap fejfájásban szervedő betegeket vizsgált, közülük 25 tisztán tenziós fejfájás és 58 kevert (migrén és tenziós) fejfájás miatt kapott gabapentin<sup>37</sup>. Ebben a vizsgálatban a gabapentint kapók szignifikánsan több fejfájásmentes napot észleltek, mint a placebo csoport, ugyanakkor a vizsgálat módszer-tana miatt ez csak gyenge bizonyítéknak tekinthető. A topiramát hatékonysságát egy nyílt vizsgálat támasztja alá, amelyben a betegek 25–100 mg topiramátot kaptak; három havi kezelést követően a betegek a fejfájás szignifikáns ritkulásáról számoltak be<sup>38</sup>.

Bár a tenziós fejfájásbetegek nagy része izomfeszülést is panaszol, az eddig kipróbált izomrelaxánsok közül csak a tizanidin hatékonysságára vannak pozitív adataik. Egy kontrollált vizsgálatban krónikus tenziós fejfájásbetegek körében a tizanidin hatékonyabb volt a placebo-nál<sup>39</sup>, de egy későbbi, nagyobb elemszámú vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség<sup>40</sup>.

**4. táblázat.** A tenziós fejfájás megelőző kezelésére javasolt készítmények<sup>14, 19</sup>

	Javasolt adag	Leggyakoribb mellékhatás	Evidenciaszint
Antidepresszánsok			
Amitriptylin	25–75 mg/nap	Szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szívritmuszavar, szexuális diszfunkció. Glaucomában és prostatá-hyperplasiában ellenjavallt.	A
Mirtazapin	30 mg/nap		B
Venlafaxin	150 mg/nap		B
Mianserin	30–60 mg/nap	Aluszékonyság	B
Clomipramin	25–75 mg/nap	Szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szexuális diszfunkció	B
Gabapentin	25–75 mg/nap	Aluszékonyság	B
Topiramát	25–100 mg/nap	Koncentráció-, és memóriaavar, fogás	B

Egy további lehetséges kezelésmód a tenziós fejfájsbetegek körében a trigger pontokon történő lokális beavatkozás. Egy kis randomizált vizsgálat szerint a trigger pontok Lidokainnal végzett infiltrálása csökkentheti a fejfájós napok számát és így a fájdalomcsillapító szedés gyakoriságát is<sup>41</sup>. Ugyanakkor a krónikus migrénben bizonyítottan hatékony onabotulinumtoxin hatékonyságát tenziós fejfájás esetén egy 2012-es metaanalízis nem igazolta: a verumcsoportban havonta 1,43 nappal észlelte kevesebb fejfájást, mint a placebo csoportban<sup>42</sup> (**4. táblázat**).

#### NEM GYÓGYSZERES KEZELÉSEK

A nem gyógyszeres kezelési módok közül kiemelten fontos a betegek megnyugtatása, a fejfájásuk okairól és kezeléséről rendelkezésre álló információk hiteles közlése<sup>19</sup>. Ez azért is lényeges, mert különösen a gyakori, illetve a minden napos tenziós fejfájást tapasztaló betegek nagy része súlyos betegségtől, elsősorban agydaganattól tart, és adott esetben ezek megfelelő vizsgálatokkal történt kizárása után sem tudja – kellő magyarázat híján – megérteni a fájdalom okát, ami fokozza a szorongást<sup>43</sup>. Érdemes elmagyarázni, hogy a pericranialis izmok tartós feszülése, fájdalma az agyi fájdalomérő központok működését megváltoztatva oda vezet, hogy egyébként fájdalmatlan ingerek is fájdalomérzetet keltenek, ami az izomfájdalom fokozódásához vezet, és hosszabb távon növeli a szorongás és a depresszió esélyét<sup>44</sup>. A betegek figyelmét fel kell hívni a provokáló tényezők kerülésére: a stressz, a rendszertelen alvás, a rendszertelen étkezés, a mozgáshiány, és a nagy mennyiségen bevitt koffein egyaránt gyakoribb fejfájáshoz vezethet<sup>45</sup>. A komorbid állapotok (migrén, depresszió, szorongás) felismerése és kezelése szükséges. A gyakori fájda-

lomcsillapító-használat szintén hozzájárul a krónikus tenziós fejfájás fenntartásához, ezért ennek elkerülése, a fájdalomcsillapítók megvonása szintén a kezelés lényeges eleme<sup>19</sup>.

A nem gyógyszeres kezelések közül a rendelkezésre álló adatok alapján valószínűleg hatékonyak egyes pszichológiai intervenciók (relaxáció, EMG-biofeedback, kognitív viselkedésterápia), illetve egyes mozgásterápiák (nyaki-vállői torna, illetve tartásjavítás). Az akupunktúra hatékonysága is valószínűsíthető. Kérdéses hatékonyságú a triggerpontokon történő kezelés (masszázs, akupresszúra, illetve blokádok alkalmazása), és nincs meggyőző adat a harapásemelők pozitív hatásáról sem. A helyi kezelések közül a hideg és meleg borogatás vagy pakolás, az ultrahangkezelés és a spinalis manipuláció hatékonysága valószínűleg nem bizonyítható, ahogy a n. occipitalis major infiltrációjának hatása sem<sup>19</sup>.

A bizonyítottan hatékony pszichológiai intervenciók közül az EMG-biofeedback célja, hogy közvetlen visszajelzést adva segítse az izmok tudatos ellazítását; a módszer hazai hozzáférhetősége korlátozott. Az egyéb relaxációs technikák célja, hogy megtanítsák a beteget a nap során jelentkező feszültség felismerésére és oldására. A kognitív viselkedésterápia arra tanítja a beteget, hogy felismerje azokat a gondolatokat és hiedelmeket, amelyek számára stresszt jelentenek, és fejfájását fokozzák<sup>43</sup>. A relaxációs és kognitív terápiák hatékonyságát több vizsgálat támasztja alá. Összességükben a pszichológiai intervenciák egy metaanalízis szerint a fejfájást 37,5–50%-kal mérsékelik<sup>46</sup>. A kognitív viselkedésterápia és a triciklikus szerek együttes alkalmazása nagyobb javulást eredményez, mint a két kezelés külön-külön<sup>27</sup>.

Az egyéb nem gyógyszeres kezelési módok közül a legtöbb adat az akupunktúra hatékonyságáról áll rendelkezésre. Egy metaanalízis igazolta, hogy

az akupunktúra alkalmazása szignifikánsan csökkenti a fejfájós napok számát tenziós fejfájásbetegek körében, ugyanakkor nem volt különbség a valódi akupunktúrás pontokon történő illetve a kontrollként használt álkupunktúrás pontokon történő kezelés eredménye között<sup>47</sup>.

Bár különböző fizikoterápiás módszereket régóta alkalmaznak tenziós fejfájásban, nagyon kevés megfelelő minőségű randomizált kontrollált vizsgálat készült eddig. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan fizikoterápiás módszer, ami egyértelműen hatékony lenne a tenziós fejfájás kezelésére<sup>14,19</sup>, bár kisebb vizsgálatok alátámasztották, hogy ezen módszerek egy része, különösen az óvatosan végzett nyaki manipuláció a betegek egy csoportjában hatékony lehet<sup>49</sup>. Fejfájásszakértők elsősorban az aktív

(a beteg által végezhető) lazító jellegű gyakorlatok elsajátítását javasolják, mert a rendszeresen külső segítséggel végzett beavatkozások (például maszsázs) a beteget egy bizonyos értelemben dependenssé tehetik.

Összefoglalva elmondható, hogy a tenziós típusú fejfájás igen elterjedt; gyakori vagy elhúzódó rohamokkal járó formái jelentős társadalmi és gazdasági kihatással bírnak, és nagymértékben rontják a betegek életminőségét. A betegek nagyobb része nem fordul orvoshoz, és az orvost felkeresők jelenős részénél sem születik pontos kórisme. A diagnosztikus kritériumok és a kezelési lehetőségek jobb ismerete segítséget nyújthat abban, hogy ez az egyébként jól kezelhető kórkép minél kevesebb szenvedést okozzon.

## IRODALOM

1. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. Lancet Neurol 2008;7:354-61.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70062-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70062-0)
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-96.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
3. Dióssy M, Balogh E, Magyar M, Gyüre T, Csépány É, Bozsik Gy, et al. Az életminőség vizsgálata a cluster fejfájás aktív időszakában. Ideggyogy Sz (közlésre elfogadva: 2018 szept.)
4. Manhalter N, Bozsik Gy, Palásti Á, Csépány É, Ertsey C. The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. Cephalalgia 2012;32(9):668-82.  
<https://doi.org/10.1177/0333102412447702>
5. Jensen R. Tension-Type Headache - The Normal and Most Prevalent Headache. Headache 2018;58(2):339-45.  
<https://doi.org/10.1111/head.13067>
6. Csépány É, Tóth M, Gyüre T, Magyar M, Bozsik G, Bereczki D, et al. The validation of the Hungarian version of the ID-migraine questionnaire. J Headache Pain 2018; 12;19(1):106.  
<https://doi.org/10.1186/s10194-018-0938-z>
7. Ertsey C, Áfra J, Bozsik G, Jelencsik I. Fejfájás gyakorisága magyar neurológusok körében. Cephalgia Hungarica 2001;5(8):7.
8. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: The most common, but also the most neglected, headache disorder. Curr Opin Neurol. 2006;19:305-9.  
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000227043.00824.a9>
9. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey Eur J Epidemiol 2005;20:243-9.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-004-6519-2>
10. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainé JM, Lampl C, et al. The impact of headache in Europe: Principal results of the Eurolight project. J Headache Pain 2014;15:31.  
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>
11. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence. Lancet Neurol 2006;5(3):268-74.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70376-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70376-3)
12. Straube A, Heinen F, Ebinger F, von Kries R. Headache in school children: prevalence and risk factors. Dtsch Arztbl Int 2013;110(48):811-8.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.
14. Áfra J, Párdutz Á, Szok D, Tajti J. Az elsődleges fejfájások klasszifikációja. Diagnosztikus és terápiás ajánlások. A Magyar Fejfájás Társaság munkaanyaga (2013).
15. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Janig W, Jensen R, Kruit M, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition) Eur J Neurol 2011;18(3):373-81.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03212.x>
16. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. Curr Pain Headache Rep 2003;7(6):460-5.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-003-0062-9>
17. Bezo D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. Headache 2011;51(2):262-71.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01768.x>
18. Magyar M, Hajnal B, Gyüre T, Ertsey C. Fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás. Orvosi Hetilap 2015; 156(30):1195-202.  
<https://doi.org/10.1556/650.2015.30209>
19. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010;17(11):1318-25.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
20. Lampl C, Voelker M, Steiner TJ. Aspirin is first-line treatment for migraine and episodic tension-type headache regardless of headache intensity. Headache 2012; 52:48-56.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01974.x>
21. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 12. Art. No.: CD009281.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009281.pub3>

22. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:301-7.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-009-0048-3>
23. Granella F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug abuse in chronic headache: a clinico-epidemiologic study. *Cephalgia* 1987;7(1):15-9.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1987.0701015.x>
24. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, Diener HC, Holroyd K, Lampl C, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalgia* 2010;30(1):1-16.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>
25. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay C. Tricyclic and Tetracyclic Antidepressants for the Prevention of Frequent Episodic or Chronic Tension-Type Headache in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2017;32(12):1351-8.  
<https://doi.org/10.1007/s11606-017-4121-z>
26. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(3):285-90.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.61.3.285>
27. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2208-15.  
<https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2208>
28. Liang J, Liu X, Pan M, Dai W, Dong Z, Wang X, et al. Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigeminovascular nociceptive effect of amitriptyline. *Neuromolecular Med* 2014;16(2):308-21.  
<https://doi.org/10.1007/s12017-013-8282-6>
29. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain* 2007;8(4):315-24.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.10.001>
30. Bendtsen L, Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. *Cephalgia* 2000;20(6):603-10.  
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00087.x>
31. Redillas C, Solomon S. Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 2000;40(2):83-102.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00014.x>
32. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent* 2013;8:169-76.
33. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004;62:1706-11.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000127282.90920.8C>
34. Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalgia* 2007;27:315-24.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01300.x>
35. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting. *Headache*. 2000;40(7):572-80.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00089.x>
36. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5: CD011681. doi: 10.1002/14651858.CD011681.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011681>
37. Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:1753-9.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000100121.58594.11>
38. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. *Cephalgia* 2006;26:1203-8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01193.x>
39. Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study. *Headache* 1992;32:509-13.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210509.x>
40. Murros K, Kataja M, Hedman C, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. *Headache* 2000;40:633-7.  
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.040008633.x>
41. Karada Ö, Güll HL, Inan LE. Lidocaine injection of pericranial myofascial trigger points in the treatment of frequent episodic tension-type headache. *J Headache Pain* 2013;14:44.  
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-44>
42. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Onabotulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.505>
43. Bendtsen L. Drug and nondrug treatment in tension-type headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(3):155-61.  
<https://doi.org/10.1177/1756285609102328>
44. Buchgreitz L, Lyngberg A, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache. A population-based follow-up study. *Pain* 2007;137:623-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.023>
45. Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and in non-migraineurs: a population based study. *Pain* 1996;67:501-6.  
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03164-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03164-8)
46. Penzien DB, Rains JC, Lipchik GL, Creer TL. Behavioral interventions for tension-type headache: overview of current therapies and recommendation for a self-management model for chronic headache. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:489-99.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-004-0072-2>
47. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD007587.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007587.pub2>
48. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, May A. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalgia* 2016;36:474-92.  
<https://doi.org/10.1177/0333102415597889>



# A PALLIATÍV JELLEGŰ NEURÁLTERÁPIA HATÁSA IDÜLT FÁJDALMAK CSÖKKENTÉSÉBEN

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

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

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

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

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



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0023>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE EFFECT OF PALLIATIVE NEURAL THERAPY ON THE IMPROVEMENT OF CHRONIC PAIN

Molnár I, MD; Hegyi G, MD, PhD; Kovács Z, MD;  
Kapócs G, MD, PhD; Szőke H, MD

Idegggyogy Sz 2019;72(1-2):23-31.

**Célkitűzés** – Annak felmérése, hogy heterogén betegcsoportban a fájdalomterápia milyen szinten képes befolyásolni az idült fájdalmakat, ez milyen hatással van a betegek életminőségére, és az elérő változások milyen összefüggésben állnak az életkorral és az alapbetegségekkel. A felmérés annak népegészségügyi vonzata miatt is aktuális.

**A vizsgálat módszere** – Általános fájdalomambulancián végzett prospektív, nem randomizált, valós helyzetű, intervencionális, klinikai kohortvizsgálat, ami hat hónapon át zajlott. A fájdalom intenzitásának változását vizuális analóg skála (VAS) és az életminőségi változásokat rövidített formájú, egészszéggel összefüggő életminőséget felmérő kérdőír (SF-36 HRQoL) alkalmazásával követtük. Mindkét módszer validált és nemzetközileg elfogadott. A kérdőívek kitöltését minden beteg saját kezűleg végezte – így önértékeléssel közöltek információt állapotukról. minden beteg kezelés utáni eredményeit hasonlítottuk össze a kezelés előttiakkal. A különbségek alapján megállapított életminőségi változásokat a magyarországi egészséges populáció reprezentatív normáihoz viszonyítottuk.

**A vizsgálat alanyai** – A felmérésben a betegek önkéntesen, saját elhatározásuk alapján vettek részt. A krónikus fájdalmakat kiváltó kórfolyamat, a betegek kora, neme nem korlátozta a vizsgálatba történő bevonászt.

**Eredmények** – 231 beteg adatait értékeltek. Az alkalmazott fájdalomterápiás kezelések után a fájdalom intenzitásának csökkenése VAS alapján  $p = 0,002$  szinten igazolódott szignifikánsnak. Az SF-36 HRQoL segítségével mért életminőségi változások férfiaknál  $p = 0,003$ ,

**Objective** – To assess the extent to which pain therapy can improve chronic pain in a heterogeneous group of patients, its impact on their quality of life and the correlation of the changes with their age and the underlying disease. The investigation has its actuality by its impact on public health.

**Methods** – a prospective, non-randomized, interventional, clinical cohort study was conducted under real-life conditions in a general pain clinic, which lasted for 6 months. Changes in pain intensity (VAS) and related quality of life changes (SF-36 HRQoL) were measured using validated internationally accepted questionnaires. The questionnaires were filled out by all patients on their own, so they provided information of self-esteem on their own. All patient post-treatment results were compared to pre-treatment results. The general quality of life changes found in our patients were compared to the representative norms of healthy population in Hungary.

**Subjects** – patients participated voluntarily at their own decision in the survey. The underlying disease of chronic pain, age and gender of the patients did not limit the inclusion into the study.

**Results** – Data of 231 patients were evaluated. After pain therapy, the decrease in intensity of pain was confirmed by VAS at  $p=0.002$ . This was linked to a quality of life change that has been shown to be  $p=0.003$  for men, with  $p=0.002$  in women with SF-36 HRQoL. Based on the correlation coefficients, the changes in quality of life improved regardless of the age of the patients and the nature of the underlying conditions causing the pain.

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

Érkezett: 2018. szeptember 18. Elfogadva: 2018. november 26.

nőbetegeinknél  $p = 0,002$  szignifikanciaszintű javulást igazoltak. A korrelációs együtthatók alapján az életminőségi változások a betegek életkorától és a fájdalmakat kiváltó alapbetegségek jellegétől függetlenül jöttek létre.

**Következtetések** – Annak ellenére, hogy a fájdalomcsillapítás alapjában tüneti terápia, eredményeink arra engednek következtetni, hogy függetlenül a kezelt személyek életkorától, az alap- és kísérőbetegségek gyógyíthatóságától, a fájdalom csökkentése javít a betegek életminőségén.

**Kulcsszavak:** életminőség, krónikus fájdalom, fájdalomambulancia

Az utóbbi évtizedek egészségügyi szemléletváltózásainak egyik legnagyobb, WHO által is elfogadott felismerése, hogy az egészségügyi ellátás minőségének, hatékonyúságának megállapítása a beteg szempontjából is szükséges<sup>1, 2</sup>.

Ennek megfelelően a hagyományosan alkalmazott „kemény” végpontok (mortalitás, morbiditás) mellett egyre nagyobb szerepet kap a beteg szubjektív megítélése saját állapotáról és életminőségéről. Elsősorban a krónikus betegségekre jellemző, hogy a különböző „objektív”, mérhető paraméterek és végpontok változásai kevésbé vannak összhangban a beteg funkcionális, lelki, szociális állapotával – összesítve az egészségérzetével<sup>3–6</sup>.

Az elmúlt évtizedekben világszerte számos általános, betegségspecifikus vagy moduláris (a kettő ötvözése) kérdőívet fejlesztettek ki abból a célból, hogy önértékelés formájában a megkérdezettek általános életminőségükről (QoL) képesek legyenek nyilatkozni<sup>7, 8</sup>.

Az általános életminőség fogalmától megkülönböztetik az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) kifejezést, amit összefoglalónkban mi is alkalmazunk<sup>9</sup>.

Az egészségi állapot meghatározásában az önértékelő HRQoL-kérdőívek alkalmazása elterjedt és elfogadotttá vált. Elősegítik az egészségügyi ellátás hatékonyásának értékelését, a terápia optimalizálását, különböző betegségek kihatásainak összehasonlítását, továbbá egészségügyi statisztikák, költséghatékonyiségi és egészség-gazdaságtani elemzések elvégzését<sup>10, 11</sup>.

HRQoL-kérdőívek alkalmazásával elvégzett betegségspecifikus felmérések eredményei szerint a fájdalom az életminőséget legalább annyira rontja, mint az arthritis, a diabetes, a lumboischialgia, a depresszió vagy a pangásos szívelégtelenség<sup>12–14</sup>. Továbbá a fájdalom biokémiai, neuroanatómiai, elektrofisiológiai, genetikai és lélektani komponen-

**Conclusions** – Although analgesia is basically a symptomatic therapy, our findings suggest that the reduction of pain improves the quality of life of patients independently from their, and the curability of the underlying and accompanying diseases.

**Keywords:** quality of life, chronic pain, pain clinic

## RÖVIDÍTÉSEK

ED: epidurális kezelés

HRQoL: egészséggel kapcsolatos életminőség

LEAD: alsó végtagi artériás keringési zavar

NCPB: percutan plexus coeliacus neurolyticus blokád

pKLS: percutan kémiai lumbalis sympathectomia

QoL: életminőség

SF: rövid forma

VAS: vizuális analóg skála

WHO: Egészségügyi Világszervezet

seinek tanulmányozásai során igazolódtak kóros neurohumorális szervkárosító kihatásai<sup>15</sup>. Mindenek hangsúlyozzák a fájdalomterápia fontosságát. A fájdalmak csökkentése nem csak a szenvedő fél szervezetére és személyére van előnyös kihatással, de érinti a társadalom egészségügyi, gazdasági és szociális szféráit is a munkaképességre és szociális juttatásokra, az orvoslátogatottság gyakoriságára, a támogatott gyógyszerek és egészségügyi ellátás igénylésére, a beteg családjának anyagi helyzetére gyakorolt kihatásai által<sup>16–19</sup>.

A modern fájdalomterápia ötvözi a tudomány legújabb vívmányait és az évezredes tapasztalattal rendelkező természetes gyógymódokat, a hagyományos kínai orvoslást, a neurálterápiát is, ami az integratív medicina része<sup>20, 21</sup>. Ebben a formában komplex fájdalomterápiás betegellátás Magyarországon 1980-tól ismert. Azóta hazánkban különböző fájdalomambulanciákon igyekeznek segíteni a rászorulókon. Ezek szervezési és működési feltételeit első alkalommal 1993-ban foglalták össze a magyarországi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás, Neurológiai és Onkológiai Szakmai Kollégiumok, külföldi szakkollégiumok tapasztalatainak felhasználásával<sup>22</sup>. Az útmutató osztályozása sze-

rint tanulmányunk helyszíne „inkomplett sok szakágú fájdalomközpont” kategóriájú. Fájdalomterápiás szakrendelésünk általános jellegű, mivel a betegellátásban nincs terápia-, nem-, kor- vagy betegségspecifikusság. Különböző körereditű fájdalmak miatt akkor kerülnek hozzánk a betegek, ha más szakrendeléseken panaszaikat nem tudták megfelelően csökkenteni.

Tanulmányunk céljai:

– felmérni, hogy az általunk végzett fájdalomterápiától a fájdalmak intenzitása miként változik és ez milyen életminőségi kihatásokat eredményez;

– a felméréshez olyan nemzetközileg validált kérdőíveket használni, amiket megbízhatónak és pontosnak minősítettek, de a fájdalomtól szenvedő beteg számára könnyen érthető, egyszerű, nem megterhelő;

– követni a változások korrelációját a betegek életkorával és a fájdalmakat kiváltó alapbetegségekkel.

– eredményeink összevetése hasonló kérdéseket tárgyaló nemzetközi szakirodalmi adatokkal és a hazai egészséges populáció reprezentatív normáival.

Vizsgálatunkat részletekbe hajlóan kiterjesztettük a fájdalmakat kiváltó betegségekre és az alkalmazott kezelési módszerekre is. Ezen eredmények részletes ismertetése jelenlegi összefoglalónk terjedelmén kívül esik.

Tanulmányunk egyedi és hiánypótló, mert az eddig publikált HRQoL-tanulmányok életkor, körfolyamat, terápia, nemzetiség vagy nem hovatartozás szerinti specifikációval rendelkeznek<sup>23-26</sup> és eddig nem közöltek eredményeket olyan hazai vagy nemzetközi vizsgálatról, amely – tanulmányunkhoz hasonló részletezzéggel és pontossággal – teljesen heterogén betegcsoportban, általános típusú fájdalomambulancián végzett fájdalomterápia életminőségi hatásait elemezte volna.

## Anyag és módszer

Fájdalomambulanciánkon végzett prospektív tanulmányunkat intézetünk Kutatásetikai Bizottságának engedélye (iktatási szám: 244/2016) és a betegek írásos hozzájárulása mellett végeztük. A vizsgálat helyszíne: Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórháza, Fájdalomambulancia, Gyula.

Vizsgálatunkban minden általunk ellátott beteg, függetlenül demográfiai és kórtörténeti adataitól, saját elhatározása alapján, önkéntesen vehetett részt. A betegek a vizsgálat részleteiről és a tervezett fájdalomterápiás ellátásról kellő felvilágosítást

kaptak. Továbbá mindenki számára garantáltuk személyes adataik anonim feldolgozását.

Besorolási kritérium volt a tiszta tudat, a kompenzált cardiopulmonális állapot, rendezett só-víz háztartás, vérálvadászavar hiánya, vérhígítók szedésének átmeneti felfüggesztése.

Kizárási kritériumot képezett a beteg olvasási és írási képességének hiánya, mivel az önértékeléses kérdőíveket csak önállóan, saját kezűleg lehetett kitölteniük.

Az ismert és kezelt alap- és társbetegségeket, a beállított gyógyszeres terápiát az elemzésekben figyelembe vettük, ám ezek nem befolyásolták a tanulmány kivitelezését.

Az első felmérésre az anamnézis és a fizikális státusz felvételét követően került sor, amikor minden beteg kitöltötte a VAS, majd az SF-36 kérdőíveket. A második felmérést mindegyik betegnél, azonos sorrendben, a fájdalomterápiás kezelések után 35 ( $\pm 2$ ) nappal végeztük el. Figyeltünk arra, hogy a kérdőívek kitöltése során a betegeket ne befolyásoljuk és számukra elegendő időt biztosítunk. minden betegnél a kezelés utáni VAS- és SF-36-értékeket hasonlítottuk össze a kezelés előttiakkel. A két felmérés közötti értékelések hitelesen jeleztek, hogy adott beteg miként értékeli saját fájdalmainak és ehhez köthetően életminőségének a változásait. Az eltérésekből következtetni lehet a fájdalomterápia hatékonyságára is.

A pontos és hiteles adatfeldolgozás érdekében csak azon SF-36 HRQoL kérdőívek adatait dolgoztuk fel, amelyekben a logikai algoritmus szerint összeállított, helyenként ismétlődő kérdésekre a betegek válasza egybehangzó volt. Az ellentmondásos válaszok statisztikai hibákhoz, pontatlanságokhoz vezettek volna.

A vizsgálati időszak hat hónap volt. Az ez idő alatt ellátottak közül összesen 236 beteg tudott részt venni a vizsgálati tervnek megfelelő két felmérésen.

A fájdalmak intenzitásának meghatározásánál és az életminőségi változások követésénél figyelembe kellett vennünk, hogy betegeink igen erős és tartós fájdalmak miatt kerültek ellátásra, ami meghatározza a türeműket és koncentrálóképességüket. Ezért bonyolult vagy nagyon időigényes, számukra megterhelő felméri módszerek alkalmazása pontatlanságot vagy együttműködésük hiányát váltotta volna ki. Ennek figyelembevételével, saját elhatározásunk alapján, a felmérésekhez olyan kérdőíveket választottunk, melyek tanulmányunk céljainak megfelelők, betegeink számára könnyen érhetőek és kitöltésük nem bonyolult, de nemzetközileg validáltak és több, nagy betegszámmal folytatott nemzetközi tanulmányban pontosnak és megbízhatónak minősítettek.

## 1. táblázat. Az SF-36 mérési modellje

Dimenzió neve	Rövidítés	Kérdések száma	Pont (minimum/maximum)	Tartomány	Ábrázolás (%)
1. Fizikai működés	FM	3a+3b+3c+3d+3e+ 3f+3g+3h+3i+3j	10/30	20	0–100
2. Fizikai szerep	FS	4a+4b+4c+4d	4/8	4	0–100
3. Testi fájdalom	TF	7+8	2/12	10	0–100
4. Általános egészség	ÁE	1+11a+11b+11c+11d	5/25	20	0–100
5. Vitalitás	VT	9a+9e+9g+9i	4/24	20	0–100
6. Szociális működés	SM	6+10	2/10	8	0–100
7. Értelmi szerep	ÉS	5a+5b+5c	3/6	3	0–100
8. Mentális egészség	ME	9b+9c+9d+9f+9h	5/30	25	0–100

### VIZUÁLIS ANALÓG SKÁLA (VAS)

A fájdalom erősségenek meghatározása szubjektív folyamat. Azonban a VAS bármelyik korosztály számára érthető és képes valós képet mutatni a beteg fájdalmáról. A kezelés utáni számértékek összehasonlítása a kezelés előttiékkel hitelesen tükrözi a fájdalomterápia hatékonyságát. Nagyszámú tanulmány állapította meg a VAS pontosságát és validitását<sup>27–29</sup>. Ezek tapasztalatai alapján az alábbi csoportosításban alkalmaztuk ezt az egyszerű és könnyen kezelhető, hiteles kérdőívet:

VAS = 0 – nincs fájdalom;

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

VAS = 4–6 – mérsékelt fájdalom: nagyban zavarja a minden napi életet;

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

### SHORT FORM-36 KÉRDŐÍV

Ez az egyik legismertebb, általános életminőséget és egészségi állapotot meghatározó kérdőív. John E. Ware és munkatársai 1986–1992-ben a Medical Outcomes Study<sup>30</sup> során több mint 140 kérdés felhasználásával, a bostoni Medical Outcomes Trust

(MOT) szervezete által készítették el<sup>31, 32</sup>. Az International Quality of Life Assessment Projectben több mint 50 országban validálták<sup>33, 34</sup> – többek között Magyarországon is. A hazai viszonyokhoz adaptált és honosított SF-36 kérdőív alkalmazásával, az Egészségügyi Minisztérium keretein belül 1997–1999 között 3907 fő bevonásával meghatározták a magyarországi egészséges populáció normálértékét<sup>35</sup>. Összehasonlítás céljából a továbbiakban ehhez viszonyítjuk saját eredményeinket. Tanulmányunkhoz azért alkalmaztuk az SF-36 kérdőívet, mert:

- a betegek számára nem bonyolult, időseknél is alkalmazható;

- jól jelzi a funkcionális állapotot, a testi és szellemi jóllétéket;

- egészségeseknél és betegeknél egyaránt használható, alkalmas a csoportok közötti állapot különbségének mérésére;

- alkalmazható a változások követésére, azonos egyénnél ismételhető és ezáltal elősegíti az alkalmazott terápia eredményességének megítélezését;

- általános, tehát nem betegség-, terápia-, vagy korspecifikus;

- megbízhatónak tartják, mivel nagy pontossággal és hibamentesen méri a változásokat, külső és belső validitása igazolt<sup>36, 37</sup>.

## 2. táblázat. A vizsgált betegek demográfiai adatai

Nem/fő	Átlagéletkor (minimum/ maximum) év	Standard deviáció	ISZB	PAD	HT	DM	cHL	Elhízás	Doh.	Depr.
Férfi/100	57 (45–87)	13,2	57	85	93	52	94	19	66	9
Nő/131	41 (32–90)	15,0	49	66	79	44	84	26	59	17
Összesen/ 231	65 (35–90)	14,3	106	151	172	96	178	45	125	26

ISZB: ischaemiás szívbetegség; PAD: peripheral artery disease; HT: hypertonia; DM: diabetes mellitus; cHL: kombinált hyperlipidaemia; elhízás-BMI  $\geq$  30–39,9  $\text{ttkg}/\text{m}^2$ ; Doh.: dohányzás (naponta > 10 szál cigarette), Depr.: rekurrens depresszió

**3. táblázat.** Fájdalmat kiváltó kórfolyamatok és fájdalomterápiás ellátásuk

Kórfolyamat	alsó végtagi obliteratív verőérbetegség, ischaemiás fájdalommal	discushernia, radicularis fájdalommal	hasnyálmirigyrák, viscerális és neuralgiás fájdalommal	felső végtagi Raynaud-szindróma, ischaemiás fájdalommal
Betegek száma	124	79	16	12
Kezelési módszer	percutan kémiai lumbalis sympathetomia	epidurális kezelés	percutan ganglion coeliacum neurolysis	ganglion stellatum blokád

Ezek ismeretében eredményeinket más QoL-értekkel kérdőívvel nem hasonlítottuk össze.

Az SF-36 kérdőív 36 kérdést tartalmaz, melyek nyolc kérdéscsoportot (dimenziót) képeznek. Négy kérdéscsoport vonatkozik a fizikai, és négy a mentális egészségre. A mérési modellt a **1. táblázat** ismerteti.

#### STATISZTIKAI MÓDSZER

Nagyszámú beteganyagunk szerteágazó, terjedelmes adatainak statisztikai feldolgozását lépésről lépésre, részletesen ismertetni ebben az összefoglalóban nem áll módunkban. Emellett tanulmányunknak nem célja a statisztikai analízis módszertanának részletes ismertetése. Azonban az alkalmazott statisztikai elemzési módszereket az olvasó számára megközelíthető módon közöljük.

A statisztikai értékelés során a kezelés utáni értékeket a kezelés előtti értékekkel hasonlítottuk össze. minden mérésünk az egyén szintjén volt értékelve.

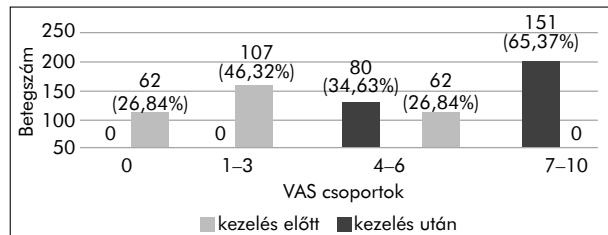
Betegeink demográfiai adatait az „Excel és beépített függvényei” programcsomag alkalmazásával, a kérdőívek általános adatait a SYSTAT 10 programcsomagban és az SF-36 kézikönyvben leírtak szerinti adatrögzítő és elemző szoftverrel és korrelációszámítási módszerrel végeztük.

A fájdalmak intenzitását jelző VAS-értékek változásainak feldolgozásához  $\chi^2$ -próbát alkalmaztunk.

**4. táblázat.** A kezelt 231 beteg SF-36-értékeinek változásait a statisztikai próba domének szerint tükrözi

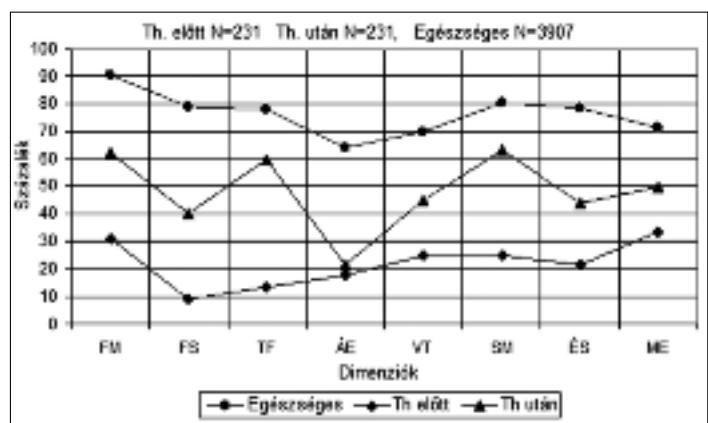
Dimenziók	Kezelés előtti átlagérték (1)	Kezelés utáni átlagérték (2)	Átlagos különbség	A különbség szórása	Szignifikancia p-értéke
FM	31,147	62,078	-30,931	20,958	0,000
FS	8,983	40,152	-31,169	39,732	0,000
TF	13,385	59,784	-46,398	15,605	0,000
ÁE	17,896	21,351	-3,455	5,905	0,001
VT	24,957	44,740	-19,784	13,592	0,001
SM	24,684	63,355	-38,671	21,366	0,000
ÉS	21,472	43,814	-22,342	35,663	0,000
ME	33,351	49,628	-16,277	14,308	0,001

Rövidítések az 1. táblázatban.



**1. ábra.** VAS-értékek változása

Az SF-36 kérdőív doménjeiben bekövetkezett változások mértékét Wilcoxon-teszt és párosított T-próba alkalmazásával határoztuk meg.

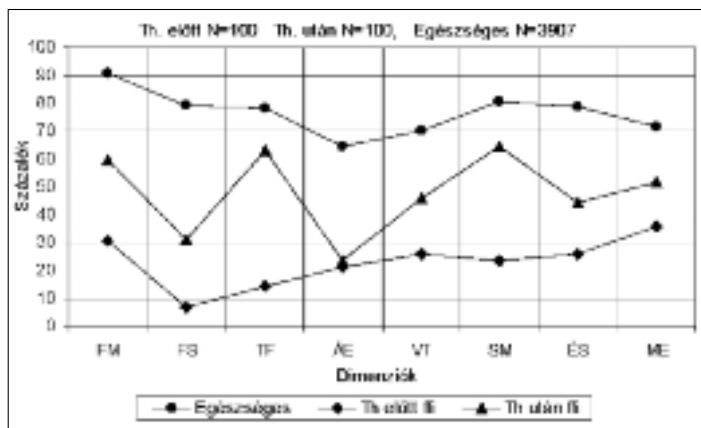


**2. ábra.** A vizsgálatban részt vevő 231 beteg SF-36-értékeinek változásai ( $p = 0,002$ ) az országos, egészséges populációhoz viszonyítva

**5. táblázat.** A kezelt 100 férfi beteg SF-36-értékeinek változásai doménénenként

Dimenziók	Kezelés előtti átlagérték (1)	Kezelés utáni átlagérték (2)	Átlagos különbség	A különbség szórása	Szignifikancia p-értéke
FM	30,600	59,550	-28,950	23,466	0,000
FS	6,750	31,000	-24,250	37,005	0,000
TF	14,350	62,800	-48,450	17,180	0,000
ÁE	21,080	23,560	-2,480	4,694	0,000
VT	25,900	45,500	-19,600	13,497	0,000
SM	23,380	64,250	-40,870	18,070	0,000
ÉS	25,640	44,280	-18,640	32,257	0,000
ME	35,520	51,440	-15,920	15,539	0,000

Rövidítések az 1. táblázatban.



**3. ábra.** A vizsgálatban részt vevő 100 férfi beteg SF-36-értékeitnek változásai ( $p = 0,003$ ) az országos, egészséges populációon végzett felmérés reprezentatív normájához viszonyítva

A betegek életkora (év) és az SF-36 kérdőív minden egyes dimenziójában tapasztalt változás közötti összefüggéseket lineáris korrelációs számítási módszerrel (Matrix of Bonferroni Probabilities) végeztük.

## Eredmények

### A BETEGEK KIINDULÁSI JELLEMZŐI

A felmérésben való részvétel lehetőségét senki nem utasította vissza. Az önértékelés útján végzett felmérés a betegeknek nem jelentett nehézséget, egészségi állapotukra nem volt negatív kihatással.

A megkérdezett 236 betegből három nő és két férfi a kontrollvizsgálat során az SF-36 kérdőívet nem megfelelően töltötte ki. Így 231 beteg adata és 462 kérdőíve került feldolgozásra. A 231 betegből 131 (56,71%) nő és 100 (43,29%) férfi volt. Betegeink átlagosan 62 évesek voltak, 30-tól 90 éves korig terjedő korhatárral. Betegeink demográfiai adatait a **2. táblázat** ismerteti.

## A KEZELÉSEK

Fájdalomterápiás ellátásra szoruló betegeinket, kórfolyamatuk és ellátásuk szerint, négy csoportba soroltuk. Ezeket a **3. táblázat** ismerteti. A betegségek és fájdalomterápiás kezelési módszerek részletesebb ismertetése jelen összefoglaló témáján kívül esik.

A kezelések előtt VAS = 7–10 csoportba 151 beteg, VAS = 4–6 csoportba 80 beteg sorolta magát. A kezelések után a VAS = 7–10 csoportba már senki nem tartozott és 62 beteg a fájdalmai erősséget VAS = 4–6 erősségűnek értékelte. Eredményeink alapján a fájdalom intenzitása a kezelések utáni időszakban mindegyik betegnél szignifikánsan csökkent ( $p = 0,002$ ) (**1. ábra**).

A kezelések utáni életminőségi változások az összes betegnél  $p < 0,002$  (**2. ábra**, **4. táblázat**), férfiaknál  $p < 0,003$  (**3. ábra**, **5. táblázat**), nőknél  $p < 0,002$  (**4. ábra**, **6. táblázat**) szignifikáns javulást igazoltak.

A VAS-értékek és az SF-36-értékek változásai és a betegek életkora (év) között semmilyen összefüggés nem volt kimutatható. Egyedül az SF-36 kérdőív Fizikai szerep (FS) dimenziójának az értékváltozásában igazolódott korfüggőség: a korrelációs együttható  $-0,273$ ,  $p < 0,001$  valószínűség mellett. A korrelációs számítást a **7. táblázat** ismerteti.

Mind a négy betegséges csoportban a vizsgálat időszakában mért VAS- és SF-36-értékváltozások erősen és párhuzamosan korrelálnak egymással, közöttük ellentmondás nem volt észlelhető.

## Megbeszélés

Számos nemzetközi, betegség- és terápiaspecifikus HRQoL-tanulmány igazolta, hogy a fájdalmak, függetlenül eredetüktől, hátrányosan befolyásolják a betegek életminőségét<sup>38, 39</sup> és a fájdalom csökkenése releváns életminőségi javulást eredményez még a

**6. táblázat.** A kezelt 131 nőbeteg SF-36-értékeinek változásai doménénként

Dimenziók	Kezelés előtti átlagérték (1)	Kezelés utáni átlagérték (2)	Átlagos különbség	A különbség szórása	Szignifikancia p-értéke
FM	31,565	64,008	-32,443	18,774	0,000
FS	10,687	47,137	-36,450	41,051	0,000
TF	12,649	57,481	-44,832	14,154	0,000
AE	15,466	19,664	-4,198	6,605	0,000
VT	24,237	44,160	-19,924	13,714	0,000
SM	25,679	62,672	-36,992	23,504	0,000
ES	18,290	43,458	-25,168	37,936	0,000
ME	31,695	48,244	-16,550	13,348	0,000

Rövidítések az 1. táblázatban.

szenvédést kiváltó alapbetegség előrehaladott stádiumában is<sup>40-43</sup>. Hazai környezetben, heterogén betegcsoporton folytatott tanulmányunk ennek ismertében zajlott. Az adatok gyűjtése és feldolgozása során meggyőződtünk arról, hogy a VAS és az SF-36 együttes alkalmazása céljaink eléréséhez megfelelő összeállítás, mivel mind a két kérdőív valid, hiteles és a betegek számára kitöltésük nehézséget nem okozott<sup>44-47</sup>.

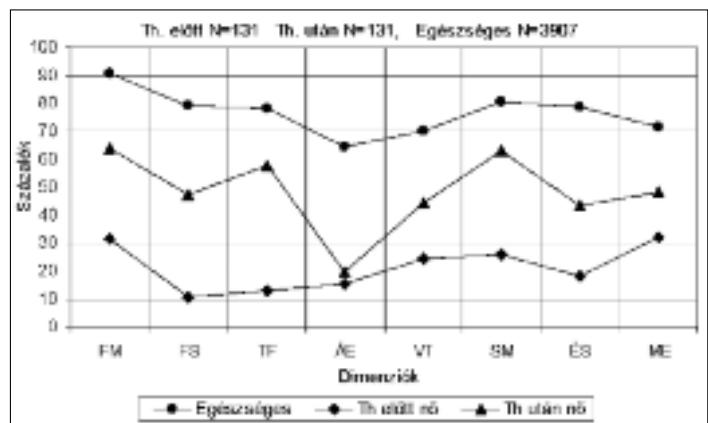
Mindegyik betegünknel, alapbetegségük előrehaladottsága miatt, a fájdalmak csökkentésére alkalmazott ellátás palliatív jellegű volt. Ennek ellenére eredményeink egyértelműen azt igazolták, hogy a fájdalom csökkenése – még ha rövid időre is – az életminőségi mutatók javulását eredményzte férfiaknál és nőknél azonos mértékben, függetlenül az életkoruktól és a fájdalmat kiváltó kórfolyamat jellegétől. Nem meglepő, hogy a betegcsoportban elért életminőségi javulás mértéke jelentősen elmarad az egészséges populáció mutatóitól.

Egyedül a Fizikai szerep (FS) dimenzióban igazolódott korfüggőség, ami szerint minél idősebb volt a beteg, annál kevésbé volt észlelhető javuló tendencia. Ezt a korosodó szervezetben zajló degeneratív folyamatokkal magyarázzuk.

**7. táblázat.** Az SF-36 egyes dimenzióinak változásai és a betegek életkora (év) közötti összefüggések lineáris korrelációs számítás (Matrix of Bonferroni Probabilities) alapján

Dimenziók átlaga	Korrelációs együtthatók
FM	-0,008
FS	-0,273
TF	0,084
AE	-0,119
VT	-0,029
SM	0,029
ES	-0,005
ME	-0,011

Rövidítések az 1. táblázatban.



**4. ábra.** A vizsgálatban részt vevő 131 nőbeteg SF-36-értékeinek változásai ( $p = 0,002$ ) az országos, egészséges populáción végzett felmérés reprezentatív normájához viszonyítva

Eredményeinket nemzetközi publikációkkal összehozni nem tudtuk, mert általános fájdalomambulancián, hasonló inhomogén betegcsoport bevonásával és hasonló stádiumban lévő alapbetegségek mellett nem készült ilyen formátumú felmérés.

Tisztában vagyunk azzal, hogy a kezelés befejezése után 35 nappal elvégzett ellenőrző állapotfelmérés eredményei alapján hosszú távú következtetéseket levonni nem lehetséges. Azonban úgy véljük, hogy a tartós és intenzív fájdalmat kiváltó idült kórfolyamatok gyakran recidíváló és progresszív jellegű lefolyása miatt a fájdalomterápiás ellátás hatékony-ságáról és annak rövid távú életminőségi kihatásairól úgy a klinikai, mint a statisztikai megközelítésből már ennyi idő után is reális képet kaptunk.

Tanulmányunk egyediségét a vizsgált inhomogén betegcsoport, az objektív és szubjektív mérésekkel történő állapotváltozás követése, az előrehaladott alapbetegség miatti palliatív jellegű fájdalomterápia sokoldalúsága, a felmérés jellege és helyszíne képezi.

A napi klinikai gyakorlatban, főleg a kórházi ellátás keretein belül, még kevésbé terjedt el a „patient related outcome” (PRO = „beteghez köthető

végpont”), amely a noninvazív és semi-invazív kezelések hatásosságának értékelését szolgálják.

Mindezek alapján tanulmányunk hiánypótló és gondolatébresztő. Eredményeink alapján kezdeményezhető olyan, hasonló HRQoL-vizsgálat, ami kevésbé előrehaladott állapotban lévő betegekre és hosszabb távú utánkövetésre terjed ki.

Elemzésünk nem közigazdasági megközelítésű, gazdaságilag mérhető és értékelhető jelenségeket, tényezőket nem tartalmaz. Azonban eredményeink egészségügyi, gazdaságltani és társadalomtudományi következtetésekre adnak lehetőséget.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Tanulmányunk adatainak megfelelő értelmezésében és feldolgozásában nagy segítségünkre volt dr. Fazekas Gábor PhD, az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet osztályvezető főorvosa; áldozatos munkáját ezúton is tisztelettel köszönjük. Köszönjük továbbá dr. Szolnoki Zoltán PhD tanár úr, a Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Gyulai Tagkórháza Neurologia-Stroke osztályának osztályvezető főorvosa tanulmányunk megírásához nyújtott segítségét.

## IRODALOM

1. World Health Organization. WHO QoL: Measuring quality of life. Geneva: WHO, 1997.3.
2. Kivits J, Erpelding ML, Guillemin F. Social determinants of health-related quality of life. Rev Epidemiol Sante Publique. 2013;Suppl 3:S189-94.  
<https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.06.001>
3. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with healthrelated quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273:59-65.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520250075037>
4. Osoba D. Translating the science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice. J Natl Cancer Inst Monogr 2007;37:5-11.  
<https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgm002>
5. Lopez Revuelta K, Garcia Lopez FJ, de Alvaro Moreno F, Alonso J. Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (CALVIDIA Study). Nephrol Dial Transplant 2004;19:2347-53.  
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfh392>
6. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993;118:622-9.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009>
7. Leidy NK, Revicki DA, Geneste B. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. Value Health 1999;2:113-27.  
<https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.1999.02210.x>
8. Lis CG, Gupta D, Grutsch JF. Patient satisfaction with quality of life as a predictor of survival in pancreatic cancer. Int J Gastrointest Cancer 2006;37:35-44.  
<https://doi.org/10.1385/IJGC:37:1:35>
9. Bunevicius A. Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes 2017;15(1):92.  
<https://doi.org/10.1186/s12955-017-0665-1>
10. Tan SM, Bin Abdul Razak HR, Singh Rikhray I. Early Functional, Radiological Outcomes and Satisfaction Rates of Total Ankle Arthroplasty in an Asian Population. Foot Ankle Spec 2018;1.  
<https://doi.org/10.1177/1938640017750252>
11. Breivik H, Collett B, Ventafridda V. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006;10:287-333.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
12. Shu J, Lo S, Phillips M, Sun F, Seldin DC, Berenbaum I, et al. Depression and anxiety in patients with AL amyloidosis as assessed by the SF-36 questionnaire: experience in 1226 patients. Amyloid 2016;23(3):188-93.  
<https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1208081>
13. Ambriz Murillo Y, Menor Almagro R, Campos-González ID, Cardiel MH. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico Reumatol Clin 2015;11(2):68-72.  
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.03.006>
14. Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, et al. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. Scand J Prim Health Care 2009;27(3):141-7.  
<https://doi.org/10.1080/02813430902808643>
15. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. Cureus 2017;6:9(10):e1754.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.1754>
16. de Heer EW, Have MT, van Marwijk HWJ, Dekker J, Graaf R, Beekman ATF, et al. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. Pain 2017;15.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001133>
17. Osoba D. Translating the Science of patient-reported outcomes assessment into clinical practice. J Natl Cancer Inst Monogr 2007. p. 5-11.  
<https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgm002>
18. Bartley EJ, Robinson ME, Staud R. Pain and fatigue variability patterns distinguish subgroups of fibromyalgia patients. J Pain 2017;15:S1526-5900(17)30814-3.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.014>
19. Li ZG, Tan JM. Comparative study on WHO Western Pacific Region and World Federation of Chinese Medicine Societies international standard terminologies on traditional medicine: Diseases in Internal Medicine (Part 8). Zhong Xi, Yi Jie, He Xue Bao 2012;10(12):1497-501.  
<https://doi.org/10.3736/jcim20121225>
20. Tsang VHM, Lo PHW. Perception and use of complementary and alternative medicine for low back pain. J Orthop Surg (Hong Kong) 2017;25(3):2309499017739480.  
<https://doi.org/10.1177/2309499017739480>
21. Saha FJ, Brining A, Barcelona C, Büsing A, Langhorst J, Dobos G, et al. Integrative medicine for chronic pain: A cohort study using a process-outcome design in the context of a department for internal and integrative medicine. Medicine (Baltimore) 2016;95(27):e4152.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004152>

22. Fájdalomklinikák szervezéséről és működéséről. Aneszteziológia és Intenzív Terápia 1993;23(Suppl.1):39-40.
23. Ma MYH, Ibrahim F, Kingsley GH, Cope A, Scott DL. Variable impacts of different remission states on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2017;23.
24. Romano-Zelekha O, Golan E, Ifrah A, Weinstein T, Shohat T. Differences in quality of life between Jewish and Arab patients on hemodialysis. Qual Life Res 2017;26(12): 3343-3352.  
<https://doi.org/10.1007/s11136-017-1661-y>
25. Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A, Alcocer-Castillejos N. Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis. Rheumatol Int 2017;15.  
<https://doi.org/10.1007/s00296-017-3904-1>
26. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain(NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S240-52.  
<https://doi.org/10.1002/acr.20543>
27. Hellera GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. Scandinavian Journal of Pain 2016;13:67-75.  
<https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012>
28. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychol Med 1988;18:1007-19.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291700009934>
29. Johnson C. Measuring pain. Visual analog scale versus numeric pain scale: what is the difference? J Chiropr Med 2005;4:43-4.  
[https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60112-8](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60112-8)
30. Tarlov AR, Ware JE. Medical Outcomes Study. 1986-1992. Boston, Chicago, Los Angeles.
31. Ware JE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) Medical Care 1992;30:473-83.  
<https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
32. Ware JE. On health status and quality of life assessment and the next generation of outcomes measurement. J Health Qual 1999;21:12-7.  
<https://doi.org/10.1111/j.1945-1474.1999.tb00984.x>
33. Ware JE. SF-36 Health Survey: Development and Use in Mental Health Research and the IQOLA Project 1994; 23:49-73.
34. Ware JE. SF-36 Health Survey update. 2003.
35. Czimbalmos Á, Varga Zs. Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. Népegészségügy 1999;80:4-19.
36. Rabbitts JA. Pain and Health-Related Quality of Life After Pediatric Inpatient Surgery. J Pain 2015;13:34-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.005>
37. Gautschi OP. Influence of age on pain intensity, functional impairment and health-related quality of life before and after surgery for lumbar degenerative disc disease. Clin Neurol Neurosurg 2016;150:33-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.08.024>
38. Macedo MC. Quality of life and pain multidimensional aspects in individual with HTLV-1. Brazil J Infect Dis 2016;20:494-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.05.010>
39. Hadianfar MJ. Effect of Acupuncture on Pain and Quality of Life in Patients with Lumbar Spinal Stenosis: A Cases Series Study. J Acupunct Meridian Stud 2016;9(4):178-82.  
<https://doi.org/10.1016/j.jams.2015.11.032>
40. Dodick DW, Silberstein S, Saper J. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. Headache 2007;47:1398-408.  
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00950.x>
41. Ris I. Does a combination of physical training, specific exercises and pain education improve health-related quality of life in patients with chronic neck pain? A randomised control trial with a 4-month follow up. Manual Ther 2016;26:132-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.math.2016.08.004>
42. Salim S, Yamin M, Alwi I, Setiati S. Validity and Reliability of the Indonesian Version of SF-36 Quality of Life Questionnaire on Patients with Permanent Pacemakers. Acta Med Indones 2017;49:10-6.
43. Yilmaz-Oner S, Oner C, Dogukan FM, et al. Health-related quality of life assessed by LupusQoL questionnaire and SF-36 in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2016;35:617-22.  
<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2930-1>
44. López-Pérez P, Miranda-Novales G, Segura-Méndez NH, Del Rivero-Hernández L, et al. Study of quality of life in adults with common variable immunodeficiency by using the Questionnaire SF-36. Rev Alerg Mex 2014;61:52-8.
45. Liu J, Qu B, Hu B, Jiang N, Wang D. The quality of life of men who have sex with men in China: reliability and validity testing of the SF-36 questionnaire. PLoS One 2013;19: e83362.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083362>
46. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. Anesth Analg 2007;105:205-21.  
<https://doi.org/10.1213/01.ane.0000268145.52345.55>
47. Molnár I, Szőke H, Hegyi G. Effects of neural therapy on quality of life in patients suffering from Raynaud syndrome. Eur J Integr Med 2018;18:59-65.  
<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2018.01.006>



# EVALUATION OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO IN ESSENTIAL TREMOR

## IS THERE SYSTEMIC INFLAMMATION IN ESSENTIAL TREMOR?

Ali Zeynal Abidin TAK<sup>1</sup>, Yıldızhan ŞENGÜL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adiyaman University, School of Medicine, Department of Neurology, Adiyaman, Turkey

<sup>2</sup>Bezmialem Vakif University Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Turkey



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0033>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

### A NEUTROPHIL-LYMPHOCYTA ÉS A THROMBOCYTA-LYMPHOCYTA ARÁNY ÉRTÉKELÉSE ESSZENCIÁLIS TREMORBAN

Abidin AZ, MD; Şengül Y, MD

Idegyogy Sz 2019;72(1-2):33-38.

**Introduction** – Although essential tremor (ET) is the most common cause of tremor, the pathology and underlying mechanisms have not fully understood yet. In addition to kinetic tremor, patients may present several types of tremor, gait ataxia, hearing deficits and eye movement abnormalities. Non-motor symptoms and signs have also added to definition of ET. There is significant evidence indicating the neurodegenerative nature of the disease. New studies indicate that inflammation may have a place in the etiology. The neutrophil-to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to lymphocyte ratio (PLR) have recently begun to be used as a marker of systemic inflammation. Our study aims at finding a clue for systemic inflammation in ET.

**Methods** – 67 patients with ET and 40 healthy controls were recruited for the study. The total white blood cells (WBC), absolute neutrophil count, lymphocyte count and platelet count were retrieved. The NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count and the PLR was calculated by dividing the platelet count by the lymphocyte count.

**Results** – Patient and control groups were similar in terms of age and gender. The mean age of patient group was  $25.29 \pm 8.24$  years and that of control group was  $26.77 \pm 6.73$  years. The NLRs were  $1.85 \pm 0.58$  in the patient group and  $1.96 \pm 0.53$  in the control group. For the patient group and the control group the PLRs were  $103.52 \pm 32.80$  and  $91.26 \pm 31.57$  respectively. There were no statistically significant differences between the participants for both NLR and PLR.

**Conclusion** – The pathophysiological mechanism for essential tremor (ET) remains unclear. However, there is an

**Bevezetés** – Habár az esszenciális tremor (ET) a tremor leggyakoribb oka, jelenleg nem teljesen ismert, hogy milyen körélettani folyamatok állnak a hátterében. A tünetek között a kinetikus tremor mellett számos egyéb típusú tremor, járási ataxia, hallászavar és szemmozgási rendellenesség is megjelenik. A nem motoros tünetek és jelek is bekerültek az ET definíciójába. Szignifikáns bizonyíték támasztja alá a körkép neurodegeneratív természetét. A legújabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az etiológiában a gyulladás is közreműködik. A közelmúltban a neutrophil-lymphocita arányt (NLR) és a thrombocytalymphocita arányt (PLR) a szisztemás gyulladás markereként kezdték alkalmazni. A tanulmány célja annak vizsgálata, hogy megjelenik-e a szisztemás gyulladás ET-ben.

**Módszerek** – A vizsgálatban 67 ET-beteg és 40 egészséges kontrollszemély vett részt. Mértük az összféhérvésejt- (WBC), az abszolút neutrophil-, a lymphocytai- és a thrombocytaszámot. Az NLR-t a neutrophil- és a lymphocytaszám hánnyadosaként, a PLR-t a thrombocytai- és a lymphocytaszám hánnyadosaként állapítottuk meg.

**Eredmények** – A beteg- és a kontrollcsoport megegyezett életkor és nem tekintetében. A betegek átlagos életkora  $25,29 \pm 8,24$  év, a kontrollok átlagos életkora  $26,77 \pm 6,73$  év volt. Az NLR a betegcsoportban  $1,85 \pm 0,58$ , a kontrollcsoportban  $1,96 \pm 0,53$  volt. A PLR a betegcsoportban  $103,52 \pm 32,80$ , a kontrollcsoportban  $91,26 \pm 31,57$  volt. Sem az NLR, sem a PLR nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.

**Következtetés** – Az esszenciális tremor patofiziológiai mechanizmusa továbbra is tisztázatlan. Mindazonáltal napjainkban egyre több kutatás foglalkozik a kérdéssel. Továbbra is elközelhető, hogy az ET neurodegeneratív

Correspondent: Yıldızhan ŞENGÜL, MD.

Bezmialem Vakif University Hospital, Department of Neurology, Bezmialem Vakif Üniversitesi Hastanesi,

Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi, 34093 Fatih/İstanbul.

E-mail: [ysengul@gmail.com](mailto:ysengul@gmail.com) Phone Number: +90 (0212) 523 22 88

Érkezett: 2018. április 20. Elfogadva: 2018. június 11.

increasing amount of research being conducted on the subject. Discussions about ET's definition as a neurodegenerative disease are ongoing. Although previous studies showed that neuroinflammation could be a part of etiology of disease, this study has failed to demonstrate systemic inflammation in ET.

**Keywords:** essential tremor, neutrophil-to lymphocyte ratio, platelet-to lymphocyte ratio, neurodegeneration, systemic inflammation

**E**ssential tremor (ET) is one of the most common neurological diseases, but its neuropathogenesis has not been understood yet<sup>1</sup>. Commonly held understanding suggests that it is a slowly progressing and monosymptomatic motor disease, but increasing number of recent studies have proved that it is in fact a more heterogenous entity than we thought<sup>1</sup>. The current research reveals that apart from motor features (such as several types of tremor, bradykinesia (mild), cerebellar dysfunction (abnormal eye blink reflex conditioning, deficits in paced finger tapping, dysfunction in hand-eye coordination and ocular movements, mirror movements, mild dysarthria, tandem gait ataxia, postural instability, olfactory, hearing deficits and eye movement abnormalities) the disease has some nonmotor features such as cognitive deficits, neuropsychiatric symptoms (anxiety, depression, specific personality traits), sleep disorders and decreased body mass index<sup>2-4</sup>. The wide spectrum of symptoms, the increased prevalence with age and its progressive nature suggest the neurodegenerative nature of the disease<sup>5</sup>. In the recent autopsy studies, an increasing number of structural changes have been observed in ET brains<sup>6</sup>. There are several studies on increased Lewy body (LB) inclusions (locus coeruleus and dorsal vagus nucleus), Purkinje cell (PC) degeneration, and cerebellar pathologies<sup>7</sup>. Discussions about ET's definition as a neurodegenerative disease are ongoing. Recently a study found that neuroinflammation can also be seen in ET brain<sup>8</sup>.

Systemic inflammation has been shown in many neurodegenerative processes, primarily in Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD). Furthermore, immune responses in neurodegeneration now have been well recognized. There is a growing body of work on the role of the immune response in neurodegenerative diseases<sup>9, 10</sup>. Preclinical trials with anti-inflammatory drugs are promising, but there is a long way to go.

The neutrophil- to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet- to lymphocyte ratio (PLR) have been identified as new potential indicators of systemic inflammation. Studies have shown a relationship

természetű körkép. Habár korábbi tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy az idegrendszeri gyulladás része lehet a betegség etiológiájának, a jelen vizsgálatnak nem sikerült kimutatnia, hogy szisztemás gyulladás állna fenn ET esetén.

**Kulcsszavak:** esszenciális tremor, neutrophil-lymphocita arány, thrombocyt-lymphocita arány, neurodegeneráció, szisztemás gyulladás

between systemic inflammation via NLR, PLR and coronary artery disease, diabetes mellitus, malignancies, chronic kidney disease, vestibular neuritis, psoriasis etc.<sup>11-16</sup>. Furthermore, increased NLR and PLR ratios have been found in many neurological diseases such as cerebrovascular diseases, AD, PD, restless leg syndrome, delirium, Gillian–Barre syndrome, myasthenia gravis and multiple sclerosis<sup>17-29</sup>.

In this study we aimed to investigate systemic inflammation in ET with NLR and PLR.

## Methods

The protocol was designed as prospective and cross sectional study. Participants of the study was consisted of 67 ET patients and 40 controls. ET was diagnosed as defined by the consensus criteria of the Washington Height Group- Inwood Genetic Study of ET<sup>18</sup>. We ruled out other possible causes of tremor using blood tests such as serum thyroid hormone, vitamin B12 levels, other biochemical blood tests (e.g., liver and kidney functions), and hemogram. Kayser–Fleischer ring for Wilson's disease was examined by an ophthalmologist. Medication use that could cause tremor (antipsychotic drugs, antiepileptics, antidepressants, cardiac medications such as antiarrhythmics etc.) was asked from the patients. The study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the "Declaration of Helsinki" and was approved by the Ethical Committee of the Adiyaman University Hospital. Informed consent was obtained from the participants after the nature of the procedures had been fully explained. In order to better understand the nature of the disease and to eliminate other causes of systemic inflammation we studied mostly young individuals. Patients were asked about their sociodemographic characteristics such as age, medical and family history, and duration of illness. Sociodemographic properties (age, gender) of both groups were analyzed. For both group exclusion criteria were having AD, PD, multiple sclerosis and other neurological diseases which could cause in-

**Table 1.** Demographic characteristics of the participants ( $n=107$ )

	Patients with ET	Control Group	p value
Gender	(n=67)	(n= 40)	0.94
Male	34	20	
Female	33	20	
Age (year)	25.29 ± 8.24	26.77 ± 6.73	0.34

creased NLR and PLR, having any kind of malignancies, kidney dysfunction, pulmonary disease, systemic hypertension, vasculitis, endocrine pathologies, uremia, amyloidosis, gastrectomy, pregnancy or lactation, chronic liver disease, steroid therapy, systemic inflammatory diseases, previous history of smoking, or hematological diseases.

Biochemical and hemogram scans from venous blood samples taken after 12 hours fasting were evaluated in patient and control groups. NLR was obtained by dividing the absolute number of neutrophils by the number of lymphocytes and PLR by dividing the absolute platelet count by the lymphocyte count.

#### STATISTICAL ANALYSIS

SPSS Statistics version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used to perform statistical analysis. Normality was assessed with Kolmogorov-Smirnov test. Mean differences were calculated with t-test for continuous variables and chi-square test was used to assess differences between non-continuous variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used when appropriate. A p-value < 0.05 indicated statistical significance.

## Results

Research group was composed of two groups: patient group of 67 people and control group of 40

people. The mean age of patients in study group was  $25.29 \pm 8.24$  years. The mean age of controls was  $26.77 \pm 6.73$  years. The patient group was consisted of 34 (50.7%) men and 33 (49.3%) women. In the control group, there were 20 (50%) men and 20 (50%) women. In the case group, the duration of disease of patients was  $6.65 \pm 5.84$  years. **Table 1** shows demographic features of research group.

There was no significant difference between patient and control group when NLR and PLR values were compared. All hemogram findings are shown in **Table 2**.

## Discussion

ET is one of the most common movement disorders which can also affect young individuals. The neuropathology of the disease is still unclear. For many years, ET had been known as a benign, monosymptomatic, pure motor system disorder. According to Critchley's observations, majority of patients manifested tremor especially in the hands. To the present time ET's definition has changed a lot<sup>5</sup>. Recent neuroimaging studies in ET have demonstrated several distinctive structural changes mostly in the cerebellum but also in many other brain regions<sup>30</sup>. Neuroanatomical studies have shown neuronal loss (Purkinje cell loss etc.)<sup>31</sup>. In the light of all these studies, we can think that ET is not a single disease but a family of diseases<sup>32</sup>. The complex nature of the disease, the progression over time, the presence of a range of motor and non-motor findings, and the increasing frequency with age indicate neurodegenerative processes<sup>33</sup>. Increased inflammatory response in fact inhibits the regeneration of neurons in the central nervous system, as well as works a protective mechanism for the body<sup>34</sup>. Chronic neuroinflammation causes progression of neurodegeneration in many neurological diseases such as AD, PD and MS<sup>19–22, 29</sup>. In our previous study using OCT, we

**Table 2.** Haematological parameters of the participants

	Patients with ET (n=67)	Controls (n= 40)	Normal Range	p value*
Haemoglobin (g/dL)	14.74 ± 2.71	15.10 ± 1.82	12.2–18.1	0.36
Haematocrit (%)	44.83 ± 5.58	44.61 ± 4.42	37.7–53.7	0.83
White blood cell (K/ $\mu$ L)	7.79 ± 1.64	8.58 ± 2.51	4.6–10.2	0.05
Neutrophil (K/ $\mu$ L)	4.45 ± 1.27	5.06 ± 1.75	2.0–6.9	0.04
Lymphocyte (K/ $\mu$ L)	2.48 ± 0.59	2.63 ± 0.76	0.6–3.4	0.25
Platelet (K/ $\mu$ L)	249.52 ± 54.13	240.13 ± 56.33	142–424	0.39
NLR	1.85 ± 0.58	1.97 ± 0.53	–	0.31
PLR	103.52 ± 32.80	97.56 ± 31.57	–	0.34
Vitamin B 12 (pg/mL)	219.89 ± 97.86	324.95 ± 455.50	191–663	0.07
TSH (mIU/L)	1.84 ± 1.49	1.64 ± 0.87	?	0.45

found some evidence of neuroinflammation; in this research we sought clues to systemic inflammation in ET patients<sup>8</sup>, but we did not find any difference between the values of the patient and of the control group.

There are many studies investigating systemic inflammation in neurodegenerative diseases. Although it had been known for a long time, the immune responses related to PD and other neurodegenerative disorders such as AD have been studied recently. Before these studies, immune responses in neurodegeneration, including PD, have often only been thought of as secondary and insignificant. Nowadays, a large body of literature supports the idea that reactive microglia potentially increases the risk of developing these disorders and possibly exacerbates neurodegenerative pathology<sup>34, 35</sup>.

Though the brain is immunologically defended from the peripheral immune system via the blood brain barrier, it has been evinced that peripheral CD4+ and CD8+ T-lymphocytes infiltrate the substantia nigra pars compacta (SNpc) of the patients with idiopathic PD (IPD) and the brains of the mice which have been damaged by MPTP. It has been showed that increased peripheral inflammation causes increased production of the cytokines, such as TNF-α, and these products activate the microglia in the brain that results dopaminergic neuronal loss in the SNpc. This association between intracerebral and systemic inflammation may be responsible for the neurodegeneration in PD<sup>36, 37</sup>. Akil and colleagues found higher mean NLR in PD patients relative to the control group. They also evaluated the serum level of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). CEA and hs- CRP mean values were also higher in PD

group than the controls<sup>38</sup>. However, there was not statistically significant difference between the NLR levels of IPD patients and the controls in study of Ucar and colleagues<sup>39</sup>.

Restless leg syndrome (RLS) also can be accompanied with PD or ET. Varim and colleagues investigated the relationship between NLR ratio and RLS. They found higher mean NLR in RLS patients<sup>27</sup>.

There is also evidence of inflammation in platelets. However, the predicting value of PNL in inflammation has been shown<sup>40-43</sup>. In our study we found a high rate of PNL in the patient group, but it was not statistically significant.

## Conclusion

It seems that there is more to be done to illuminate the role of systemic inflammation in neurological disorders especially in neurodegenerative diseases. Our study is the first to investigate the relationship between ET and NLR, PLR. We did not find any differences in NLR, PLR between the ET and normal control individuals. More evidence is needed for the role of peripheral inflammation in the progression of disease. Studies with larger patient groups are needed.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank H S S for his valuable contribution.

## FINANCIAL DISCLOSURE/ CONFLICT OF INTEREST

There was no funding source in this study.  
The authors declare that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:666-78. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0347>
2. Bermejo-Pareja F. Essential tremor-a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? Nat Rev Neurol 2011;7:273-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.44>
3. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. Tremor Other Hyperkinet Mov 2012;2, pii:02-74-541-1
4. Sengül Y, Sengül HS, Yucekaya SK, Yucel S, Bakım B, Pazarci NK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. Acta Neurol Belg 2015;115(3):281-7. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0396-6>
5. Louis ED. The evolving definition of essential tremor: What are we dealing with? Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jan;46(Suppl 1):S87-S91. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.004>
6. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain 2007;130:3297-307. <https://doi.org/10.1093/brain/awm266>
7. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. Lancet Neurol 2010;9:613-22. doi:10.1016/S1474-4422(10)70090-8
8. Tak AZA, Sengül Y, Karadağ AS. Evaluation of thickness of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, and choroidal thickness in essential tremor: can eyes be a clue for neurodegeneration? Acta Neurol Belg 2017;26. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0852-1>

9. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol* 2007;7(2):161-7. Epub 2007 Jan 15. Review. <https://doi.org/10.1038/nri2015>
10. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 2004;18(5):407-13. Review. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.01.004>
11. Kaya H, Ertas F, İslamoğlu Y, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:50-4. <https://doi.org/10.1177/1076029612452116>
12. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:433-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.039>
13. Lou M, Luo P, Tang R, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord* 2015;15:9. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0002-9>
14. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0516-3>
15. Yamanaka T, Matsumoto S, Terumukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215-20. <https://doi.org/10.1159/000127412>
16. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2017;26(4):97-100. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2017.28>
17. Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2012;62(7):2154-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.028>
18. Song IU, Chung SW, Kim JS, Lee KS. Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2011;32(1):31-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0335-0>
19. King E, Thomas A. Systemic Inflammation in Lewy Body Diseases: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017;31(4):346-56. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000211>
20. Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, Rainey-Smith S, Ellis KA, Rowe CC, et al; AIBL Research Group. An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation.. *J Neuroimmunol* 2014;15;273(1-2):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.05.005>
21. Shad KF, Aghazadeh Y, Ahmad S, Kress B. Synapse. Peripheral markers of Alzheimer's disease: surveillance of white blood cells. 2013;67(8):541-3. <https://doi.org/10.1002/syn.21651>
22. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoglu C, Etgül S, Halil M, et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;34(2):69-74. Epub 2012 Aug 23. <https://doi.org/10.1159/000341583>
23. Yang DH, Qian MZ, Wei MM, Li J, Yu MM, Lu XM, et al. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and activity of myasthenia gravis. *Oncotarget* 2017;16;8(44):76099-107. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18546>
24. Ye Z, Ai X, Fang F, Hu X, Farmand A, You C. The use of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for clinical outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20120>
25. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, Xu J. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(45):e8624. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008624>
26. Egberts A, Mattace-Raso FU. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in delirium: a pilot study. *Clin Interv Aging* 2017;14;12:1115-21. <https://doi.org/10.2147/CIA.S137182>
27. Varim C, Acar BA, Uyanik MS, Acar T, Alagoz N, Nalbant A, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a new marker of systemic inflammation, and restless legs syndrome.. *Singapore Med J* 2016;57(9):514-6. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016154>
28. Ozdemir HH. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(9):718-22. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160132>
29. Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;18:213-7. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.10.009>
30. Cerasa A, Quattrone A. Linking essential tremor to the cerebellum-neuroimaging evidence. *Cerebellum* 2016;15(3):263-75. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0739-8>
31. Benito-León J. Essential tremor: A Neurodegenerative Disease? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:252. Published online 2014 Jul 22. doi: 10.7916/D8765CG0
32. Louis ED. Essential tremors a family of neurodegenerative disorders? *Mscarch Neurol* 2009;66 (no. 10)
33. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': Is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2014;42:81-9. <https://doi.org/10.1159/000356351>
34. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep* 2016;13:3391-6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4948>
35. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CE-H. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. *J Neuropathol Immunol* 2011;15;238(1-2):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.07.002>
36. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:207-9. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70064-5](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70064-5)
37. Chen H, Zhang SM, Hern an MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:1059-64. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1059>
38. Akil E, Bulut A, Kaplan İ, Özdemir HH, Arslan D, Aluçlu MU. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2015;36:423-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1976-1>
39. Ataç Uçar C, Gökcé Çokal B, Ünal Artık HA, İnan LE, Yolda TK. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in Parkinson's disease subtypes. *Neurol Sci* 2017;38:287-93. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2758-8>

40. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost* 2015;114(3):449-58.
41. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22: 913-22.  
<https://doi.org/10.1089/10799900260286623>
42. Chen K, Zhan MX, Hu BS, Li Y, He X, Fu SR, Xin YJ, Lu LG. Combination of the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio as a useful predictor for recurrence following radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2018;15(1):315-23.  
<https://doi.org/10.3892/ol.2017.7291>
43. Zhao QT, Zhang XP, Zhang H, Duan GC. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in esophageal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;20;8(67):112085-93.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22557>



# ADDITIONAL VALUE OF TAU PROTEIN MEASUREMENT IN THE DIAGNOSIS OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

Edina Katalin CSEH<sup>1</sup>, Gábor VERES<sup>1, 2</sup>, Krisztina DANICS<sup>3, 4</sup>, Levente SZALÁRDY<sup>1</sup>, Nikolett NÁNÁSI<sup>1</sup>, Péter KLIVÉNYI<sup>1</sup>, László VÉCSEI<sup>1, 2</sup>, Dénes ZÁDORI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>MTA-SZTE Neuroscience Research Group, Szeged

<sup>3</sup>Prion Disease and Neuropathology Reference Center, Semmelweis University, Budapest

<sup>4</sup>Department of Forensic and Insurance Medicine, Semmelweis University, Budapest



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0039>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A TAU FEHÉRJE MEGHATÁROZÁS KIEGÉSZÍTŐ SZEREPE A CREUTZFELDT-JAKOB-BETEGSÉG DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Cseh EK, MSc; Veres G, PharmD, PhD; Danics K, MD; Szalárdy L, MD, PhD; Nánási N, MSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Zádori D, MD, PhD

**Idegggyogy Sz 2019;72(1–2):39–47.**

Since the definite diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) can currently only be provided by autopsy, there is a special need for fine diagnostic tools in live patients to achieve accurate diagnosis as early as possible. The aim of this study was to perform a preliminary retrospective analysis on the utility of the measurement of total Tau (tTau) and some other biomarkers from the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with rapidly progressive dementia in the diagnostic work up of CJD.

Beside the assessment of relevant clinical data and the findings of electroencephalography and brain magnetic resonance imaging, the presence of 14-3-3 protein and the levels of tTau were determined by Western blot technique and enzyme-linked immunosorbent assay from the CSF of 19 patients diagnosed with rapidly progressive dementia between the period of 2004–2017 at the Department of Neurology, University of Szeged.

This preliminary study provided 100% sensitivity for 14-3-3, and interestingly, only 40% specificity to support the clinical diagnosis of CJD. Regarding tTau, the sensitivity values were calculated to be 100% or 83%, whereas the specificity values were 71% or 86%, depending on the applied cut-off levels.

The poor specificity of 14-3-3 is not in line with literature data and may be the result of the small number of patients in the cohort with non-prion disease, predominantly consisting of disorders with considerable tissue damage, whereas tTau presented good sensitivity and

Mivel jelenleg csak a patológiai vizsgálat nyújt biztos diagnózist a Creutzfeldt–Jakob–betegség (CJB) vonatkozásában, különösen nagy szükség van olyan tesztekre, melyek még elő állapotban megfelelő diagnózist szolgáltathnak, lehetőleg a betegség kezdeti stádiumában. A jelen tanulmány célja egy előzetes retrospektív analízis végzése volt a gyorsan progrediáló dementiával diagnosztizált betegek liquor totál τ (tTau) és néhány egyéb biomarkerszintjének a CJB diagnosztikájában való használhatóságáról.

A releváns klinikai adatok, valamint az elektroenzefalogrammás és agyi mágneses rezonanciás vizsgálati eredmények feldolgozása mellett a 14-3-3 fehérje kimutatása, továbbá a tTau-szint meghatározása Western blot, illetve enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatokkal történt n = 19, a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján 2004–2017 között gyorsan progrediáló dementiával diagnosztizált beteg liquorából.

A jelen előzetes tanulmány a CJB klinikai diagnózisának megerősítése vonatkozásában 100%-os szennitivitást, ugyanakkor meglepő módon, csak 40%-os specifitást mutatott a 14-3-3 fehérjére. A tTau esetén a szennitivitás 100%-nak, illetve 83%-nak, míg a specifitás 71%-nak, illetve 86%-nak adódott a használt referenciaértéktől függően.

A 14-3-3 fehérje jelen tanulmányban kapott alacsony specifitása nem reprezentálja a szakirodalomban közölt adatokat, aminek hátterében a nem prion betegségek között a jelentős szövetkárosodással járó körképek nagyarányú előfordulása állhat, míg a tTau egyaránt jó szennitivitást és specifitást mutatott. Valószínűleg a fenti

Correspondent: Dénes ZÁDORI MD, PhD, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.  
Phone: +36 62 545351, fax: +36 62 545597, e-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2018. április 12. Elfogadva: 2018. június 6.

specificity values. The combined application of these and novel chemical biomarkers may increase both sensitivity and specificity to a desired level.

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob disease, cerebrospinal fluid, biomarkers, 14-3-3 protein,  $\tau$  proteins,  $\beta$ -amyloid

Human transmissible spongiform encephalopathies, which include Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS), fatal familial insomnia (FFI), and kuru are rare neurodegenerative disorders, out of which CJD is by far the most common (1-2/1.000.000 person/year)<sup>1</sup>. Beside classic prion diseases, the prion-like propagation of the pathological process was raised in other neurodegenerative conditions, such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease as well<sup>2</sup>. CJD is characterized by a rapid disease course associated with the conformational transformation of the human cellular prion protein (PrP<sup>c</sup>) into the neurotoxic, protease-resistant scrapie form of this protein (PrP<sup>Sc</sup>)<sup>3</sup>. Considering the etiology of CJD, sporadic, familial, and acquired (variant and iatrogenic) forms are specified<sup>3, 4</sup>.

The sporadic form (sCJD) is the most common type, representing approximately 85% of all CJD

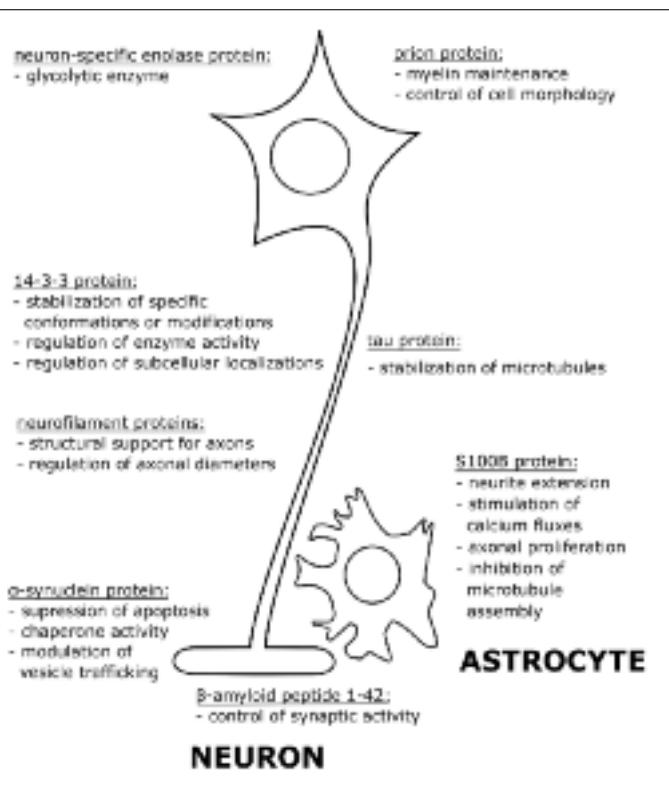
anyagok és néhány új kémiai biomarker együttes alkalmazása a megfelelő szintre emelheti mind a szennitivitást, mind a specifikitást a CJB diagnosztikájában.

**Kulcsszavak:** Creutzfeldt-Jakob-betegség, liquor, biomarkerek, 14-3 fehérje,  $\tau$ -fehérjék,  $\beta$ -amiloid

cases with an unknown mechanism of infection<sup>5</sup>. It has 6 phenotypes, obtained from the combination of the methionine/valine (M/V) polymorphism in the coding region of the prion protein gene (*PRNP*) with the two isoforms of the PrP<sup>Sc</sup><sup>6</sup>. The genetic form of CJD (gCJD) accounts for 10-15% of the cases internationally<sup>7</sup>. The variant form of CJD (vCJD) shows a regional accumulation, mainly restricted to the United Kingdom and France, and it is known to be caused by consuming bovine spongiform encephalopathy-infected food<sup>8</sup>. The principal sources of iatrogenic CJD (iCJD) include contaminated growth hormone extracts and dura mater grafts derived from human cadavers with undiagnosed CJD infections, and it has an incidence of 1% of all CJD cases<sup>9</sup>.

In addition to the presence of characteristic rapidly progressive dementia, the clinical picture may include the following clinical features: myoclonus, visual or cerebellar disturbance, pyramidal/extrapyramidal dysfunction, and akinetic mutism<sup>10, 11</sup>. Along with the demonstration of PrP in certain tissues with real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) AND/OR typical electroencephalographic (EEG) findings during an illness of any duration AND/OR a positive 14-3-3 cerebrospinal fluid (CSF) assay with a clinical duration to death < 2 years AND/OR high signal abnormalities in the caudate nucleus and putamen or at least two cortical regions (temporal-parietal-occipital) either in DWI or FLAIR sequences IF routine investigations do not suggest an alternative diagnosis, the diagnosis of probable or possible CJD can be set up depending on the number of matching factors<sup>10-12</sup>. The diagnosis of definite CJD requires comprehensive post-mortem neuropathological assessment<sup>10, 11</sup>. Although the current diagnostic criteria list only 14-3-3 and PrP<sup>c</sup> as biomarkers, total  $\tau$  (tTau), phosphorylated  $\tau$  (pTau),  $\alpha$ -synuclein, S100B protein<sup>13-16</sup>, neuron-specific enolase (NSE)<sup>17</sup>, neurofilament light chain (NF-L)<sup>18</sup>, phosphorylated neurofilament heavy chain (pNF-H)<sup>18</sup>, and  $\beta$ -amyloid peptide (A $\beta$ )<sup>19</sup> were also assessed for their suitability as biomarkers (Figure 1).

The presence of 14-3-3 protein in the CSF, which is characteristic of almost 95% of sCJD cases<sup>17</sup>, is currently measured by enzyme-linked immunosor-



**Figure 1.** Some major physiological functions of certain chemical biomarkers, most frequently assessed in Creutzfeldt-Jakob disease

bent assay (ELISA) instead of the previously widely applied Western blot method<sup>20</sup>. From the 7 known isomers ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$  and  $\tau$ ) only the presence of the  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$ , and  $\eta$  forms has been demonstrated in CJD<sup>21</sup>. The tTau protein proved to be a useful biomarker in the diagnostic work up of different neurological diseases, including AD<sup>22</sup> and CJD, and together with the presence of 14-3-3 protein, they can reliably support the clinical diagnosis<sup>13</sup>. The tTau protein is highly increased in CJD, whereas this characteristic elevation cannot be observed for pTau<sup>16, 17</sup>. In addition to the above-mentioned proteins, the levels of NF-L and pNF-H were found increased as well in both serum and CSF samples<sup>18, 23</sup>. With regard to  $\beta$ -amyloid concentrations, similarly to AD, decreased values were reported compared to control groups<sup>19, 24, 25</sup>. It was demonstrated that S100B protein may have a role in the diagnosis of genetic prion diseases, including gCJD, GSS, and FFI, showing elevated concentrations beside the presence of the positivity of 14-3-3 and the increased level of NSE<sup>17</sup>. The level of  $\alpha$ -synuclein protein, measured by electrochemiluminescence-based human ELISA kit, was considerably elevated in sCJD cases compared to controls<sup>15, 26</sup>. Furthermore, the confirmation of the presence of PrP<sup>Sc</sup> in live patients was proposed to be included in the criteria for an *in vivo* definite diagnosis in the future<sup>27</sup>. There are different techniques for the detection of PrP or PrP<sup>Sc</sup> from different body fluids such as CSF, nasal brushing or blood samples<sup>20</sup>, including the protein misfolding cyclic amplification (PMCA) assay, Western blotting, ELISA, RT-QuIC, the amyloid seeding assay (ASA), and the PrP aggregate formation assay (PAFA) for the measurement of the seeding activity of PrP<sup>Sc</sup><sup>28</sup>.

The measurement of  $\beta$ -amyloid peptide 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ), tTau, and pTau proteins by ELISA method is available since 2009 in our institute for scientific purposes. Although the assessment of these 3 biomarkers may mainly have a supporting role in the clinical diagnosis of AD, the above data may raise the possibility of the usefulness of particularly tTau protein in the diagnostic work up of CJD as well.

The aim of the present preliminary retrospective study was to measure the levels of tTau, pTau, and  $A\beta_{1-42}$  in the CSF samples of our patients with the presumptive clinical diagnosis of CJD from 2004 to 2017, and to assess their potential supporting diagnostic role in the context of other available test results (such as EEG, brain magnetic resonance imaging (MRI), 14-3-3 protein measurement, genetic analysis, and neuropathological assessment). The findings of descriptive statistical analysis were compared with data from the biomarker literature.

## Patients, materials, and methods

### SAMPLE COLLECTION AND THE WORK-UP OF CLINICAL DATA

All patients with relatively rapidly progressive dementia with suspected CJD who underwent a lumbar puncture since 2004 at the Department of Neurology, University of Szeged were enrolled to this retrospective study, following the approval of the local Ethical Committee of the University of Szeged (46/2014), adhering to the tenets of the most recent revision of the Declaration of Helsinki. For the clinical diagnosis of CJD according to the criteria<sup>10, 11</sup>, in addition to the progressive dementia, the presence of the following 4 clinical features were assessed: myoclonus, visual or cerebellar disturbance, pyramidal/extrapyramidal dysfunction, and akinetic mutism. Furthermore, to be able to distinguish between possible and probable CJD, the available EEG and MRI findings were analyzed as well looking for periodic sharp wave complexes and high signal abnormalities in caudate nucleus and putamen or at least two cortical regions (temporal-parietal-occipital) either in DWI or FLAIR<sup>29</sup>, respectively, along with the qualitative determination of CSF 14-3-3 protein with Western blot technique. The diagnosis of definite CJD was based on post-mortem neuropathological findings. The test results were supplemented with the data of genetic analysis (either *PRNP* gene mutation or codon 129 polymorphism) where available as well, which examinations together with the determination of 14-3-3 protein were carried out at the Prion Disease and Neuropathology Reference Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary, and Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. Patients with relatively rapidly progressive dementia who did not meet the diagnostic criteria for CJD were designated as non-prion rapidly progressive dementia (npRPD).

### DETERMINATION OF CSF TOTAL TAU, PHOSPHORYLATED TAU, AND $\beta$ -AMYLOID LEVELS

Following the lumbar puncture, the CSF samples were centrifuged at 8.000 RPM for 10 min. The supernatants were stored in sterile polypropylene tubes in -80°C until use, distributed into aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. We utilized commercially available ELISA kits (Innogenetics N.V., now Fujirebio Europe N.V., Ghent, Belgium) for the quantitative determination of  $A\beta_{1-42}$ , tTau, and pTau (phosphorylated at threonine 181) levels according to the manufacturers' instruction, as described previously<sup>30</sup>. Briefly, all samples and stan-

**Table 1.** The diagnostic classification of patients with rapidly progressive dementia at the Department of Neurology, University of Szeged between the period of 2004-2017, with particular focus on CJD<sup>10-12</sup>

Patient No.	AO (years)	Clinical signs						Tests						Genetics	Pathology
		Progressive dementia	Myoclonus	Visual or cerebellar disturbance	Pyramidal/ extrapyramidal dysfunction	Akinetic mutism	PSWCs in EEG	MRI-dilatations <sup>a</sup>	14-3-3	tTau <sup>b,c</sup> (pg/ml)	pTau <sup>d</sup> (pg/ml)	Aβ <sub>1-42<sup>e</sup></sub> (pg/ml)	PM <sup>f</sup>		
1	41	+	-	+	+	-	-	+	+	> 1200 < LOD	785	MM	E200K	CJD	
2	46	+	+	+	-	+	+	NA	+	1530 < LOD	524	MV	E200K	CJD	
3	60	+	+	+	+	+	-	-	+	> 2524	41	MM	E200K	CJD	
4	66	+	+	+	+	-	+	+	+	> 2524	80	1185	MM	E200K	CJD
5	54	+	+	+	+	+	+	NA	+	604 < LOD	81	MM	E200K	NA	
6	61	+	-	+	+	-	+	+	+	> 1200	69	731	MM	E200K	NA
7	52	+	+	+	-	-	-	+	NA	655	14	489	NA	CJD	
8	71	+	+	-	+	+	+	+	+	> 2524	35	534	NA	-	CJD
9	48	+	+	-	+	+	+	+	+	> 1200	19	291	NA	NA	NA
10	63	+	+	+	+	+	+	+	+	> 2524	27	474	NA	NA	NA
11	66	+	+	+	+	+	+	+	NA	1263	38	625	NA	NA	NA
12	68	+	-	+	+	+	-	-	NA	> 2279	107	909	NA	NA	NA
13	47	+	+	+	+	-	-	-	-	132	19	538	MV	-	AD, dentato-olivary degeneration, multiple ischaemic strokes
14	53	+	-	-	+	-	-	-	-	193 < LOD	332	MM	-	-	
15	63	(+)	+	+	+	-	-	-	+	> 2294	36	333	MV	-	
16	66	+	-	+	-	-	-	NA	123 < LOD	540	NA	NA	NA	NA	
17	71	(+)	-	-	+	-	-	-	+	578	70	1103	MV	-	live
18	74	+	-	-	-	-	-	-	+	188	13	271	MV	-	carr. mening.
19	76	+	-	-	+	-	-	NA	221	39	998	NA	NA	NA	live

<sup>a</sup> high signal abnormalities in caudate nucleus and putamen or at least two cortical regions (temporal-parietal-occipital) either in DWI or FLAIR

<sup>b</sup> where the measured values exceed that of the highest standard, the actual highest standard values are indicated with a greater-than sign

<sup>c</sup> normal values (mean ± SD in pg/ml) according to the reference manual: 136 ± 89 (21-51 years); 243 ± 127 (51-70 years); 341 ± 171 (> 71 years)

<sup>d</sup> normal values (median and interquartile range in pg/ml) according to the reference manual: 29, 58 (19-66-45-67; 18-44 years); 46, 66 (35-84-66-26; 45-77 years)

<sup>e</sup> normal values (mean ± SD in pg/ml) according to the reference manual: 792 ± 182 (21-51 years); 790 ± 228 (51-70 years); 797 ± 230 (> 71 years)

<sup>f</sup> polymorphism at codon 129 of the PRNP gene (MM: methionine-methionine, MV: methionine-vanine)

(+): slightly positive, Aβ<sub>1-42</sub>: beta-amyloid 1-42, AD: Alzheimer's disease, AO: age at onset, carc.: carcinomatous, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, CSF: cerebrospinal fluid, dCJD: definitive CJD, dem.: dementia,

EEG: electroencephalography, enceph.: encephalopathy, LOD: lower limit of detection, menin.: meningitis, MRI: magnetic resonance imaging, met.: metabolic, Mut.: mutation, NA: not available, npRND: non-prion rapidly progressive dementia, park.: Parkinsonism, PM: polymorphism, pCJD: probable CJD, prCJD: possible CJD, PSWC: periodic sharp wave complexes, pTau: phosphorylated tau protein, SD: standard deviation, ttau: total tau protein.

**Table 2.** Sensitivity and specificity values for test results presented in Table 1 for the diagnosis of CJD

PSWCs in EEG	MRI altera- tions <sup>a</sup>	Tests		CSF biomarkers					
		14-3-3	tTau <sup>b</sup>	tTau <sup>c</sup>	pTau <sup>d</sup>	pTau <sup>e</sup>	Aβ <sub>1-42</sub> <sup>f</sup>	Aβ <sub>1-42</sub> <sup>g</sup>	
Sensitivity (%)	75	80	100	100	83	25	25	50	17
Specificity (%)	100	100	40	71	86	86	29	57	

<sup>a</sup> high signal abnormalities in caudate nucleus and putamen or at least two cortical regions (temporal-parietal-occipital) either in DWI or FLAIR  
<sup>b</sup> the cut-off values were calculated from normal reference values (pg/mL) as mean + 1 SD according to the reference manual: 225 (21-51 years); 368 (51-70 years); 512 (> 71 years)

<sup>c</sup> the cut-off value of > 1200 pg/ml was applied

<sup>d</sup> the cut-off values were calculated from normal reference values (pg/mL) as upper quartile according to the reference manual: 45.67 (18-44 years); 66.26 (45-77 years)

<sup>e</sup> the cut-off value of > 60 pg/ml was applied

<sup>f</sup> the cut-off values were calculated from normal reference values (pg/mL) as mean - 1 SD according to the reference manual: 610 (21-51 years); 562 (51-70 years); 567 (> 71 years)

<sup>g</sup> the cut-off value of < 400 pg/ml was applied

Aβ<sub>1-42</sub>: beta-amyloid 1-42, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, CSF: cerebrospinal fluid, EEG: electroencephalography, MRI: magnetic resonance imaging, PSWC: periodic sharp wave complexes, pTau: phosphorylated τ protein, SD: standard deviation, tTau: total τ protein.

dards were run in duplicates, the optical density values were detected at 450/560 nm with a plate reader (Awareness Technology Inc., Palm City, FL, USA) and the respective concentrations were read from the standard curves fitted by SigmaPlot 10.0 software (Systat Software Inc., Richmond, CA, USA). The lower limit of detection of the assays was 87, 87 and 15 pg/ml for Aβ<sub>1-42</sub>, tTau, and pTau, respectively. The normal values provided by the reference manual are presented in the footnotes of **Table 1**. Where the measured values of tTau exceeded that of the highest standard, the actual highest standard values were given. Values were accepted if the respective coefficients of variation were less than 15%.

Our laboratory is approved for the diagnostic analyses of tTau, pTau, and Aβ<sub>1-42</sub>, by the applied kits, for which we could use samples running in the ‘Alzheimer’s Association QC program for CSF biomarkers’ as quality control samples to rule out analytical bias.

#### STATISTICAL ANALYSES

The sensitivity (i.e., the number of CJD patients with alteration in the observed parameter / the number of CJD patients with alteration in the observed parameter + the number of CJD patients without alteration in the observed parameter) and specificity (the number of npRPD patients without alteration in the observed parameter / the number of npRPD patients without alteration in the observed parameter + the number of npRPD patients with alteration in the observed parameter) values were calculated

for all the laboratory biomarkers, and for the presence of characteristic findings on the EEG and MRI as well. Alteration in a chemical biomarker was considered if the CSF level was higher than the established cut-off for tTau and pTau and lower than that for Aβ<sub>1-42</sub>, whereas CSF 14-3-3 was considered altered when it was positive. The cut-off values used and the method of their calculation are presented in the footnotes of **Table 2**. A descriptive statistical analysis was carried out for the sensitivity and specificity values found in the scientific literature for all the above-mentioned and some other biomarkers.

## Results

The clinical data (in light of the diagnostic criteria of CJD), the test results, and the autopsy findings (where applicable) of patients presenting with relatively rapidly progressive dementia who underwent lumbar puncture in the period of 2004-2017 at the University of Szeged, Department of Neurology are demonstrated in **Table 1**. The proportion of genetically determined CJD among CJD cases that underwent genetic analysis was remarkably high (6/7), which is in line with previous data reporting the gCJD form to predominate in this geographical area<sup>31,32</sup>, contrasting with international data<sup>7</sup>. This is most probably not merely attributable to selection bias secondary to an influence by a positive family history, as this incidence is substantially high even if related to all consecutive CJD cases identified (6/12). Although, due to the limited number of

cases in this preliminary study, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis cannot be carried out, the respective crude sensitivity and specificity values could be easily calculated by using the equations above, and these data are presented in **Table 2**. The specificity for CJD was found to be as surprisingly high as 100% in the cases of both the PSWCs in EEG and the characteristic alterations in MRI, but the sensitivity was only fair (75% and 80%, respectively). Among CSF biomarkers, only 14-3-3 and tTau provided 100% sensitivity (if mean + 1 SD of the reference values was applied as cut-off for tTau). However, the specificity of 14-3-3 positivity was considerably poor (40%), whereas that of tTau elevation was found to be fair (71%). If cut-off values were changed to > 1200 pg/ml for tTau (consistent with many of the studies in the literature), both good sensitivity (83%) and specificity (86%) values could be achieved. Due to the very limited number of cases where both measurement data were available, only an approximation could be carried out on the utility of their combined use, providing a sensitivity of 87.5% and a specificity of 80%. The sensitivity values for pTau (25% in the case of both cut-off values) and A $\beta$ <sub>1-42</sub> (50% and 17%, respectively) remained considerably low irrespective of the application of the upper quartile and the mean - 1 SD of the reference values as cut-offs, respectively, or > 60 pg/ml and < 400 pg/ml values (consistent with many of the studies in the literature), respectively. Surprisingly, the specificity values for pTau were found to be good (86% in both cases), irrespective of the applied cut-off values. However, the specificity values for A $\beta$ <sub>1-42</sub> remained considerably low, irrespective of the applied cut-off values as well (29% and 57%, respectively).

## Discussion

CJD is a rapidly progressive, fatal neurological disorder, where only autopsy provides definite diagnosis. Accordingly, there is a special need for fine diagnostic tools in live patients to achieve accurate diagnosis as early as possible. In addition to the prognostic importance of the early diagnosis for the patients and their relatives, the possibility of disease transmission may raise hygienic considerations as well<sup>33</sup>, despite the fact that CJD cannot be transmitted through direct contact or airborne spread<sup>34</sup>. Accordingly, only the standard precautions are to be complied with by the caregivers. However, in case of iatrogenic and variant forms, the direct implantation or transplantation of materials of human-origin or the consumption of

infected bovine meat may result in disease transmission<sup>35</sup>.

As mentioned above, at present, the definite diagnosis of CJD can only be established by confirming pathological prion protein deposition in the brain<sup>36</sup>. However, the probabilistic clinical diagnosis can be supported by the presence of PSWCs in EEG and/or abnormal signal changes on DWI or FLAIR MRI evaluated by a qualified neuroradiologist, trained to detect the characteristic signs for CJD. Both methods provide good specificity (74–100%<sup>1, 12, 37, 38</sup> and 83–100%<sup>29, 37, 39</sup>, respectively), confirmed by the results of the current study as well (**Table 2**), but the sensitivity values are often only fair (32–66%<sup>1, 12, 37, 38</sup> and 62.9–100%<sup>37, 39</sup>, respectively). Accordingly, the additional utility of several chemical biomarkers of neuronal damage were assessed to achieve a more precise diagnosis. The most commonly used chemical biomarker in CJD is the 14-3-3 protein<sup>13, 14, 16</sup>, with sensitivity and specificity values ranging between 50% and 100% and between 40% and 97%, respectively<sup>13, 14, 16, 40</sup>. Keeping in mind the heterogeneous nature of literature data, mainly as regards the composition of control groups, when studies using npRPDs as controls were selected to decrease the heterogeneity, the values remained almost the same. Surprisingly, the results of the current study demonstrated an opposite pattern of sensitivity and specificity values, i.e., excellent sensitivity and poor specificity. On the one hand, the sensitivity values may be influenced by the presence of *PRNP* gene mutation or codon 129 polymorphism<sup>16</sup>, which may have a special relevance to the current study as well due to the predominance of gCJD cases (E200K mutation) and MM genotype at codon 129. Although the presence of E200K mutation may slightly decrease the sensitivity, the MM genotype probably counteracts it. However, in light of the low number of cases, this hypothesis is at most speculative. The poor specificity of 14-3-3 may be the result of the small number of patients in the cohort with npRPD, including disorders with considerable tissue damage, such as carcinomatous meningitis or ischemic stroke, both of which can be accompanied with elevated CSF 14-3-3 levels<sup>41, 42</sup>. However, CSF cytology or the assessment of MRI findings by a qualified neuroradiologist, respectively, may help in the exclusion of these entities behind the clinical picture of rapidly progressive dementia. The second most commonly applied biomarker is the tTau protein<sup>14, 16, 23</sup>, which is also considered to have a possible diagnostic value in light of its relatively high sensitivity (ranging between 75% and 94%) and specificity (ranging between 84% and 97%)<sup>14</sup>. With

regard to the current study, if we applied the mean + 1 SD of the control values provided by the manufacturer as cut-off level, a considerably high (100%) sensitivity value was achieved but the specificity remained only fair (71%). Although the limited number of samples did not allow the use of ROC analysis, the increase of the cut-off value to 1200 pg/ml, the cut-off reported in the majority of literature, resulted in the increase of specificity (86%) with a consequent decrease of sensitivity (83%), but in that case, both of them could be considered to be good. The utility of the combined use of these 2 biomarkers was assessed as well in some studies, resulting in a slightly decreased sensitivity (49–92%<sup>43, 44</sup>) but a considerable increase in specificity (82–98%<sup>43, 44</sup>). Due to the reduced number of data for this analysis, the current study could not replicate this change. The statistical comparison of sensitivity and specificity values obtained in these complex studies demonstrated a significantly ( $p < 0.001$ ) better specificity for tTau than 14-3-3<sup>40</sup>.

Less data are available about the utility of other chemical biomarkers in the diagnostic work-up of CJD. The assessment of S100B<sup>14</sup>, NSE<sup>14</sup>, and PrP protein<sup>19, 45</sup> for that purpose provided sensitivity values ranging between 65% and 82%, 73% and 90% and 77% and 82.4%, respectively with specificity values ranging between 76% and 93%, 79% and 95% and 82.1% and 100%, respectively. In light of these ranges, the diagnostic utility of these chemical biomarkers seemingly does not exceed those of 14-3-3 and tTau proteins; however, the considerably high specificity values draw attention to more and more widespread application of the determination of PrP protein.

The availability of literature data is limited with regard to the application of  $\text{A}\beta_{1-42}$  peptide and pTau protein as chemical biomarkers in CJD, and it was proposed that these substances alone are not suitable as diagnostic markers for CJD, as their concentration values overlap with other neurological diseases<sup>24, 46</sup>. However, they may be relevant for the assessment of other neurodegenerative conditions OR concomitant pathologies in CJD, such as AD. In line with these findings, the present study demonstrated poor sensitivity (50% or 17% if mean - 1 SD of the reference values provided by the manufacturer or 400 pg/ml levels were applied as cut-offs, respectively) and specificity values (29% or 57% if mean - 1 SD of the reference values provided by the manufacturer or 400 pg/ml levels were applied as cut-offs, respectively) for  $\text{A}\beta_{1-42}$  peptide.

Although the current study showed good specificity values for pTau (86%, either the cut-off value was calculated as the upper quartile of the reference

values according to the manual or a cut-off value of > 60 pg/ml was applied) similarly to those reported in the literature (ranging between 58% and 95%<sup>14</sup>), the sensitivity values remained considerably poor (25%, either the cut-off value was calculated as the upper quartile of the reference values according to the manual or a cut-off value of > 60 pg/ml was applied), in line with literature data ranging between 19.35% and 93%<sup>14, 47</sup>. Accordingly, despite this good specificity values for pTau (phosphorylated at threonine 181), a recent neuropathological study suggested that it does not reliably reflect the  $\tau$  pathology in CJD brains<sup>48</sup>. This is because pTau epitopes may vary considerably even within the same disease and that antibodies against this particular pTau epitope that is in fact assessed in most of the applied assays label the smallest amount of pathological  $\tau$  alterations in post-mortem brains<sup>4, 48</sup>.

Beside the above chemical biomarkers, some promising novel ones have been recently reported as well, including NF-L and pNF-H, with considerably high sensitivity and specificity values<sup>18, 23</sup>. Some recent studies<sup>15, 26</sup> have reported larger than 95% sensitivity and specificity values for  $\alpha$ -synuclein when comparing sCJD with the control group.

It can be concluded that despite the low number of cases, the present preliminary study replicated well the results of previous studies with large subject numbers, except for the poor specificity value for 14-3-3. In light of literature data, probably the measurement of 14-3-3 and tTau protein levels are the most widely used approaches to detect the characteristic pronounced neuronal damage in CJD. Recently, several attempts have been made by the application of novel chemical biomarkers to increase the sensitivity and specificity for the diagnosis of CJD; however, except for the excellent specificity values for PrP, neither of them provided reliably high values near 100%. Accordingly, the combination of these tests may yield the best diagnostic value, keeping in mind the availability and preferably low cost of the methods as well.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

*This study was supported by the grants GINOP-2.3.2-15-2016-00034, EFOP-3.6.1-16-2016-00008, and National Brain Research Program 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 NAP VI/4. Dénes Zádori was supported by the János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences. The authors would like to say special thanks to Gábor G Kovács, MD, PhD for providing the data of 14-3-3 measurement, genetic analysis and autopsy, where available, and for his valuable remarks during the composition of the manuscript.*

## REFERENCES

1. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain J Neurol* 2006;129:2278-87.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awl159>
2. Acquatella-Tran Van Ba I, Imberdis T, Perrier V. From prion diseases to prion-like propagation mechanisms of neurodegenerative diseases. *Int J Cell Biol* 2013;2013:975832.  
<https://doi.org/10.1155/2013/975832>
3. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:13363-83.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>
4. Kovács GG. Molecular pathological classification of neurodegenerative diseases: turning towards precision medicine. *Int J Mol Sci* 2016;17.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17020189>
5. d'Aignaux JH, Cousens SN, Delasnerie-Lauprêtre N, et al. Analysis of the geographical distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France between 1992 and 1998. *Int J Epidemiol* 2002;31:490-5.  
<https://doi.org/10.1093/intjepid/31.2.490>
6. Kovács GG. Genetic background of human prion diseases. *Ideggogy Sz* 2007;60:438-46.
7. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet* 2005;118:166-74.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-005-0020-1>
8. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003;66:255-65.  
<https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.255>
9. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005;4:635-42.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70192-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70192-7)
10. NCJDRSU. The national CJD research and surveillance unit. 2018;
11. WHO. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva: WHO; 2003.
12. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.55.6.811>
13. Ladogana A, Sanchez-Juan P, Mitrová E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurol* 2009;256:1620-8.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-009-5163-x>
14. Quadrio I, Perret-Liaudet A, Kovacs GG. Molecular diagnosis of human prion disease. *Expert Opin Med Diagn* 2011;5:291-306.  
<https://doi.org/10.1517/17530059.2011.576664>
15. Llorens F, Kruse N, Karch A, et al. Validation of  $\alpha$ -synuclein as a CSF biomarker for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:2249-57.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-017-0479-5>
16. Lattanzio F, Abu-Rumeileh S, Franceschini A, et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and  $A\beta_{42}$  levels. *Acta Neuropathol* 2017;133:559-78.  
<https://doi.org/10.1007/s00401-017-1683-0>
17. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;67:637-43.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230159.67128.00>
18. Steinacker P, Blennow K, Halbgewauer S, et al. Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Rep* 2016;6:38737.  
<https://doi.org/10.1038/srep38737>
19. Dorey A, Tholance Y, Vighetto A, et al. Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 2015;72:267-75.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4068>
20. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Mol Neurobiol* 2016;53:2189-99.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9167-5>
21. Wilfang J, Otto M, Baxter HC, et al. Isoform pattern of 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurochem* 1999;73:2485-90.  
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0732485.x>
22. Szalárdy L, Zádori D, Klivényi P, Vecsei L. The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the evolution of diagnostic criteria in Alzheimer's disease: shortcomings in prodromal diagnosis. *J Alzheimers Dis* 2016;53:373-92.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-160037>
23. Kovács GG, Andreasson U, Liman V, et al. Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. *Eur J Neurol* 2017;24:1326-77.  
<https://doi.org/10.1111/ene.13389>
24. Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1210-4.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.9.1210>
25. Goossens J, Bjerke M, Struyfs H, et al. No added diagnostic value of non-phosphorylated tau fraction (p-taurel) in CSF as a biomarker for differential dementia diagnosis. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:49.  
<https://doi.org/10.1186/s13195-017-0275-5>
26. Llorens F, Kruse N, Schmitz M, et al. Evaluation of  $\alpha$ -synuclein as a novel cerebrospinal fluid biomarker in different forms of prion diseases. *J Alzheimers Assoc* 2017;13:710-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.013>
27. DeMarco ML. Amplification of misfolded prion proteins in blood and cerebrospinal fluid for detection of Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Chem* 2017;63:1671-3.  
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.272229>
28. Kang H-E, Mo Y, Abd Rahim R, Lee H-M, Ryoo C. Prion diagnosis: application of real-time quaking-induced conversion. *BioMed Res Int* 2017;2017:5413936.
29. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awp191>
30. Szalárdy L, Zádori D, Simu M, Bencsik K, Vecsei L, Klivényi P. Evaluating biomarkers of neuronal degeneration and neuroinflammation in CSF of patients with multiple sclerosis-osteopontin as a potential marker of clinical severity. *J Neurol Sci* 2013;331:38-42.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.024>
31. Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol* 2002;46:31-9.
32. Kovács GG, Bakos A, Mitrova E, Minárovits J, László L, Majtényi K. Human prion diseases: the Hungarian experience. *Ideggogy Sz* 2007;60:447-52.

33. Annus Á, Csáti A, Vécsei L. Prion diseases: New considerations. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;150:125-32.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.09.006>
34. Weinstein RA, Rutala WA, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob Disease: recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001;32:1348-56.  
<https://doi.org/10.1086/319997>
35. Szucs A, Várallyay P, Osztie E, et al. Clinical experiences with Creutzfeldt-Jakob disease: three case studies. *Idegyogy Sz* 2012;65:401-10.
36. Kovács GG, Kálev O, Budka H. Contribution of neuropathology to the understanding of human prion disease. *Folia Neuropathol* 2004;42:69-76.
37. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain J Neurol* 2005;128:2026-33.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awh575>
38. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosurg* 2008;109:735-41.  
<https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/10/0735>
39. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2015;25:2-13.  
<https://doi.org/10.1111/jon.12098>
40. Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2012;79:547-52.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263565f>
41. Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, Hochstrasser DF. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 2001;56:1528-33.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.11.1528>
42. Koscova S, Zakova Slivarichova D, Tomeckova I, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovak patients: over 10-year period review. *Mol Neurobiol* 2017;54:5919-27.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0128-4>
43. Pennington C, Chohan G, Mackenzie J, et al. The role of cerebrospinal fluid proteins as early diagnostic markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 2009;455:56-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.067>
44. Forner SA, Takada LT, Bettcher BM, et al. Comparing CSF biomarkers and brain MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Clin Pract* 2015;5:116-25.  
<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000111>
45. Orrú CD, Bongianni M, Tonoli G, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 2014;371:519-29.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315200>
46. Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased β-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:401-3.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.71.3.401>
47. Hyeon JW, Kim SY, Lee J, et al. Alternative application of tau protein in Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis: Improvement for weakly positive 14-3-3 protein in the laboratory. *Sci Rep* 2015;5:15283.  
<https://doi.org/10.1038/srep15283>
48. Kovacs GG, Rahimi J, Ströbel T, et al. Tau pathology in Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain Pathol Zurich Switz* 2017;27:332-44.  
<https://doi.org/10.1111/bpa.12411>



# EVALUATION OF BODY IMAGE PERCEPTION IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITHOUT NEUROLOGICAL DEFICIT

Hakan S SENGUL<sup>1</sup>, Yıldızhan SENGUL<sup>2</sup>, Ali Zeynel Abidin TAK<sup>3</sup>, Müge KOCAK<sup>4</sup>, Abdulkadir TUNÇ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, GOP Training and Research Hospital, Istanbul/Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, Yale University, Faculty of Medicine, New Haven, USA

<sup>3</sup>Department of Neurology, Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

<sup>4</sup>Department of Neurology, Acıbadem Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Neurology, Sakarya University, Sakarya Education and Research Hospital, Sakarya, Turkey



English

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

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## TESTKÉPZAVAR NEUROLÓGIAI HIÁNYTÜNET-MENTES SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

Sengul HS, PsyD; Sengul Y, MD; Tak AZA, Asst. Prof.; Kocak M, MD; Tunç A, MD

Idegyogy Sz 2019;72(1-2):49-54.

**Objective** – There is a lack of research on the association between body image perception (BIP) and multiple sclerosis (MS). The aim of this study was to evaluate BIP in MS patients and its correlation with depression, anxiety, duration of the disease, and sociodemographic characteristics of the patients.

**Methods** – Fifty patients with MS who applied to our outpatient clinic were examined. Forty-five healthy control were recruited for the study. All patients were diagnosed with MS according to 2010 revisions of McDonald criteria. Expanded Disability Status Scale (EDSS) was performed by the same neurologist for all patients. The participants were asked to complete a sociodemographic form, Body Cathexis Scale (BCS), Beck Depression Inventory (BDI), and Beck Anxiety Inventory (BAI).

**Results** – The mean BCS score was  $86.54 \pm 32.24$  in MS patients and  $155.00 \pm 20.90$  in the healthy subjects ( $p < 0.001$ ). While MS patients had significantly higher anxiety levels, depression scores were similar in both groups. The mean BAI score was  $18.50 \pm 14.03$  for MS patients and  $10.06 \pm 7.96$  in the control group ( $p = 0.001$ ). The BDI score of the patients was  $13.77 \pm 11.61$  and  $11.91 \pm 8.65$  for the controls ( $p = 0.34$ ). Early age of the disease onset, increased number of attacks, increased depressive symptoms, and higher anxiety levels were significantly correlated with higher BCS scores. Age and being single/ divorced/ widowed were also correlated with BCS scores.

**Cél** – Alig foglalkoznak a kutatások azzal, hogy feltáráják a testképzavar és a sclerosis multiplex (SM) közötti összefüggéseket. A jelen tanulmány célja az SM-betegek testképzavarainak felmérése, illetve azok depresszióval, szorongással, a betegség fennállásának időtartamával és a betegek szociodemográfiai jellegzetességeivel való összefüggéseinek feltárása volt.

**Módszerek** – Ötven, ambulanciákon kezelt SM-beteget, továbbá 45 egészséges kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba. A diagnózisra valamennyi beteg esetében a 2010-ben módosított McDonald-kritériumok alapján került sor. A Kiterjesztett rokkantsági állapot skálát (Expanded Disability Status Scale, EDSS) valamennyi beteg esetében ugyanaz a neurológus vette fel. A résztvevők szociodemográfiai kérdőívet, Test Cathexis Skálát (Body Cathexis Scale, BCS), Beck Depressziós Skálát (Beck Depression Inventory, BDI) és Beck-féle szorongásleírtá (Beck Anxiety Inventory, BAI) töltöttek ki.

**Eredmények** – Az SM-betegek átlagos BCS-pontszáma  $86,54 \pm 32,24$ , az egészséges kontrolloké  $155,00 \pm 20,90$  volt ( $p < 0,001$ ). Míg az SM-betegek esetében szignifikánsan magasabb volt a szorongásszint, a depresszió pontszámai hasonlóan alakultak a két csoportban. Az SM-betegek átlagos BAI-pontszáma  $18,50 \pm 14,03$ , az egészséges kontolloké  $10,06 \pm 7,96$  volt ( $p = 0,001$ ). Az SM-betegek BDI-pontszáma  $13,77 \pm 11,61$ , az egészségeseké  $11,91 \pm 8,65$  volt ( $p = 0,34$ ). A korai betegségkezdet, a megnövekedett rohamszám, az erős depressív tünetek és a magas szorongásszint szignifikáns összefüggést mutatott a magasabb BCS-pontszámokkal. Az életkor

Correspondent: Yıldızhan SENGÜL, MD, Yale University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Division of Movement Disorders, New Haven, CT, 15 York St, New Haven, CT 06510 USA.  
E-mail: yysengul@gmail.com

Érkezett: 2018. július 6. Elfogadva: 2018. október 9.

**Conclusions** – It is important to preserve the mental well-being of patients. Even in apparently healthy patients, the body perception may be severely impaired.

**Keywords:** multiple sclerosis, body image perception, depression, anxiety

**M**ultiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, demyelinating disease of central nervous system which has very heterogeneous characteristics. Consequently, the disease leads to variable and unpredictable consequences with symptoms including weakness, visual loss, fecal and urinary incontinence, fatigue, cognitive impairment, and mood symptoms<sup>1–3</sup>. Patients with MS appear to have a higher prevalence of psychiatric symptoms and disorders. Psychiatric manifestations in MS can be considered as disorders of mood, affect, behavior, and abnormalities affecting cognition<sup>4</sup>. The most related psychiatric pathologies with MS are depression and suicidal behavior.

Body image (BI) is a multi-factorial trait that involves perceptions of someone's own body, thoughts, and feelings<sup>5</sup>. It is commonly known as a subjective picture of a person's own physical appearance based on self-observation and in deference to the reactions of others<sup>6</sup>. Besides that, BI also depends on the investment of appearance which concerns an individual's perspective on the importance of his or her appearance, and self-evaluation related to cultural ideas for beauty<sup>7</sup>. Some psychological researches have shown that BI problems were associated with poor self-esteem, social anxiety, self-consciousness, and depressive symptoms<sup>6, 8</sup>.

Major Depressive Disorder (MDD) is extremely common in MS, 3 to 10 times more frequent than in the general population. Also the frequency of MDD in MS patients is higher than other chronic illnesses including other neurological disorders. Depression in MS patients was reported to affect daily functioning, quality of life, and longevity in previous studies<sup>9–16</sup>. There are many theories about depression in MS. Some of them have relevance of lesion location, neuroendocrine changes (involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis), steroid treatment, inflammation, and cytokines<sup>17</sup>. Some studies show that interferon beta may increase the depression rate<sup>18, 19</sup>.

Anxiety is also common, but frequently overlooked and under-treated. Its co-morbidity with depression has been suggested to increase the rate of suicidal ideation<sup>20–23</sup>.

és az egyedülálló/elvált/özvegy státusz szintén összefüggésben állt a BCS-pontszámokkal.

**Következtetés** – Fontos a betegek mentális jólétének megőrzése. A látszólag egészséges SM-betegeknél is súlyos testképzavarok fordulhatnak elő.

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

Few studies have researched body image perception (BIP) in MS patients<sup>24, 25</sup>. Most of the previous studies were investigated the patients with neurological deficits. As the sequelae caused by the illness accumulates over the years, it's expected that the patient's BIP will also degenerate. We preferred to investigate the patients without neurological deficits to evaluate them in early stages of MS [Expanded Disability Status Scale (EDSS) score = 0].

The aim of this study was to evaluate BIP in MS patients and its correlation with depression, anxiety, duration of the disease, and sociodemographic characteristics of the patients.

## Methods

### PARTICIPANTS

Two hundred and twenty-four patients with relapsing remitting MS (according to McDonald et al., 2010) from the outpatient unit of our Neurology Department were enrolled in this study. After the neurological examination, patients with disability ( $> 0.0$  scores of EDSS) were excluded. Other exclusion criteria were as follows: Current or previous neurological diseases other than MS, and to have clinical relapse and corticosteroid therapy for at least six weeks before inclusion in the study. Fifty patients were enrolled after evaluation of these criterion. Forty-five healthy age and sex matched controls were included to the present study.

### PROCEDURES AND MATERIALS

The study protocol was conducted in accordance with the ethical principles stated in the 'Declaration of Helsinki' and was approved by the Ethical Committee of the Erzurum Regional Training and Research Hospital. Informed consent was obtained from each participants after the procedures were fully explained.

Patients were asked about their sociodemographic characteristics such as sex, age, education level, occupational and marital status, medical and

family history, and duration of the disease. All subjects underwent a semi-structured interview and completed the Body Cathexis Scale (BCS), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Beck Anxiety Inventory (BAI).

The Secord and Jourard Body Cathexis Scale (BCS) was used in the present study<sup>26</sup>. The BCS is a 40-item, self-report instrument that assesses the degree of satisfaction with the appearance of one's body. The patient is asked to rate satisfaction with each body part on a 5-point Likert-type scale, from 1 (strongly like) to 5 (strongly dislike). The scale includes 40 items, with the minimum score 40 and the maximum score 200. Higher scores indicate less satisfaction with the body image<sup>27</sup>.

The BDI consists a list of descriptive statements related to 21 aspects of depression. Like the BDI, the BDI-II also contains 21 questions, each answer being scored on a scale value of 0 to 3. The cutoffs used differ from the original: 0–13: minimal depression; 14–19: mild depression; 20–28: moderate depression and 29–63: severe depression. Higher total scores indicate more severe depressive symptoms<sup>28</sup>. We utilized the BDI-II test in our study.

The BAI is a 21-question multiple-choice self-report inventory that is used for measuring the severity of an individual's anxiety. The BAI has a maximum score of 63. A total score between 0–7 indicates minimal level of anxiety, 8–15: mild anxiety, 16–25: moderate anxiety and 26–63 points to a severe anxiety. The score for each item ranges from 0–3 (Not at all - 0 points; mildly: It did not bother me much - 1 point; moderately: It was very unpleasant, but I could stand it - 2 points; severely: I could barely stand it - 3 points)<sup>29</sup>.

#### STATISTICAL ANALYSIS

We used SPSS 21.0 for data analysis. The data were weighted and statistical significance was based on two-tailed tests evaluated at the 0.05 level of significance. Univariate analyses were performed for the socio-demographic characteristics of the sample. The comparisons which include the numeric variables of more than 2 groups were analyzed by the Kruskall-Wallis test. Under the assumption that the data was distributed normally, independent T tests were utilized for the representation of numeric data. The correlations between the scales were tested using Pearson's Correlation Analysis. Multivariate regression analysis was performed to investigate the relation with impaired BI (IBI), feeling of loneliness and age, occupational status, education level, marital status, and sex, duration of the disease, age of onset of the disease, the number of attacks.

## Results

### SAMPLE DEMOGRAPHICS

Fifty MS patients (31 females, 19 males) were enrolled in this study. All patients completed socio-demographic form, BDI, BAI, and BCS questionnaires. The mean age was  $31.66 \pm 7.88$  years (ranged from 15–50 years). The mean disease duration, number of attacks, age of disease onset, and socio-demographic findings are presented in **Table 1**. Twenty-two patients were on interferon beta 1 A therapy. Fourteen patients were on interferon beta 1 B therapy. Five patients were on glatiramer acetate therapy. Four of the patients did not receive any treatment.

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of the patients

	Patients n=50
Age (years)	$31.66 \pm 7.88$
Gender	
Male	19 (38.0%)
Female	31 (62.0%)
Marital status	
Single, divorced or widowed	17 (34.0%)
Married	33 (66%)
Education level	
Elementary school	18 (36.0%)
Secondary school	11 (22.0%)
High school	11 (22.0%)
University	10 (20.0%)
Occupational status	
Unemployed, housewife or retired	25 (50.0%)
Employed	20 (40.0%)
Student	5 (10.0%)

### BODY IMAGE PERCEPTION, LEVELS OF ANXIETY, AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

BIP according to the BCS was significantly impaired in MS patients compared with the control group. The mean BCS score was  $86.54 \pm 32.24$  in MS patients and  $155.00 \pm 20.90$  in the healthy subjects ( $p < 0.001$ ). While MS patients had significantly higher anxiety levels, depression scores were similar in both groups. The mean BAI score was  $18.50 \pm 14.03$  for MS patients and  $10.06 \pm 7.96$  in the control group ( $p = 0.001$ ). The BDI score of the patients was  $13.77 \pm 11.61$  and  $11.91 \pm 8.65$  for the controls ( $p = 0.34$ ). The BDI and the BAI subgroup distributions are shown in **Table 2**.

**Table 2.** The subgroup distributions of Beck depression and anxiety scales

		n	%
BDI	Minimum	29	58.0
	Mild	5	10.0
	Moderate	10	20.0
	Severe	6	12.0
BAI	Minimal	12	24.0
	Mild	14	28.0
	Moderate	9	18.0
	Severe	15	30.0
		50	100.0

BDI: Beck depression inventory, BAI: Beck anxiety inventory

#### FACTORS INFLUENCING BODY IMAGE PERCEPTION

Multivariate regression analysis was used to determine the impact of different factors on BIP. The mean BCS score was compared with age, occupational status, marital status, education level, and sex. We found a significant association between body image and marital status, age of the disease onset, and the mean number of attacks ( $p=0.03$ ,  $p<0.001$ , and  $p=0.01$ , respectively). **Table 3** shows multivariate regression analysis of BCS scores.

**Table 3.** Multivariate regression analysis of impaired body image influenced by different factors

Impaired Body Image			
	B	95% CI	P
Age	-1.08	-2.45–0.29	0.12
Occupational status	-2.97	-20.12–14.18	0.73
Education level	-1.11	-9.09–11.32	0.83
Marital status	-24.12	-45.94–2.29	0.03
Sex	-6.38	-25.64–12.88	0.51
Duration of the disease	-1.38	-3.24–0.47	0.14
Age of the disease onset	-2.26	-3.42–1.10	<0.001
Number of attacks	7.30	1.62–12.99	0.01

#### CORRELATES OF IMPAIRED BODY IMAGE PERCEPTION

Correlation analysis showed negative correlations between BCS scores and age ( $r=-0.44^{**}$ ,  $p<0.01$ ), and the mean age of the disease onset ( $r=-0.52^{**}$ ,  $p<0.001$ ). A positive correlation was detected with the mean number of attacks ( $r=0.37^*$ ,  $p=0.02$ ) (\*Correlation is significant at the 0.05 level [2-tailed], \*\*Correlation is significant at the 0.01 level

[2-tailed], Pearson Correlation Analysis). Being single, divorced or widowed was also found to be correlated with higher BCS scores. The mean BCS score for single, divorced or widowed patients was  $107.43 \pm 31.42$ , and  $75.40 \pm 27.09$  for married patients ( $p=0.002$ , Independent Sample T Test).

Pearson correlation analysis showed a positive correlation between higher BCS scores and BDI and BAI scores ( $r=0.53^{**}$ ,  $p<0.001$ ,  $r=0.57^{**}$ ,  $p<0.001$ ). Increased depressive symptoms and higher anxiety levels were also correlated with the mean number of attacks ( $r=0.49^{**}$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.33^*$ ,  $p=0.02$ ).

Finally, increased education level had negative affect on BIP ( $p=0.04$ , Kruskal-Wallis Test). No significant correlation was found between depressive symptoms, anxiety levels, and drug therapy.

#### Discussion

In the wide symptom spectrum of MS, identifying symptoms such as IBI, and related conditions are essential to keep well-being and increase quality of life. We aimed to determine how MS patients without neurological deficit define and feel about their body and whether they feel lonely or not. Furthermore, another goal of the present study was to evaluate the factors correlated with BIP. Our study revealed that MS patients could have IBI, even if they had no neurological deficits. Early disease onset and increased attack frequency had a significant correlation with higher BCS scores. Higher age, being single, divorced, or widowed, and increased educational levels were also correlated with higher BCS scores. Increased depressive symptoms and higher anxiety levels were correlated with impaired BIP as expected.

Previous studies about body image in MS were built on the theory that ‘the disturbance in body image occurs when an individual with MS have a physical disability and it is related with the degree of physical impairment’<sup>30</sup>. In fact, our study showed that the patients with MS who had no physical disability were more dissatisfied with their body image than healthy subjects. Pfaffenberger et al. reported lack of correlation between impaired BIP and EDSS scores and showed more frequent IBI in mildly impaired MS patients<sup>25</sup>. Samonds et al. evaluated more disabled patients with MS and found that 45% of the patients were dissatisfied with their body images<sup>30</sup>.

Among the studies using validated questionnaires to investigate possible depression, the prevalence of depression ranged from 6.94% to 70.1% in

MS patients<sup>31, 32</sup>. We found that 32.0% of MS patients had moderate or severe depressive symptoms. Contrary to excessiveness of researches of depression in MS, less attention has been paid to anxiety disorders<sup>22</sup>. Several studies using self-report scales for anxiety have found the prevalence of clinically significant anxiety ranging from 25% to 41%<sup>3</sup>. 48% of our patients had moderate or severe anxiety levels regardless the duration of the disease or attack frequency. While MS patients had significantly higher anxiety levels, depression scores were similar in both groups in our study. A positive correlation between higher BCS scores and BDI and BAI scores were detected. Similar BDI scores in two groups might be due to lower number of patients or being at the early stages of disease and having no neurological deficits.

This study had some limitations since the tests we used were filled out by the subjects and there was no psychiatric interview with the subjects beforehand. The number of subjects we studied was relatively small. A second control group with neurological deficits (EDSS>0) would be more valuable.

Mental comorbidity remains underdiagnosed and undertreated in MS<sup>33, 34</sup>. Nowadays, body image

perception becomes more important for individuals in the process of creating an identity and expressing oneself. As imagery increases and moral values weaken, people's references and judgements on their body become more influential. Chronic disease accompanied by feeling of inadequacy and unworthiness cause more psychiatric symptoms. These negative influences affect the course of the disease adversely. Early recognition of IBI, loneliness, depression, and anxiety in MS and their correlates have major importance because they are important predictors of morbidity, mortality, and quality of life in MS. An extensive neuropsychiatric approach is essential for all of the patients with MS. Further investigations involving the patients with neurological deficits in a more detailed manner are needed.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

*No funding bodies had any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors have no competing interests to report. No specific funding was set aside for this project. We thank to M. Gökhan Yıldız and M. Oguzhan Yıldız.*

## REFERENCES

1. Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y, Balseiro Gómez JJ, Rueda Marcos A. Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema* 2009;21(3):416-20.
2. Plow M, Finlayson M, Motl RW, Bethoux F. Randomized controlled trial of a teleconference fatigue management plus physical activity intervention in adults with multiple sclerosis: rationale and research protocol. *BMC Neurol* 2012;16;12:122.
3. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(4):803-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.07.003>
4. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004;49(3):157-63.  
<https://doi.org/10.1177/070674370404900302>
5. Fingeret MC, Nipomnick S, Guindani M, Baumann D, Hannason M, Crosby M. Body image screening for cancer patients undergoing reconstructive surgery. *Psychooncology* 2014;23(8):898-905.  
<https://doi.org/10.1002/pon.3491>
6. Rumsey N, Harcourt D. Body image and disfigurement: issues and interventions. *Body Image* 2004;1(1):83-97.  
[https://doi.org/10.1016/S1740-1445\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S1740-1445(03)00005-6)
7. Cash TF, Melnyk SE, Hrabosky JI. The assessment of body image investment: an extensive revision of the Appearance Schemas Inventory. *Int J Eating Dis* 2004;35:305-16.  
<https://doi.org/10.1002/eat.10264>
8. White CA. Body image dimensions and cancer: a heuristic cognitive behavioural model. *Psycho-Oncology* 2000;9:183-92.  
[https://doi.org/10.1002/1099-1611\(200005/06\)9:3<183::AID-PON446>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1099-1611(200005/06)9:3<183::AID-PON446>3.0.CO;2-L)
9. Di Tommaso E, Spinner B. Social and emotional loneliness: A reexamination of Weiss' typology of loneliness. *Pers Indiv Differ* 1997;22:417-27.  
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(96\)00204-8](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(96)00204-8)
10. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(1):81-6.  
<https://doi.org/10.1177/1352458506070255>
11. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(3):328-3.  
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1162oa>
12. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1994;38(3):193-201.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90115-5](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90115-5)
13. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003;61(11):1524-7.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000095964.34294.B4>
14. Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9(6):426-34.  
[https://doi.org/10.1016/0163-8343\(87\)90052-1](https://doi.org/10.1016/0163-8343(87)90052-1)
15. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness

- in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1862-8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1862>
16. *Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Edgley K.* Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995;1(2):104-8. <https://doi.org/10.1177/135245859500100208>
  17. *Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmari M, Mucelli RP, Cazzato G, et al.* Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001;248(5):416-21. <https://doi.org/10.1007/s004150170184>
  18. *Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, Kaplin AI.* Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(2):125-39.
  19. *Lana-Peixoto MA, Teixeira AL Jr, Haase VG.* Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:721-4. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000500007>
  20. *Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, Mackinnon A, Merelli E, Motti L, et al.* Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci* 2005;26(4):255-62. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0468-8>
  21. *Michalski D, Liebig S, Thomae E, Singer S, Hinz A, Bergh FT.* Anxiety, depression and impaired health-related quality of life are therapeutic challenges in patients with multiple sclerosis. *Ment Illn* 2010;25;2(1).
  22. *Korostil M, Feinstein A.* Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13(1):67-72. <https://doi.org/10.1177/1352458506071161>
  23. *Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al.* The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2015;21(3):263-81. <https://doi.org/10.1177/1352458514564487>
  24. *Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al.* A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Nerv Ment Dis* 2012;200(8):716-20.
  25. *Pfaffenberger N, Gutweniger S, Kopp M, Seeber B, Stürz K, Berger T, et al.* Impaired body image in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2011;124(3):165-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01460.x>
  26. *Secord PF, Jourard SM.* The appraisal of body-cathexis: Body-cathexis and the self. *J Consult Psychol* 1953;17: 343-7. <https://doi.org/10.1037/h0060689>
  27. *Sertoz OO, Doganavargil O, Elbi H.* Body image and self-esteem in somatizing patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63(4):508-15. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01994.x>
  28. *Wang YP, Gorenstein C.* Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35(4):416-31. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>
  29. *Piotrowski C.* The status of the Beck Anxiety Inventory in contemporary research. *Psychol Rep* 1999;85(1):261-2..
  30. *Samonds RJ, Cammermeyer M.* Perceptions of body image in subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurosci Nurs* 1989;21(3):190-4. <https://doi.org/10.1097/01376517-198906000-00010>
  31. *Siegent RJ, Abernethy DA.* Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(4): 469-75. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.054635>
  32. *Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, et al.* Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008;15(3): 239-45. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02041.x>
  33. *Marrie RA, Horwitz R, Cutler G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T.* The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler* 2009;15(3):385-92. <https://doi.org/10.1177/1352458508099477>
  34. *Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN.* The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(1):14-21. <https://doi.org/10.3109/09540261003589323>



# AXILLARY MONONEUROPATHY AFTER HERPES ZOSTER INFECTION MISDIAGNOSED AS NEUROPATHIC PAIN

Sıdika Sinem GÜL, Emel OGUZ AKARSU

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



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0055>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**HERPES ZOSTER-FERTŐZÉST KÖVETŐ, TÉVESEN  
NEUROPATHIÁS FÁJDALOMNAK DIAGNOSZTIZÁLT  
AXILLARIS MONONEUROPATHIA**  
Gül SS, MD; Oguz Akarsu E, MD  
**Idegggyogy Sz 2019;72(1-2):55-58.**

Zoster-associated extremity paresis is a rare complication of herpes zoster (HZ) and is usually due to zoster-associated mononeuropathy. Complaints of a 77-year-old man started with pain in his right arm and 4 days later he developed itchy red HZ lesions in the same area. One week later, the patient developed weakness in his right arm. The patient was diagnosed with isolated axillary mononeuropathy by physical examination and electromyography. Here, we present a case of axillary mononeuropathy which is a rare complication of HZ infection and needs particular attention.

**Keywords:** axillary mononeuropathy, herpes zoster, neuropathic pain

A herpes zoster (HZ) -fertőzést követő végtagbénulás a HZ-fertőzés ritka szövődménye, ami általában a HZ-fertőzés eredményeképpen kialakuló mononeuropathia következménye. A 77 éves férfi beteg panaszai a jobb kar-ján jelentkező fájdalommal kezdődtek, majd négy nap elteltével viszkető, vörös laesiák jelentkeztek ugyanazon a területen. Egy héttel később a beteg jobb karjának gyengeségéről számolt be. A fizikális vizsgálat és az elektromiográfia izolált axillaris mononeuropathiát igazolt. Ismertetjük a HZ-fertőzés ritka szövődményeképpen kialakuló, különös figyelmet érdemlő axillaris mononeuropathia esetét.

**Kulcsszavak:** axillaris mononeuropathia, herpes zoster, neuropathiás fájdalom

Correspondent: Dr. Sıdika Sinem GÜL,  
Sakarya University Training and Research Hospital, Department of Neurology, Sakarya, Turkey.  
Phone Number: +905439125767, e-mail: tasdemirssinem@hotmail.com

Érkezett: 2018. február 13.

Elfogadva: 2018. március 6.

**H**erpes zoster (HZ) is a disease that occurs often at the 6th decade with the reactivation of latent zoster virus in the dorsal root ganglion after a varicella infection, which is a childhood disease<sup>1</sup>. Pain is the most common and usually the first symptom. Usually unilateral, vesicular rash with dermatomal distribution occurs within 48 to 72 hours following pain<sup>2</sup>. HZ virus can affect motor and/or sensory peripheral nerves by 5% to 30%<sup>3</sup>. Complications of the disease include central nervous system involvement and segmental muscle paralysis<sup>2</sup>. Segmental muscle paralysis can occur in overlapping myotomes and can be seen in 7% of patients with vesicular lesions<sup>3</sup>.

Herein, we present a rare complication of isolated axillary HZ infection, a case of isolated axillary

nerve mononeuropathy, diagnosed late due to neuropathic pain.

## Case

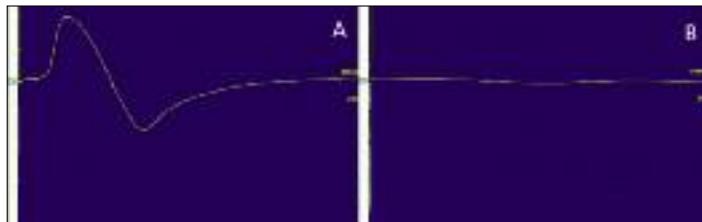
A 77-year-old male patient was admitted to the neurology clinic with severe pain, rash and weakness in the right arm. There was no known illness or drug use in his own and family history. His complaints started with pain on the right arm about 20 days ago, and he had admitted to dermatology when itchy red lesions developed in the same region 4 days after pain. Oral acyclovir treatment was started by dermatology with the diagnosis of herpes zoster. After one week, weakness developed on the right arm of the



**Figure 1.** Vesicular eruptive lesions proximal to the right upper extremity

patient, and pregabalin was prescribed for neuropathic pain at a dose of 150 mg/day; this dose was increased to 300 mg/day over two weeks, believing that there was a restriction in movements because of the pain. Due to the continuing complaints, the patient was referred to our neurology clinic.

On physical examination, there were vesicular eruptive lesions proximal to the right upper extremity including axillary nerve distribution (**Figure 1**). The neurological examination revealed shoulder abduction of 0/5, elbow flexion and extension of 5/5, wrist flexion and finger flexion and extension strength of 5/5. In the sensory examination, there were no features other than severe hyperesthesia and allodynia in the dermatomal area of axillary nerve distribution in the right upper extremity.



**Figure 2.** Axillary nerve compound muscle action potential amplitude. **A:** left, **B:** right

Nerve conduction studies revealed symmetric and normal median sensory nerve conductions from thumb and 3<sup>rd</sup> finger and normal ulnar sensory nerve conduction from 5<sup>th</sup> finger. Bilateral median and ulnar motor responses were also symmetric and normal. The axillary nerve compound muscle action potential amplitude was 6.8 millivolts on the left side, whereas there was no potential recorded on the right. Needle electromyography (EMG) showed polyphasic motor unit potentials with discrete recruitment pattern and denervation potentials at rest from deltoid and teres minor muscles. Other muscles examined were normal (**Figure 2**).

With these findings, isolated axillary nerve mononeuropathy was considered secondary to a herpes zoster infection. The pregabalin dose was increased. The patient was examined by physical therapist and referred to physiotherapy program.

## Discussion

Here, isolated axillary mononeuropathy, a very rare complication of HZ, was presented. Pain and allodynia, a very common complication of HZ, may mask muscle weakness, as in our patient. It has been reported that early diagnosis of these complications and the administration of intravenous acyclovir and steroid therapy have positive prognostic effects and that the disease progresses with marked improvement<sup>4</sup>. However, since our patient had been evaluated late in the neurology clinic and EMG laboratory, these treatments had not been considered and he had been referred to physical therapy.

It has been reported that HZ infection is associated with peripheral motor weakness in 3-5% of patients with cutaneous zoster and that the underlying mechanism cannot be clearly determined<sup>5</sup>. It is believed that it may be caused by the spread of the virus or the involvement associated with the virus to spinal cord, roots or peripheral nerve sprouting from dorsal root ganglion<sup>6</sup>. In another study, however, motor nerve involvement has been explained by local neuritis caused by virus in the spinal nerve including the motor axons<sup>7</sup>. In support of this view, viruses and products were found in the endoneurium, perineurium and epineurium of the peripheral nerve<sup>8</sup>. Motor involvement typically occurs 3-20 days after cutaneous symptoms<sup>3</sup>.

It is usually localized in the segment affected by the rash: herpes zoster peripheral facial weakness can be seen together with rash in oticus and ear canal (Ramsay-Hunt syndrome), ophthalmoplegia due to the effect on third cranial nerve, weakness in upper extremity together with cervical dermatomal

involvement, and lower extremity weakness due to lumbosacral herpes zoster involvement<sup>9</sup>.

Although radiculopathy is the most frequent cause of HZ-related motor weakness<sup>10, 11</sup>, several studies reported plexus injury as well<sup>6, 12, 13</sup>. In addition to radiculopathy and plexopathy, mononeuropathy cases with affected median, ulnar, long thoracic, phrenic, femoral and anterior interosseous nerves have also been reported<sup>5, 6, 14</sup>. In a study conducted by Yoleri et al., the most commonly affected peripheral nerve has been reported to be the facial nerve followed by the upper extremity nerve<sup>2</sup>.

In the brachial plexus neuritis due to HZ, a symptom in upper extremities is expected<sup>15</sup>. Apart from that, segmental paralysis of the upper extremity can also be seen in peripheral nerve inflammation such as isolated axillary mononeuropathy due to HZ, as presented by Aktaş et al.<sup>16</sup>. In our case upper extremity weakness developed following HZ infection. It is believed to be caused not by the brachial plexus, but by the isolated axillary nerve involvement, according to the upper extremity EMG performed to determine the location of the lesion.

HZ is a disease frequently seen in immunocompromised individuals or elderly people for a variety of reasons<sup>17</sup>. Other factors that may be responsible for the activation of latent infection include diabetes mellitus, spinal anesthesia, malignancies and lymphoma, steroid therapy, immunosuppressive agents and conditions associated with immunosuppression such as AIDS<sup>18, 19</sup>. In our patient's history, there were no disease or medication that could cause immunosuppression. The age of the patient can be considered a risk factor.

Peripheral neuropathy or neuritis electrodiagnostic symptoms may include both sensory and motor nerve symptoms. The amplitude of sensory nerve action potential is typically reduced or may be lost depending on the severity. Compound motor action potentials are frequently affected, and amplitude

and signaling speed may decrease. In the examination of the relevant muscles with needle, unusual input activity can be seen, including positive sharp waves and fibrillation potentials<sup>20</sup>. In the nerve conduction examinations of our patient, axillary nerve compound muscle action potential was not recorded, and discrete motor unit potentials were obtained in concentric needle EMG on the deltoid and teres minor muscles.

It has been reported that the prognosis of motor impairment secondary to HZ is generally good and more than half of the patients has recovered full motor strength<sup>5, 21</sup>. This good prognosis can be achieved by appropriate treatment of infection, symptomatic treatment of the patient's neuropathic pain, and most importantly by appropriate rehabilitation process. In our patient, axillary nerve paresis was detected late and our patient was admitted to the physical therapy program in the late period, where there was no significant improvement in the paresis after one month.

Electromyography can reveal the affected anatomy clearly in HZ infection. However, vesicular lesions in these patients and allodynia in this period are the factors limiting early EMG examination. We believe that it is appropriate to start treatment without waiting for the appropriate time for EMG in any patient with segmental muscle paresis found in neurological examination.

As a result, segmental muscle weakness in patients with neuropathic pain and allodynia may mask an effect on the peripheral nervous system. Therefore, in addition to the treatment of infection in the patients followed-up due to HZ infection, questioning of accompanying symptoms and performing electrodiagnostic tests may reveal the affected anatomy clearly. It is important to identify the location of involvement in patients with rare segmental motor impairment, as it may affect the rehabilitation process of the patients.

## REFERENCES

1. Claflin, B, Thomas M, Wilson AJ. Polyradiculopathy and herpes zoster. In: Baylor University Medical Center Proceedings. Taylor & Francis. 2009;22(3):223-5.
2. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGrawHill; 2008. p. 1102-5.
3. Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995: p. 803-4.
4. Kawajiri S, Tani M, Noda K, et al. Segmental zoster paresis of limbs: report of three cases and review of literature. The Neurologist 2007;13(5):313-7.  
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31811e9d6d>
5. Haanpaa M, Hakkinen V, Nurmikko T. Motor involvement in acute herpes zoster. Muscle Nerve 1997;20:1433-8.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199711\)20:11<1433::AID-MUS11>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199711)20:11<1433::AID-MUS11>3.0.CO;2-2)
6. Mondelli M, Romano C, Rossi S, et al. Herpes zoster of the head and limbs: Electroneuromyographic and clinical findings in 158 consecutive cases. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:1215-21.  
<https://doi.org/10.1053/apmr.2002.33989>
7. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. Philadelphia: Elsevier; 2005:233-5.
8. Schmidbauer M, Budka H, Pilz P, et al. Presence, distribution and spread of productive varicella zoster virus infection in nervous tissues. Brain 1992;115:383-98.  
<https://doi.org/10.1093/brain/115.2.383>

9. Thomas EJ, Howard FM. Segmental zoster paresis. A disease profile. Neurology 1972;22:459-66.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.22.5.459>
10. Tilki HE, Mutluer N, Selcuki D, et al. Zoster paresis. Electromyogr Clin Neurophysiol 2003;43:231-4.
11. Koch P, Diedrich O, Pennekamp PH, et al. Rare differential diagnosis of a radicular spine syndrome: Herpes zoster radiculitis. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2006;144:583-6.  
<https://doi.org/10.1055/s-2006-942336>
12. Yoleri O, Olmez N, Ozture I, et al. Segmental zoster paresis of the upper extremity: A case report. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:1492-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.09.032>
13. Tam TC, Chan KY, Ho SL, et al. Herpetic shoulder paresis in a Chinese elderly patient. Hong Kong Med J 2005;11:399-402.
14. Nee PA, Lunn PG. Isolated anterior interosseous nerve palsy following herpes zoster infection: A case report and review of the literature. J Hand Surg (Br) 1989;14:447-8.  
[https://doi.org/10.1016/0266-7681\(89\)90166-6](https://doi.org/10.1016/0266-7681(89)90166-6)
15. Fabian VA, Wood B, Crowley P, et al. Herpes zoster brachial plexus neuritis. Clin Neuropathol 1997;16(2):61-4.
16. Aktas I, Akgun K, Gunduz OH. Axillary mononeuropathy after herpes zoster infection mimicking subacromial impingement syndrome. Am J Phys Med Rehabil 2008;87:859-61.  
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e318186bb95>
17. Harnisch JP. Zoster in the elderly: clinical, immunologic and therapeutic considerations. J Am Geriatr Soc 1984;32:789-93.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb06298.x>
18. Schimp J, Serpick A, Stoler B, et al. Varicella-zoster infection in patients with cancer. Ann Intern Med 1972; 765:241-54.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-76-2-241>
19. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002;347:340-6.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp013211>
20. Gilden DH, Tyler KL. Herpes virus infection and peripheral neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds.). Peripheral Neuropathy, vol 2, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 2117-23.
21. Gupta SK, Helal BH, Kiely P. The prognosis in zoster paralysis. J Bone Joint Surg 1969;51B:593-603.  
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.51B4.593>



# IS ISOLATED HAND WEAKNESS ASSOCIATED WITH SUBTYPES OF STROKE?

Ahmet YILDIRIM<sup>1</sup>, Belma DOGAN GÜNGEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Technical University School of Medicine, Department of Neurology, Trabzon, Turkey

<sup>2</sup>Rumeli University, İstanbul, Turkey



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0059>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## ÖSSZEFÜGGÉS A STROKE KÜLÖNBÖZŐ ALTÍPUSAI ÉS AZ IZOLÁLT KÉZGYENGESÉG KÖZÖTT

Yıldırım A, MD; Dogan Güngen B, MD

Idegyogy Sz 2019;72(1–2):59–63.

**Background and aim** – Isolated hand weakness is an uncommon condition in stroke patients. It is frequently confused with peripheral nerve system (PNS) pathologies; misdiagnosis may delay identification of the etiology and treatment of stroke. Herein, we aimed to underline the necessity of keeping the diagnosis of stroke in mind in case of patients with isolated hand weakness and to assess the etiology of stroke.

**Materials and methods** – A total of eight patients (four females and four males), who are presented with isolated hand weakness and had acute cortical infarction documented via cranial MRI, were enrolled in the study. Demographic characteristics, physical and radiological findings of the patients, as well as the lateralization and etiology of infarction were evaluated.

**Results** – The mean age of the patients was  $61.8 \pm 12$  years. Isolated hand weakness was in the dominant hand in four patients. According to the etiology and clinical signs, the stroke was cardioembolic in three patients and they had predominant radial-side (thumb and index) finger weakness. Large vessel atherosclerosis was present in three patients; two patients with predominant ulnar-side (little and ring) finger weakness and one patient with uniform finger weakness; there were two patients with stroke of undetermined etiology and they had uniform finger weakness.

**Conclusion** – Keeping stroke in mind together with PNS pathologies in case of isolated hand weakness is critical for early diagnosis and treatment of the patients. In addition, cardioembolic focus should be considered in case of predominant radial-side finger weakness, whereas particular attention should be paid to carotid artery diseases in case of predominant ulnar-side finger weakness.

**Keywords:** stroke, isolated hand weakness, radial-side finger weakness, ulnar-side finger weakness, uniform finger weakness

**Céltitkítés** – Stroke-betegeknél ritkán jelentkezik izolált kézgyengeség, amit gyakran tévesen perifériás idegrendszeri körképként diagnosztizálnak. A téves diagnózis késleltetheti a kóreredet meghatározását és a stroke kezelését. A tanulmány célja, hogy felhívja a figyelmet: izolált kézgyengeség esetén fontos a lehetséges stroke-diagnózisra gondolni, és ellenőrizni ezt a lehetséges etiológiáját.

**Anyag és módszerek** – A vizsgálatba nyolc, izolált kézgyengeséggel jelentkező beteget vontak be (négy férfi, négy nő), akik esetében az akut corticalis infartust cranialis MRI bizonyította. Rendelkezésre álltak a betegek demográfiai adatai, fizikális és radiológiai leletei, továbbá értékelték az infarktus lateralizációját és etiológiáját.

**Eredmények** – A betegek átlagos életkora  $61,8 \pm 12$  volt. Az izolált kézgyengeség négy beteg esetében a domináns kézben jelentkezett. Az etiológia és a klinikai tünetek alapján három beteg esetében cardialis embolia állt a stroke hátterében, ezeknél a betegeknél főleg radiális oldali (hüvelyk- és mutatóuj) ujjgyengeség jelentkezett. További három beteg esetében nagyré-atherosclerosis lehetett kimutatni, kettejük esetében dominánsan ulnaris oldali (kis- és gyűrűsuj) ujjgyengeség, egy betegnél általános ujjgyengeség jelentkezett. Két ismeretlen etiolójú stroke-betegnél általános ujjgyengeség jelentkezett.

**Következtetés** – A korai diagnózis és a betegek megfelelő kezelése érdekében alapvető fontosságú, hogy izolált kézgyengeséggel jelentkező beteg esetén a klinikus a perifériás idegrendszeri körképeket mellett a stroke lehetséges etiológiai szerepére is gondoljon. Dominánsan radiális oldali ujjgyengeség esetén a lehetséges cardioemboliás kóreredetet is figyelembe kell venni, míg dominánsan ulnaris oldali ujjgyengeség esetén az arteria carotis betegségeire kell gyanakodni.

**Kulcsszavak:** stroke, izolált kézgyengeség, radiális oldali ujjgyengeség, ulnaris oldali ujjgyengeség, általános ujjgyengeség

Correspondent: Dr. Belma DOGAN GÜNGEN, Reyap Hospital and Rumeli University, İstanbul, Turkey.

E-mail: dr\_belmadogan@hotmail.com

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

**I**solated hand weakness due to cortical infarction is an uncommon condition accounting for less than 1% of overall ischemic stroke cases<sup>1,2</sup>. It is also called as pseudoperipheral palsy. Using functional MRI (fMRI), Yousry et al stated that anatomic localization of motor hand region on axial plane is found in the precentral gyrus in the shape of omega or epsilon<sup>3</sup>. The lesions of this region may cause isolated hand weakness. In addition, lesions of the parietal lobe, angular gyrus, white matter, postcentral gyrus, ventroposterior thalamus, corona radiate, basal ganglia and posterior horn of the internal capsule mimic the peripheral nerve lesions. The weakness may either involve the wrist and all fingers globally or be predominant in the ulnar-side (little and ring) or radial-side (thumb and index) fingers<sup>4,5</sup>. The neurological deficits being limited to the hand only and not accompanied by cortical, pyramidal or cerebellar signs may result in misdiagnosing the disease as peripheral nerve disease<sup>5</sup>. Despite the studies conducted on this subject<sup>1,2</sup>, the diagnosis of cortical infarction could be overlooked for many times. This leads to delay in diagnosing the ischemic cerebrovascular disease, which is the leading factor in labor loss and mortality in the population, and plays an important role in the life threatening disease.

Herein, we aimed to underline the importance of this subject by investigating clinical and radiological features of eight patients with cortical infarction-related isolated hand weakness and the risk factors of stroke, as well as to assess the potential clues.

## Materials and methods

In this retrospective study, we reviewed the patients aged between 50 and 90 years, who were presented to the Istanbul Training and Research Hospital, Neurology Clinic between January 2009 and August 2013 with isolated hand weakness. Patients without accompanying speech, coordination or sensation disorder, without facial or lower extremity weakness, and with acute infarction documented via diffusion-weighted MRI taken within the first 24 hours following the onset of symptoms were enrolled in the study.

### DATA COLLECTION

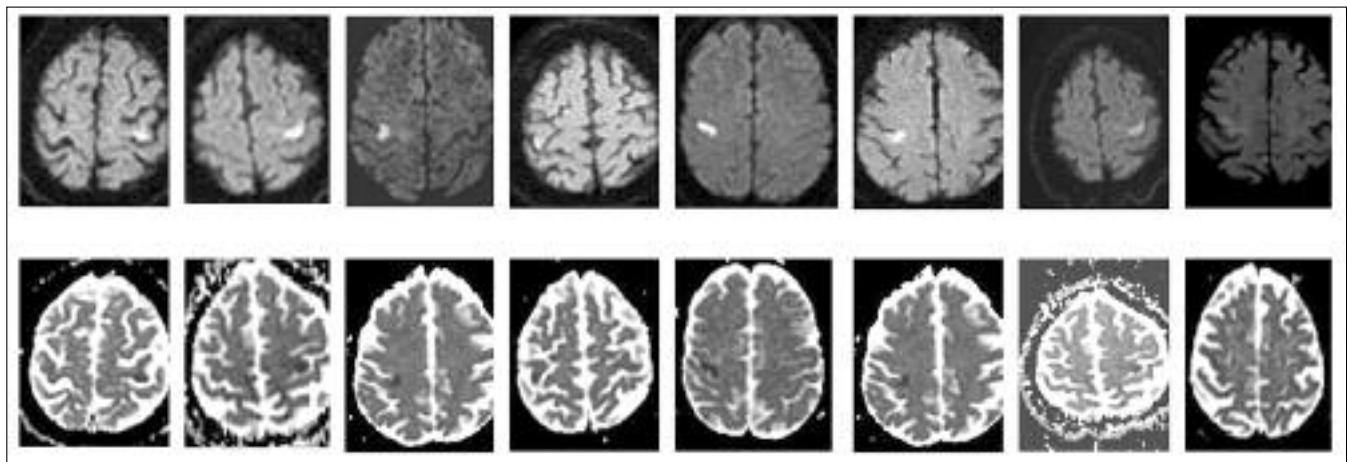
Demographic data of all participants, as well as computed tomography (CT) of the brain and brain magnetic resonance imaging (MRI) (T1, T2 and diffusion-weighted images), electrocardiogram (ECG), transthoracic echocardiography (ECHO), carotid-vertebral artery Doppler ultrasonography (USG), and MRI angiography images were recorded. Holter monitoring and transoesophageal ECHO findings were also recorded in those patients who underwent these examinations when necessary. All patients were examined by two neurologists, and their medical histories and risk factors of stroke were precisely investigated.

The subtypes of ischaemic stroke were classified according to the original “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)” criteria<sup>6</sup>. Five

**Table 1.** Clinical and demographical characteristics of the patients with isolated hand weakness and the etiology of infarction

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Gender	M	F	M	F	F	F	M	M
Age	84	71	54	67	86	75	70	55
Side of hand weakness	Right	Right	Left	Left	Left	Left	Right	Left
Predominant finger weakness	PRFW	PUFW	PRFW	PUFW	PRFW	UFW	UFW	UFW
HT	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
DM	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CAD	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Smoking	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
AF	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
TTE	LVLWH	N	AT	N	EF: 45%	N	N	N
US	N	L ICA 70% stenosis	N	R ICA 70% stenosis	N	N	L ICA 80% stenosis	N
Subtype	CE	LAS	CE	LAS	CE	U	LAS	U

M: male, F: female, PRFW: predominant radial-side finger weakness, PUFW: predominant ulnar-side finger weakness, UFW: uniform finger weakness, HT: hypertension, DM: diabetes mellitus, CAD: coronary artery disease, AF: atrial fibrillation, transthoracic echocardiography, US: carotid-vertebral artery Doppler ultrasonography, LVLWH: left ventricle lateral wall hypokinesia, AT: atrial thrombus, EF: ejection fraction, L ICA: left internal carotid artery, R ICA: right internal carotid artery, CE: cardioembolic, LAS: Large atherosclerotic, N: normal, U: undetermined



**Figure 1.** Above: Diffusion-Weighted Images (DWI) of the patients. Below: Apparent Diffusion Coefficient (ADC) mapping images of the patients

major categories of the TOAST criteria are: large-artery atherosclerosis including large-artery thrombosis and artery-to-artery embolisms, cardio-embolisms, small artery occlusions, stroke of another determined cause, and stroke of undetermined cause. One of the following two items must be present to make the diagnosis of stroke of undetermined cause:

- 1) No etiology despite comprehensive examination.
- 2) Most likely cause undetermined or with > 1 potential cause detected.

The definitions of subtypes were made according to the risk factor profiles and clinical features of the patients and the results of diagnostic tests. CT, magnetic resonance imaging, vascular imaging (carotid duplex, transcranial Doppler), electrocardiogram, and echocardiography were performed, and pro-thrombotic syndromes were assessed.

## Results

The mean age of the patients, of whom four (50%) were female and four (50%) were male, was  $61.8 \pm 12$  years (**Table 1**). There was flexor-type Babinski reflex in all patients. The weakness was in the right hand in three patients and in the left hand in five patients. However, considering the hands as dominant and non-dominant, four patients had weakness in the dominant hand and four patients had weakness in the non-dominant hand. According to the etiology and clinical signs, the stroke was cardio-embolic in three patients and they had predominant radial-sided finger weakness. Large vessel atherosclerosis was present in three patients; two patients with predominant ulnar-sided finger weakness and one patient with

uniform finger weakness; there were two patients with stroke of undetermined etiology and they had uniform finger weakness (**Table 1**).

## Discussion

The present study evaluated demographic data, risk factors of stroke, and the relation of predominant finger weakness with the etiology of stroke in eight patients with isolated hand weakness due to cortical infarction. While cardioembolic stroke was determined in the patients with radial-side finger weakness, severe carotid artery stenosis was determined in the patients with ulnar-side finger weakness.

The motor function of the hand is represented in the precentral gyrus in a region that looks like an inverse omega or epsilon<sup>3</sup>. On the other hand *Caulo* et al identified new morphologic variants of the motor cortex of the hand. The classic epsilon morphologic variant could be further subdivided into 3 forms: epsilon, medially asymmetric epsilon, laterally asymmetric epsilon; they also defined null variant<sup>7</sup>. In our study all cranial MRI lesions of the patients do not conform to the classic omega and epsilon shape. We think that this new classification is more inclusive and easy to identify the motor cortex of the hand.

In our study, the weakness was in the radial-side fingers in three, in the ulnar-side fingers in two, and in all fingers in three of the patients (**Table 1**). Diffusion-weighted MRI showed in all patients acute cortical infarction areas in the precentral gyrus (**Figure 1**). The lesions of this region, frequently the small infarctions, may lead to isolated hand palsy. The weakness may be predominant in the ulnar-side or in the radial-side fingers<sup>4, 8</sup>. This

might have resulted from the fact that the medial portion of the precentral knob representing topographically ulnar-sided fingers may correspond to the border zone area between the middle cerebral artery (MCA) and the anterior cerebral artery (ACA), whereas the lateral portion representing radial-side fingers is supplied by distal MCA branches<sup>8</sup>. This is consistent with somatotopic representation of digits in the motor cortex<sup>9</sup>. The localization of the lesions in the present cases corroborates this finding. However, there may be significant individual variation of motor topography and anatomical variations can cause different clinical presentations, according to the artery and its dominant branches<sup>8</sup>. Some studies reported that none of the patients showed weakness limited strictly to one or a few fingers, all patients had varying degrees of ulnar and radial side weakness<sup>1, 10</sup>. In some case reports, isolated index finger weakness due to precentral knob infarction was described<sup>11, 12</sup>. *Ueno* et al reported a case with precentral knob area infarct, which caused motor and sensory impairment that was similar to ulnar nerve palsy<sup>13</sup>. Moreover, some studies reported that isolated hand weakness was presented with parietal lobe infarctions, particularly with angular gyrus ischemic lesions<sup>4, 14</sup>. So it was stated that the control center of hand movements is not limited to the precentral knob area alone<sup>4</sup>, and finger movements are rather controlled by a widely distributed network than specific functionally and spatially separated groups of neurons controlling each finger<sup>15, 16</sup>.

In general, stroke-related paresis is significant in the distal extremity; however, it may be seen in the proximal aspect depending on the localization of lesion. Some cases have taken place in the literature as isolated shoulder paresis<sup>17, 18</sup>. Weakness was in the distal region in all of the present cases.

In several studies, generally embolic source was determined as stroke etiology<sup>2, 5, 8</sup>. Regarding the relation between the etiology of stroke and the predominant finger weakness, only a few studies<sup>4, 5, 8</sup> and case reports<sup>19, 20</sup> mentioned about it. *Kim* reported that weakness of the radial-side fingers was more often associated with embolic mechanisms as the ulnar-side finger weakness<sup>7</sup>. *Chen* et al reported

a case series with six patients in which four patients had uniform weakness and from the two remaining patients one had radial weakness (etiology of stroke was undetermined), while the other had ulnar weakness due to atherosclerotic infarction of hand knob area<sup>4</sup>. *Uribe Roca* et al reported two patients with predominant radial side weakness due to infarction of hand knob area; the etiology of the stroke could not be determined in these patients<sup>19</sup>. *de Medeiros* et al reported a patient with hand-knob infarction due to cardioembolism which caused ulnar side weakness<sup>20</sup>. In the present study, stroke was cardioembolic in the patients with radial-side weakness, whereas severe carotid stenosis was detected in the patients with ulnar-side weakness.

It is known that isolated hand weakness usually has good prognosis. The patients recover completely, or almost completely<sup>2, 4, 21</sup>. The good recovery can be associated with small infarction size and reorganization of primary motor cortex<sup>2, 22</sup>. The present eight cases recovered almost completely as well over the course of the 6 month follow-up period.

There are some limitations in this study: its retrospective design and that exact statistical conclusions cannot be made because of the low number of cases.

In conclusion, we reviewed isolated hand weakness with etiological and demographic data in eight cases as we think that the diagnosis of stroke is usually overlooked. Keeping the possible diagnosis of stroke in mind together with PNS in isolated hand weakness is of great importance for early diagnosis and treatment of patients. Although there are various different clinical outcomes in the literature, we suggest that patients with radial-side finger weakness should be screened for the focus of artery-to-artery or cardiac embolus, whereas special attention should be paid to carotid artery diseases in the patients with ulnar-side finger weakness. Although the isolated hand weakness is almost completely improved, identifying the risk factors and the etiology of stroke properly is important in preventing recurrent strokes, which might be more serious.

*Conflict of interest: None.*

## REFERENCES

- Celebisoy M, Ozdemirkiran T, Tokucoglu F, Kaplangi DN, Arici S. Isolated hand palsy due to cortical infarction: localization of the motor hand area. Neurologist 2007;13:376-9. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31814db093>
- Peters N, Muller-Schunk S, Freilinger T, et. al. Ischemic stroke of the cortical “hand knob” area: stroke mechanisms and prognosis. J Neurol 2009;256:1146-51. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5104-8>

3. Yousry TA, Schmidt UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 1997;120:141-57.  
<https://doi.org/10.1093/brain/120.1.141>
4. Chen P-L, Hsu H-Y, Wang P-Y. Isolated hand weakness in cortical infarctions. *J Formos Med Assoc* 2006;105:861-5.  
[https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(09\)60276-X](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60276-X)
5. Gass A, Szabo K, Behrens S, et al. A diffusion-weighted MRI study of acute ischemic distal arm paresis. *Neurology* 2001;57:1589-94.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1589>
6. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.  
<https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>
7. Caumo M, Briganti C, Mattei PA, Perfetti B, Ferretti A, Romani GL, et al. New morphologic variants of the hand motor cortex as seen with MR imaging in a large study population. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(8):1480-5.  
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0597>
8. Kim JS. Predominant involvement of a particular group of fingers due to small cortical infarction. *Neurology* 2001; 56:1677-82.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1677>
9. Poliakov AV, Schieber MH. Limited functional grouping of neurons in the motor cortex hand area during individuated finger movements: a cluster analysis. *J Neurophysiol* 1999; 82:3488-505.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.6.3488>
10. Takahashi N, Kawamura M, Araki S. Isolated hand palsy due to cortical infarction: Localization of the motor hand area. *Neurology* 2002;58:1412-4.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.9.1412>
11. Kawabata Y, Miyaji Y, Joki H, Seki S, Mori K, Kamide T, et al. Isolated index finger palsy due to cortical infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(10):e475-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.042>
12. Kim JS, Chung JP, Ha SW. Isolated weakness of index finger due to small cortical infarction. *Neurology* 2002;58:985-6.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.6.985>
13. Ueno T, Tomiyama M, Haga R, Nishijima H, Kon T, Funamizu Y, et al. Ulnar nerve palsy-like motor and sensory loss caused by a small cortical infarct. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(8):903.e3-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.02.008>
14. Timsit S, Logak M, Manaï R, Rancurel G. Evolving isolated hand palsy: a parietal lobe syndrome associated with carotid artery disease. *Brain* 1997;120(Pt 12):2251-7.  
<https://doi.org/10.1093/brain/120.12.2251>
15. Schieber MH. Constraints on Somatotopic Organization in the Primary Motor Cortex. *J Neurophysiol* 2001;86:2125-43.  
<https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2125>
16. Schieber MH, Santello M. Hand function: peripheral and central constraints on performance. *J Appl Physiol* 2004; 96:2293-300.  
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01063.2003>
17. Kawasaki A, Suzuki K, Takekawa H, Kokubun N, Yamamoto M, Asakawa Y, et al. Isolated shoulder palsy due to cortical infarction: A case report and literature review of clinicoradiological correlations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(8):687-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.025>
18. Entezami P, Hopper JA. Isolated shoulder weakness as a result of a cortical infarction in the precentral gyrus. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2015;5(2):26220.  
<https://doi.org/10.3402/jchimp.v5.26220>
19. Uribe Roca C, Gatto EM, Micheli F. Isolated weakness of index finger due to small cortical infarction. *Neurology* 2002;59:2010-1.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.59.12.2010-b>
20. de Medeiros FC, Viana DCR, Cunha MN, Hatasa CC, Araújo RV. Pure motor monoparesis due to infarction of the "hand knob" area: radiological and morphological features. *Neurol Sci* 2017;38(10):1877-79.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-2997-3>
21. Alstadhaug KB, Sjulstad A. Isolated hand paresis: a case series. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013;3(1):65-73.  
<https://doi.org/10.1159/000350708>
22. Duffau H. Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:506-13.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.506>



## MULTIPLEX ISCHAEMIÁS STROKE OSLER–RENDU–WEBER-KÓRBAN

SALAMON András<sup>1</sup>, FARAGÓ Péter<sup>1</sup>, NÉMETH Viola Luca<sup>1</sup>, SZÉPFALUSI Noémi<sup>1</sup>, HORVÁTH Emese<sup>2</sup>, VASS Andrea<sup>3</sup>, BERECZKY Zsuzsanna<sup>4</sup>, TAJTI János<sup>1</sup>, VÉCSEI László<sup>1,5</sup>, KLIVÉNYI Péter<sup>1</sup>, ZÁDORI Dénes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

<sup>4</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Debrecen

<sup>5</sup>MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.72.0065>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

### MULTIPLE ISCHEMIC STROKE IN OSLER–RENDU–WEBER DISEASE

Salamon A, MD; Faragó P, MD, PhD; Németh VL, PhD; Szépfalusi N; Horváth E, MD, PhD; Vass A, MD, PhD; Berenczy Zs, MD, PhD; Tajti J, MD, PhD, DSc; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc; Zádori D, MD, PhD  
**Idegggyogy Sz 2019;72(1–2):65–70.**

A hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler–Rendu–Weber-kór) olyan autoszomális domináns módon öröklődő, több lehetséges gén mutációja által okozott megbetegedés, amit az arteriovenosus rendszer több szervben is megjelenő malformációja jellemz. A klinikai diagnózist a Curaçao-kritériumok [1]. spontán, visszatérő epistaxis; 2. karakterisztikus lokalizációban elhelyezkedő teleangiectasiák (ajak, szájüreg, orr, ujjak); 3. visceralis laesiók (gastrointestinalis, pulmonalis, cerebralis, spinalis); 4. elsőfokú családtag] alapján állíthatjuk fel. A jelen közlemény célja Magyarországon elsőként egy multiplex ischaemiás stroke-kal járó, genetikailag igazolt HHT-s eset ismertetése. 70 éves nőbetegünk gyermekkora óta súlyos orrvérzésekkel szennyeződött, felnőttkorára gastrointestinalis vérzései jelentkeztek. Bőrtünetei életének 5. évtizedében jelentkeztek a típusos lokalizációkban. Osztályunkra eszméletvesztéses rosszullét, fluktuáló beszédzavar, valamint nyelészavar miatt került. Az angiográfias felvétellekkel is kiegészített koponya-MRI több lokalizációban igazolt arteriovenosus malformációt, valamint szubakut multiplex ischaemiás laesiónak megfelelő eltéréseket. Az EEG-vizsgálat lassult elektromos tevékenységet mutatott a bal frontális lebenynek megfelelően. A beteg neuropszhichológiai állapotfelmérése során az anterográd memória és a végrehajtó funkciók

Hereditary hemorrhagic teleangiectasia (HHT, Osler–Rendu–Weber disease) is an autosomal dominantly inherited disorder caused by the mutation of several possible genes and characterized by malformations of the arteriovenous system in multiple organs. The clinical diagnosis is based on the Curaçao criteria ((1) spontaneous, recurrent epistaxis; (2) teleangiectasias in characteristic sites (lips, oral cavity, nose, fingers); (3) visceral lesions (gastrointestinal, pulmonary, cerebral, spinal); (4) affected first degree relative). The aim of this study is to present the first genetically confirmed Hungarian case of hereditary hemorrhagic teleangiectasia with multiple ischemic strokes. Our 70-year-old woman has been suffering from severe epistaxis since her childhood and presented gastrointestinal bleeding during her adulthood as well. The characteristic skin lesions developed in the 5th decade of life. She was admitted to our department with loss of consciousness and fluctuating speech and swallowing problems. MRI of the brain supplemented with angiography revealed multiple arteriovenous malformations and multiple subacute ischemic lesions. The EEG demonstrated slowing of electric activity in the left frontal lobe. The neuropsychological assessment showed deficits in anterograde memory and executive functions. The diagnostic work-up for other

Levelező szerző (correspondent): ZÁDORI Dénes, MD, PhD, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (06-62) 545-348, fax: (06-62) 545-597, e-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2018. június 24. Elfogadva: 2018. augusztus 6.

érintettsége volt valószínűíthető. A beteg részletes kivizsgálása során a bal tüdőfelben arteriovenosus malformációt diagnosztizáltak. Genetikai diagnosztika során az endoglin gén 7. exonjában a 834. pozícióban egy heterozigóta formában jelen lévő timinduplikáció igazolódott, ami kerettolódás révén egy korai stop kodon kialakulását eredményezte. Az ismertetett eset nagymértékben hasonlít a szakirodalomban már leírtakhoz és a multidiszciplináris együttműködés jelentőségére hívja fel a figyelmet a HHT-s betegek ellátásában.

**Kulcsszavak:** öröklött vérzéses teleangiectasia, Osler–Rendu–Weber-kór, arteriovenosus malformatio

characteristic alterations identified an arteriovenous malformation in the left lung. The genetic analysis demonstrated a heterozygous mutation in the 7th exon of the ENG gene at position 834 resulting in a thymine duplication and an early stop codon by a frame shift. The present case is largely similar to those already described in literature and draws the attention to the importance of multidisciplinary collaboration in the care of HHT patients.

**Keywords:** hereditary hemorrhagic teleangiectasia, Osler–Rendu–Weber disease, arteriovenous malformation

**A**hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia (HHT, Osler–Rendu–Weber-kór) olyan autoszomális domináns módon öröklődő megbetegedés, amit klinikailag teleangiectasiák, valamint különböző lokalizációban elhelyezkedő arteriovenosus malformációk jellemznek<sup>1</sup>. A betegség prevalenciája 1:5000<sup>2,3</sup>. A teleangiectasiák elsősorban az acralis területeket, az ajkat, a száj- és orrüreget érintik. Arteriovenosus malformációk előfordulhatnak a tüdőben, a gastrointestinalis rendszerben (belek, máj), valamint a központi idegrendszerben (cerebralisan és spinalisan). A klinikai diagnózist a Curaçao-kritériumok alapján állíthatjuk fel (definitív: ≥ 3 kritérium teljesül; lehetséges: 2 kritérium teljesül; < 2 kritérium teljesülése esetén a diagnózis nem valószínű): spontán, visszatérő orrvérzés; teleangiectasiák a karakterisztikus lokalizációkban; a fentebb részletezett lokalizációjú visceralis laesiók jelenléte; valamint egy elsőfokú érintett rokon<sup>4</sup>. A betegség hátterében az esetek 85%-ában a TGF-β szignalizációs útvonalban szerepet játszó *ENG* gén által kódolt endoglin fehérje (HHT 1-es típus), az *ACVRL1* gén által kódolt activin receptorlike kinase 1 (ALK1) fehérje (HHT 2-es típus), valamint a *MADH4* gén által kódolt SMAD family member 4 (SMAD4) fehérje (juvenile polyposis szindróma/HHT) mutációi állhatnak, 15%-ban pedig vélhettően egyéb mutációk vezethetnek a körkép kialakulásához, azaz

## RÖVIDÍTÉSEK

ACVRL1: activin A receptor like type 1
AKV: Addenbrooke kognitív vizsgálat
ALK1: activin receptor like kinase 1
CT: komputertomográfia
DWI: diffúziósúlyozott képalkotás
EEG: elektroenzefalogramma
ENG/END: endoglin
F(7): frontális EEG-elvezetés (7-es elektróda)
FLAIR: folyadékelnyomásos inverziós képalkotás
Hgb: hemoglobin
HHT: hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia
Htk: hematokrit
Hz: Hertz
MADH4: Mothers against decapentaplegic homolog 4
MRI: mágnesesrezonancia-képvizsgálat
MRA: angiográfiás mágnesesrezonancia-képvizsgálat
ORW: Osler–Rendu–Weber-kór
S8: 8-as tüdőszegmentum
SMAD4: SMAD family member 4
T(3/5): temporalis EEG-elvezetés (3/5 elektróda)
TGF-β: transzformáló növekedési faktor β

jelentős fokú genetikai heterogenitás jellemzi (**1. táblázat**)<sup>5</sup>. A különböző genetikai mutációk összefüggést mutatnak az arteriovenosus malformációk lokalizációjával. A HHT 1-es típusban gyakoribb a pulmonalis és a cerebralis érintettség. A HHT 2-es

**1. táblázat.** A hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia genetikai heterogenitása

Kromoszomális lokalizáció	Fenotípus (MIM)	Öröklődés	Gén (MIM)
9q34.11	hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia, 1-es típus (187300)	AD	ENG, END, HHT1, ORW (131195)
12q13.13	hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia, 2-es típus (600376)	AD	ACVRL1, ALK1, HHT2 (601284)
5q31.3-q32	hereditaer haemorrhagiás teleangiectasia, 3-as típus (601101)	?	HHT3, ORW3 (601101)

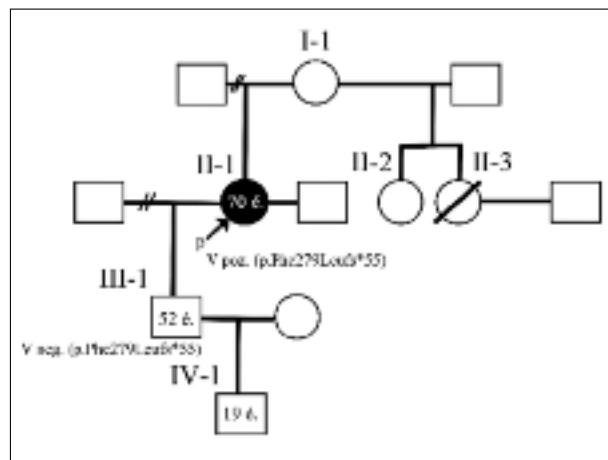
MIM: Mendelian Inheritance in Man azonosító

AD: autoszomális domináns

és a HHT 3-as altípusokban ezzel szemben a hepaticus érfejlődési zavar fordul elő nagyobb gyakorisággal<sup>6</sup>. Az esetek minden össze 8-10%-ában van jelen központi idegrendszeri érintettség. A leggyakoribb manifesztációk a cerebralis ischaémia, valamint az agytályog<sup>7</sup>. Ezek hátterében az esetek egy részében a szimultán jelen lévő pulmonalis arteriovenosus malformáció miatti jobb-bal sönt révén létérejővő paradox thrombo-, valamint szeptikus embolisatiók állnak<sup>8</sup>. Továbbá a betegek egy részében a központi idegrendszerben jelen lehetnek a következő érfejlődési malformációk: cavernoma, duralis fistula, spinalis és cerebralis arteriovenosus malformációk, illetve intracranialis aneurysmák<sup>9</sup>. A kivizsgálás interdisziplináris (gastroenterológus, fül-orr-gégész, neurológus, radiológus, tüdőgyógyász, sebész) együttműködést igényel. Szükséges a pulmonalis, gastrointestinalis, neurológiai malformációk szűrése. A neurológiai kivizsgáláshoz hozzátarozik a koponya-MRI, amelynek tartalmaznia kell angiografiás, valamint DWI-szekvenciákat is. Az esetleges epileptiform működészavar detektálása céljából EEG-vizsgálat szükséges<sup>6</sup>. A koponya-MRI/MRA a betegségre jellegzetes érfejlődési eltéréseket, multiplex ischaemiákat ábrázolja. Feltehetően mangán lerakódása okozza a basalis ganglionok területén a T1-súlyozott képeken látható hipointenzitást<sup>10</sup>.

## Esetismertetés

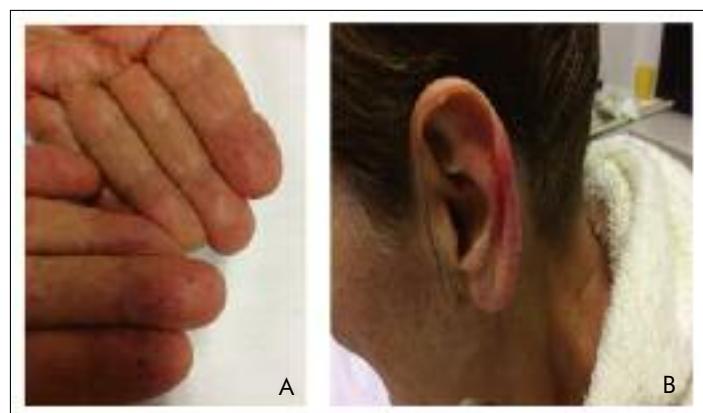
A 70 éves nőbeteg néhány másodpercig tartó eszméletvesztés, valamint fluktuáló beszéd- és nyelészavar miatt került felvételre klinikánkra. Távolabbi anamnézisből kiemelendő, hogy már gyermekkor óta kifejezett orrvérzések miatt fül-orr-gégészeten kezelték. Felnőttkorára jelentkeztek gastrointestinalis vérzések panaszai, ami miatt részletes gastroenterológiai kivizsgálása történt és felismerésre kerültek az elsősorban coecal dominanciát mutató angiodyplasiái, valamint a máj 5-ös szegmentumában lévő haemangioma. Krónikus microcytaer anaemiája miatt hematológiai gondozás keretében vaspótlásban részesült. Bőrtünetei 50 éves korában kezdődtek, amelyeket bőrgyógyász teleangiectasiának véleményezett. Ezenkívül a beteg ismert hypertoniás, valamint korábban cholecystectomián és hysterectomián esett át. Családi anamnézis vonatkozásában a beteg édesapját nem ismerte, édesanyja korábban elhunyt, a betegségre jellegzetes tüneteket nem mutatta (**1. ábra**). Egy 52 éves férfi gyermeké van, aki egészséges, sem bőrgyógyászati, sem vérzéses tüneteket nem mutat.



**1. ábra.** Hereditær haemorrhagiás teleangiectasiával diagnosztizált betegünk családfája

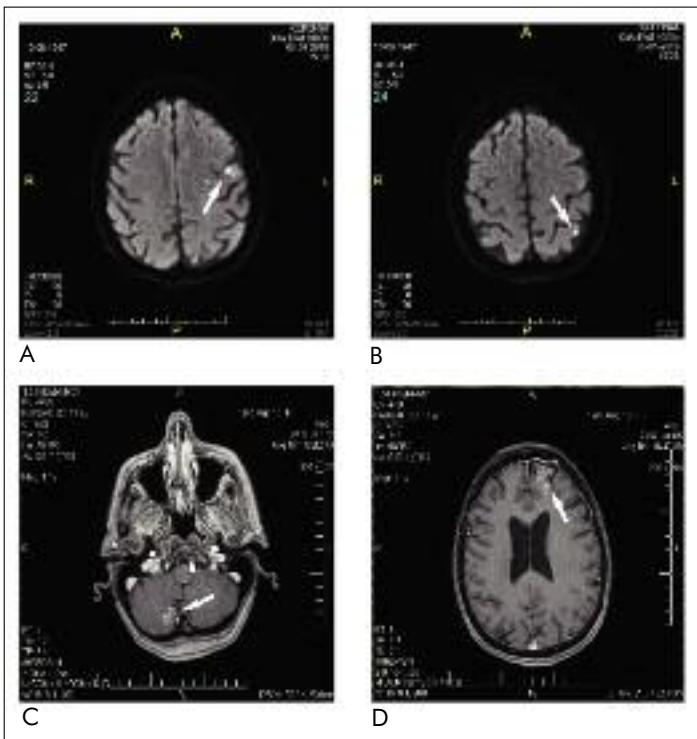
p: proband, V (poz./neg.): genetikai vizsgálaton átesett (pozitív/negatív), kettős vonal: válás, római szám: generáció, arab szám: a generáción belüli jelölés

A beteg neurológiai vizsgálatakor jobb oldali centrális hypoglossus- és facialis paresist találtunk. Beszédét akadozó, nehezített szóformálás jellemzte. Az ajkakon, a fülkagylókon, az ujjperceken, valamint a háton fellelhetők voltak a teleangiectasiák (**2. ábra**). Habár a Mini Mental Teszt pontszáma



**2. ábra.** A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia jellegzetes bőrtünetei betegünknel az ujjakon (A), valamint a fülkagylón (B)

mában (28/30 pont), valamint az AKV-összpontszámban (82/100 pont) csak kisfokú csökkenés volt észlelhető, a részletes neuropsichológiai állapot-felmérés során elsősorban a végrehajtó funkciók, valamint a verbális és téri-vizuális memória enyhe fokú zavara igazolódott. A végrehajtó funkciók tekintetében esetünkben átlagosan a szemantikus fluencia 13 szó, a betűfluencia 10 szó volt. A Rey komplex ábra másolása 81% (29,5/36 pont) volt, ami a stratégiahasználat hiányát igazolta. A kom-

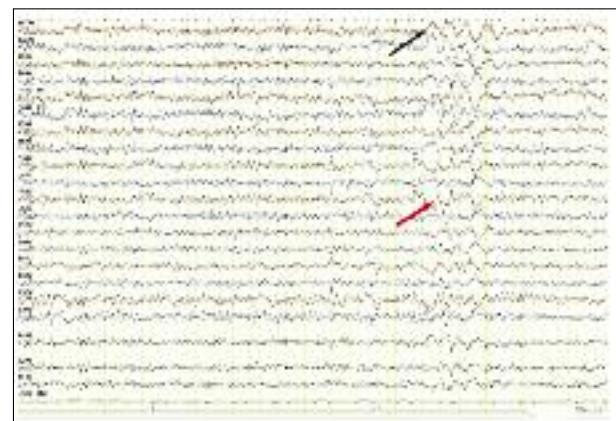


**3. ábra.** Hereditær haemorrhagiás teleangiectasiával diagnosztizált betegünk koponya-MR- és -MRA-vizsgálata

**A, B:** multiplex ischaemiás laesiók DWI-szekvencián, **C, D:** cerebellaris, valamint frontális arteriovenosus malformatiók az angiográfiai felvételen; az egyes elváltozásokat fehér nyíl mutatja

lex munkamemória felmérése a Hallási Mondatterjedelelem (2,3 pont) és a Fordított Számterjedelelem (5 pont) Tesztekkel történt. A verbális munkamemória mérésére szolgáló Számterjedelelem Teszt (6 pont) és a vizuospatialis munkamemória felmérésére szolgáló Corsi Kocka Teszt (4 pont) lényegi eltérést nem mutatott. Mindezek alapján enyhe fokú károsodás igazolódott a parietalis és a prefrontális lebonyek működésében. Ennek kapcsán érdemes kitérni a meglassult figyelmi tempóra is: a Pieron Teszten minden össze 112 átnézett elem volt, azonban a pontosság közel megfelelő volt (92,9%), valamint a Frontális Funkcióbecslő Skála (17/18 pont) sem mutatott lényegi eltérést. Az anterográd memória tekintetében a deficit kifejezettedebb volt a téri-vizuális memória funkciók terén: a Rey komplex ábra felidézése 0/36 pont, míg a Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt azonnali történetfelidézés feladataiban a beteg 3,5 pontot ért el a 21-ből, késleltetve nem volt lényegi információvesztés (2/21 pont). A vizsgált laboreredményekben (ionok, cardialis nekroenzimek, gyulladásos paraméterek, máj-, vesefunkció, kvalitatív vérkép, véralvadási paraméterek) a microcytaer anaemián (Hgb: 99 g/l; Htk:

0,31) túl egyéb érdemi eltérés nem volt. Koponya MR/MRA vizsgálat történt, ami jobb oldalon kisagy, valamint bal oldalon frontális lokalizációjú érimalformációt igazolt. Emellett bal oldalon insularisan-temporalisan, illetve parietooccipitalisan számos apró, diffúziogátlást is mutató FLAIR jelintenzív terület ábrázolódott, amelyek friss ischaemiás károsodásoknak megfelelhettek. Bal oldalon occipitalisan mindezek mellett egy régi, 17 mm-es ischaemiás károsodás is mutatkozott (**3. ábra**). A basalis ganglionok területén T1-szekvencián hiperintenzitás volt kimutatható, ami irodalmi adatok alapján összefüggésbe hozható a hepaticus involvációval, a magasabb életkorral, valamint a magas perctérfogattal<sup>10</sup>. A basalis ganglion területi jelintenzitás-eltérés hátterében továbbá felmerült a mangánlerakódás lehetősége<sup>11</sup>. EEG-vizsgálat történt, ami a bal frontális régió felett alkalomszerűen jelentkező szoliter, vagy rövid sorozatban megjelenő 2 Hz-es δ-hullám-tevékenységet regisztrált. Ezen elektromos tevékenységgel időnként keveredve, vagy ezzel aszinkron módon bal temporalisan (T3-T5-F7) szoliter δ-hullám-tevékenység, időnként 4-5 Hz-es θ-sorozat jelent meg (**4. ábra**). Nyaki ér-, valamint szívultrahang-vizsgálat emboliaorrát nem detektált. HHT iránydiagnózissal mellkas-CT-angiográfiás vizsgálat készült, ami az S8-as tüdőszegmentumban arteriovenosus malformációt igazolt. Az esetleges pitvari septumdefektus, nyitott foramen ovale kizárása céljából mikrobuborékokat tartalmazó sóoldattal kontraszt-echokardiográfia történt, ami nem utalt jobb-bal söntre. A beteg típusos anamnézise, a Curaçao-kritériumok szerinti definitív diagnózis, valamint a differenciál-diagnosztikailag szóba jövő egyéb körképek kizárása után genetikai tanácsadást követően célzott genetikai vizsgálat történt, ami igazolta az endoglin gén 7. exonjának 834. pozíciójában a timin nukleotid he-



**4. ábra.** Betegeink kóros EEG-mintázata

fekete nyíl: frontális δ-tevékenység, piros nyíl: temporalis δ-tevékenység

terozigóta formában jelen lévő duplikációját (c.834dupT, p.Phe279Leufs\*55). Ez a mutáció keresztelődéshez vezet, így egy korai stop kodon alakul ki<sup>12</sup>. Tekintettel az autosomális domináns öröklődésmenetre, valamint a beteg predilekciós életkorú fiúgyermekére, szintén genetikai tanácsadást követően további célzott szűrést végeztünk, ami negatív eredménnyel zárult.

A jelen esetismertetés összeállítása a vizsgált személyek által adott tájékozott írásos beleegyezést követően történt (intézményi etikai engedély száma: 44/2016.). A betegvizsgálat során alkalmazott összes eljárás összhangban volt az intézményi etikai bizottság, valamint a Helsinki-deklaráció és annak későbbi módosításainak etikai standardjaival.

## Megbeszélés

A HHT egy olyan ritka érrendszeri megbetegedés, ami az esetek minden 8-10%-ában jár együtt neurológiai manifesztációval<sup>7</sup>. Ezek közül a leggyakoribb a cerebralis embolisatio, valamint az agyi abscessus<sup>8</sup>. A cerebralis thromboembolisatióval járó esetek egy részében igazolódik a háttérben jelen lévő pulmonalis arteriovenosus malformáció<sup>9</sup>. A cerebralis ischaemiás események hátterében három lehetséges mechanizmust feltételeznek: 1. a jobb-bal sönt miatti polyglobulia kapcsán kialakuló hiperviszkozitás, 2. a tüdő vérkeringése, valamint a légutak közötti körös összeköttetés révén kialakuló légembolisatio, 3. paradox embolisatio a pulmonalis arteriovenosus malformációt keresztül<sup>13</sup>. A mikrobuborékokat tartalmazó sóoldattal történt kontraszt-echokardiogramma intracardialis söntöt nem igazolt, a pulmonalis AV malformáció lehetőségének vizsgálatára CT-angiografiát végeztünk, ami a bal tüdőfélben malformáció jelenlétét mutatta. Irodalmi adatok alapján a rekurreál stroke rizikóját a pulmonalis arteriovenosus malformációk okklúziója jelentősen redukálja<sup>14</sup>. Betegünknél a kockázat-haszon arány gondos mérlegelését követően a malformáció zárása egyelőre nem történt meg, tekintettel általános állapotára és az invázív beavatkozással járó fokozott rizikóra.

Az általunk közölt eset az első magyar multiplex ischaemiás stroke-kal szövődött, genetikailag iga-

zolt HHT-s beteg. Számos nemzetközi közlemény beszámol a HHT-s betegekben kialakult pulmonalis malformáció és a stroke közötti kapcsolatról. Leírták látászavarral, féloldali gyengeséggel, de emlőtumor sebészeti kezelését követő kemoterápiás kezelés alatt bekövetkezett paresissel, érzéskieséssel, dysarthriával is járó eseteket<sup>15, 16</sup>. A korábbi magyar esetközlések elsősorban a betegség pulmonalis, szemészeti, hematológiai és dermatológiai aspektusaira fókusztáltak<sup>17-21</sup>. Egy közlemény jelent meg familiáris halmozódást mutató cerebralis abscessus vonatkozásában<sup>22</sup>. Eger és vonzáskörzetében átfogó genetikai vizsgálat történt, ami felvetette az ACVR1 gén mutációjának alapító szerepét<sup>23</sup>. A beteg részletes fenotípizálása, neuropsichológiai állapotfelmérése megtörtént. Az elvégzett tesztek elsősorban a végrehajtó funkciók, valamint a verbális és téri-vizuális memória enyhe fokú zavarát igazolták. E funkciók károsodása az elvégzett koponya-MRI alapján az arteriovenosus malformációk és az ischaemiás laesiók lokalizációjából eredhet (**3. ábra**). A mutáns endoglin gén a TGF-β receptor-komplex része, aminek kifejezettszerepe van a vascularis remodellingben, így funkciózavara vasculáris malformációk kialakulásához vezet<sup>5</sup>.

A betegség diagnosztizálásában és ellátásában kiemelten fontos az interdiszciplináris együttműködés (bőrgyógyász, fül-orr-gégeész, gasztroenterológus, neurológus, pulmonológus). Neurológiai vonatkozásban másodlagos stroke-prevenciós céljából, gondosan mérlegelve a vérzéses kockázat veszélyét, a beteggel egyeztetett módon thrombocytaaggregáció-gátló kezelést állítottunk be (clopidogrel 75 mg/die per os)<sup>24, 25</sup>.

Összefoglalva, a jelen tanulmány Magyarországon először ismertet egy multiplex ischaemiás stroke-kal társuló genetikailag igazolt hereditær haemorrhagiás teleangiectasiás esetet, ami a szakirodalomban leírt esetekhez hasonlít.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A jelen tanulmány összeállítását a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002 NAP VI/4) támogatta. Zádori Dénes a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának támogatásában részesült.

## IRODALOM

1. Grigg C, Anderson D, Earnshaw J. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ochsner J 2017;17:157-61.
2. Labeyrie P-E, Courthéoux P, Babin E, Bergot E, Touzé E, Pelage J-P. Neurological involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Neuroradiol 2016;43:236-45. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2016.02.005>
3. Parambil JG. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Clin Chest Med 2016;37:513-21. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.013>

4. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Curaçao's diagnostic criteria for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT, Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 2000;91:66-7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000306\)91:1<66:AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66:AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
5. McDonald J, Woorderchak-Donahue W, Van Sant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Front Genet 2015;6:1. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00001>
6. Peterson J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia management. Radiol Technol 2017;88:277-294.
7. Bracard S, Schmitt E, Kremer S, Anzionnat R, Picard L. Neuroimaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Neuroradiol 2005;32:168-73. [https://doi.org/10.1016/S0150-9861\(05\)83134-7](https://doi.org/10.1016/S0150-9861(05)83134-7)
8. Moussoultas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurological manifestations. Neurology 2000;55:959-64. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.959>
9. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke 2001;32: 877-82. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.4.877>
10. Parvinian A, Iyer VN, Pannu BS, Apala DR, Wood CP, Brinjikji W. Basal ganglia T1 hyperintensity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Neuroradiol 2017;38: 1929-33. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5322>
11. Serra MM, Besada CH, Cabana Cal A, Saenz A, Stefani CV, Bauso D, et al. Central nervous system manganese induced lesions and clinical consequences in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis 2017;12:92. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0632-2>
12. Fernandez-L A, Sanz-Rodriguez F, Zarrabeitia R, Perez-Molino A, Morales C, Restrepo CM, et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. Hum Mutat 2006;27:295. <https://doi.org/10.1002/humu.9413>
13. Delgado Reyes S, Garcia de la Rocha ML, Fernández-Armayor Ajo V, Sierra Sierra I, Martín Araguz A, Moreno Martínez JM. Cerebral ischemia in Rendu-Osler-Weber disease. Neurologia 2000;15:76-80.
14. Yassi N, Yan B, Dowling R, Mitchell PJ. A rare cause of embolic stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23:1245-6. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.037>
15. Espinosa PS, Pettigrew LC, Berger JR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and spinal cord infarct: case report with a review of the neurological complications of HHT. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:484-91. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.01.005>
16. Sellon E, Ring A, Howlett D. Ischaemic stroke secondary to paradoxical emboli through an arteriovenous malformation of the lung in a patient with known breast cancer. BMJ Case Rep 2013;2013 pii: bcr2013008672.
17. Vajda I, Hajdu B, Szűcs T, Uray M. Osler-kóros orrvérzés kezelése nem hormonokkal; seminoma egyidejű fellépése. Orv Hetil 1964;105:1412-14.
18. Vajda I, Jurcsák L, Murányi K, Nagy M, Mándi L. Pulmonary arteriovenous aneurysma Osler-körben. Orv Hetil 1970;111:445-7.
19. Szigeti Z, László Zs. Az Osler-Rendu-Weber-kór szemészeti megnyilvánulása és terápiája. Orv Hetil 1972;113:2362-3.
20. Patakfalvi A, Márton E. Osler-Weber-kór, IgA myeloma együttes előfordulása súlyos antitesthiány-syndromával. Orv Hetil 1974;115:1287-9.
21. Molnár Gy, Kisplál M. Osler-kóros beteg családvizsgálata. Orv Hetil 1977;118:1851-4.
22. Szőts M, Szapáry L, Nagy F, Vető F. Hereditær haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása. Orv Hetil 2001;142:2309-12.
23. Major T, Gindele R, Szabó Z, Alef T, Thiele B, Bora L, et al. Evidence for the founder effect of a novel ACVRL1 splice-site mutation in Hungarian hereditary hemorrhagic telangiectasia families. Clin Genet 2016;90:466-7. <https://doi.org/10.1111/cge.12806>
24. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011;48:73-87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>
25. Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL. Antiplatelet and anti-coagulant agents in hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2013;368:876-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1213554>