

CLINICAL NEUROSCIENCE

73. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2020. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Intracranialis EEG-monitorozási eljárások (Hungarian)

Tóth Márton, Janszky József

Perifériás motoros tünettannal társuló kórképek (Hungarian)

Deli Gabriella, Komáromy Hedvig, Pál Endre, Pfund Zoltán

A hagyományos EEG új feladatai (Hungarian)

Clemens Béla, Puskás Szilvia

A cianokobalamin és a kolekalciferol szinergikusan segíti a funkcionális és hisztopatológiai ideggyógyulást patkánymodellben (English)

Cem Albay, Oktay Adanir, Asli Kahraman Akkalp, Vasfiye Burcu Dogan, Mehmet Akif Gulec, Ozan Beytemur

A valproinsav, a carbamazepin és a levetiracetam hatása a Tp-e-intervallumra, valamint a Tp-e/QT és a Tp-e/QTc arányra (English)

Yasar Altun, Erdogan Yasar

Szorongás, depresszió és a házastársi kapcsolat minősége migrénbetegek körében (English)

Ulku Figen Demir, Oya Bozkurt

A HaNDL szindróma – fejfájás neurológiai hiánytünetekkel és a cerebrospinalis folyadék lymphocytosisával – kezelése (English)

Eda Çoban, Serap Ruken Teker, Helin Serindag, Nazan Sakalli, Aysun Soysal

Légszíni elégtelenséggel járó CANOMAD szindróma (English)

Salamon András, Dézsi Lívia, Radics Bence, Varga Edina Tímea, Hortobágyi Tibor, Tömösvári Adrienn, Vécsei László, Klivényi Péter, Rajda Cecília

Intracranial EEG monitoring methods (Hungarian)

Márton Tóth, József Janszky

Diseases with peripheral motor symptoms (Hungarian)

Gabriella Deli, Hedvig Komáromy, Endre Pál, Zoltán Pfund

New applications of conventional EEG analysis (Hungarian)

Béla Clemens, Szilvia Puskás

Cyanocobalamin and cholecalciferol synergistically improve functional and histopathological nerve healing in experimental rat model (English)

Cem Albay, Oktay Adanir, Asli Kahraman Akkalp, Vasfiye Burcu Dogan, Mehmet Akif Gulec, Ozan Beytemur

Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio (English)

Yasar Altun, Erdogan Yasar

Evaluation of anxiety, depression and marital relationships in patients with migraine (English)

Ulku Figen Demir, Oya Bozkurt

To handle the HaNDL syndrome through a case: The syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (English)

Eda Çoban, Serap Ruken Teker, Helin Serindag, Nazan Sakalli, Aysun Soysal

CANOMAD syndrome with respiratory failure (English)

András Salamon, Lívia Dézsi, Bence Radics, Edina Tímea Varga, Tibor Hortobágyi, Adrienn Tömösvári, László Vécsei, Péter Klivényi, Cecilia Rajda

CLINICAL NEUROSCIENCE

73. ÉVFOLYAM



3–4. SZÁM • 2020. MÁRCIUS 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)
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)
Oláh László (Debrecen)
Palkovits Miklós (Budapest)
Takács Annamária (Budapest)
Vécsei László (Szeged)

International Advisory Board • Nemzetközi tanácsadó testület

Árgyelán Miklós (Hempstead)
Beniczky Sándor (Aarhus)
Böhm József (Berlin)
Buzsáki György (New York)
Fekete Tamás (Zürich)
Forgács Péter Bertalan (New York)
Illés Zsolt László (Odense)
Jeszenszky J. Dezső (Zürich)
Kulcsár Zsolt (Genf)
Mirnics Károly (Omaha)
Patay Zoltán (Memphis)
Pelok Benedek György (Székelyudvarhely)
Reisch Róbert (Zürich)
Solymosi László (Würzburg)
Szatmári Szabolcs (Marosvásárhely)
Záborszky László (Newark)

Idegggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,113 (2018/2019)

ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács 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 Idegggyógyászati Szemlében
között hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.
Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év
Támagatói 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.
© Idegggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti:

30
éve
az orvostudomány
szolgálatában
LITERATURA MEDICA
V.N.D. 1990

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 munkákl:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.
www.eLitMed.hu

ÖSSZEFoglaló közlemény

Intracranialis EEG-monitorozási eljárások (Hungarian)	79
Tóth Márton, Janszky József	
Perifériás motoros tünettannal társuló kórképek (Hungarian)	85
Deli Gabriella, Komáromy Hedvig, Pál Endre, Pfund Zoltán	
A hagyományos EEG új feladatai (Hungarian)	99
Clemens Béla, Puskás Szilvia	

Eredeti közlemények

A cianokobalamin és a kolekalciferol szinergikusan segíti a funkcionális és hisztopatológiai ideggyógyulást patkánymodellben (English)	113
Cem Albay, Oktay Adanır, Aslı Kahraman Akkalp, Vasfiye Burcu Dogan, Mehmet Akif Gulec, Ozan Beytemur	
A valproinsav, a carbamazepin és a levetiracetam hatása a Tp-e intervallumra, valamint a Tp-e/QT és a Tp-e/QTc aránya (English)	121
Yasar Altun, Erdogan Yasar	
Szorongás, depresszió és a házastársi kapcsolat minősége migrénbetegek körében (English)	129
Ulku Figen Demir, Oya Bozkurt	
ESETISMERTETÉSEK	
A HaNDL szindróma – fejfájás neurológiai hiánytűnetekkel és a cerebrospinalis folyadék lymphocytosisával – kezelése (English)	135
Eda Çoban, Serap Ruken Teker, Helin Serindag, Nazan Sakalli, Aysun Soysal	
Léggési elégtelenséggel járó CANOMAD szindróma (English)	141
Salamon András, Dézsi Lívia, Radics Bence, Varga Edina Tímea, Hortobágyi Tibor, Tömösvári Adrienn, Vécsei László, Klivényi Péter, Rajda Cecília	

REVIEW ARTICLES

Intracranial EEG monitoring methods (Hungarian)	79
Márton Tóth, József Janszky	
Diseases with peripheral motor symptoms (Hungarian)	85
Gabriella Deli, Hedvig Komáromy, Endre Pál, Zoltán Pfund	
New applications of conventional EEG analysis (Hungarian)	99
Béla Clemens, Szilvia Puskás	

ORIGINAL ARTICLES

Cyanocobalamin and cholecalciferol synergistically improve functional and histopathological nerve healing in experimental rat model (English)	113
Cem Albay, Oktay Adanır, Aslı Kahraman Akkalp, Vasfiye Burcu Dogan, Mehmet Akif Gulec, Ozan Beytemur	
Effects of valproate, carbamazepine and levetiracetam on Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio (English)	121
Yasar Altun, Erdogan Yasar	
Evaluation of anxiety, depression and marital relationships in patients with migraine (English)	129
Ulku Figen Demir, Oya Bozkurt	
CASE REPORTS	
To handle the HaNDL syndrome through a case: The syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (English)	135
Eda Çoban, Serap Ruken Teker, Helin Serindag, Nazan Sakalli, Aysun Soysal	
CANOMAD syndrome with respiratory failure (English)	141
András Salamon, Lívia Dézsi, Bence Radics, Edina Tímea Varga, Tibor Hortobágyi, Adrienn Tömösvári, László Vécsei, Péter Klivényi, Cecília Rajda	



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Merck Kft. (2. borítóoldal), Richter Gedeon Nyrt. (75. oldal), Novartis Hungária Kft. (76. oldal),
Richter Gedeon Nyrt. (78. oldal), HUMAN BioPlazma Kft. (84. oldal), Állami Egészségügyi Ellátó Központ (111. oldal),
Merck Kft. (112. oldal), Pfizer Kft. (128. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (140. 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



INTRACRANIALIS EEG-MONITOROZÁSI ELJÁRÁSOK

Tóth Márton¹, Janszky József^{1, 2}

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

²MTA-PTE, Klinikai Idegtudományi Képalkotó Kutatócsoport, Pécs

□ Hungarian □ <https://doi.org/10.18071/isz.73.0079> □ www.elitmed.hu

INTRACRANIAL EEG MONITORING METHODS

Tóth M, MD, PhD; Janszky J, MD, PhD

Idegygyog Sz 2020;73(3-4):079-083.

Gyógyszerrezsztens epilepsziabetegség esetén a részektív sebészeti beavatkozás nyújtja a legjobb esélyt a rohammentességre. Elokvens kérge árda mellett elhelyezkedő rohamindító zóna, vagy extratemporalis betegek MR-negativitása, vagy diszkordáns preoperatív vizsgálati eredmények esetén intracranialis EEG-vizsgálat elvégzése szükséges. Jelenleg háromfajta elektróda használata a legelterjedtebb: 1. foramen ovale (FO) elektróda, 2. subduralis strip vagy grid elektróda (SDG), 3. mélyelektróda (sztereoelektroencefalogramma, SEEG). Az FO elektróda használata napjainkban a bitemporalis esetekre korlátozódik. Az SDG és az SEEG, különálló filozófiai megközelítéssel, különböző előnyökkel és hátrányokkal rendelkezik. Az SDG alkalmas a hemisphaerialis és interhemisphaerialis felszín közeli rohamindító zónák meghatározására az MR-negatív és MR-pozitív epilepsziás betegekben egyaránt; elsőként választandó módszer elokvens kérge áréak közelében elhelyezkedő rohamindító zóna esetében. Az SEEG a mélyebb corticalis struktúrák (sulcus alatti dysplasiák, amygdala, hippocampus) feltérképezésére kiválóan alkalmas, azonban a kis felbontás miatt nagyon pontos tervezést igényel. Mindkét módszer magas posztoperatív rohammentességet kínál (SDG: 55%, SEEG: 64%), tolerálható szövődményrátá mellett.

Kulcsszavak: gyógyszerrezsztens epilepszia, intracranialis EEG, iEEG, SDG, SEEG, epilepsziasebészet

Levelező szerző (correspondent): Dr. TÓTH Márton, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-72) 535-900/7633, fax: (06-72) 535-911.
E-mail: toth.marton@pte.hu

Érkezett: 2020. január 9. Elfogadva: 2020. február 2.

Bevezetés

Gyógyszerrezsztens epilepszia betegség áll fönt azon betegek esetén, akiket a megfelelően beállított antiepileptikus kezelés ellenére sem lehet rohammentessé tenni (a beteg által még tolerálható dó-

sisú, legalább két különböző antiepileptikus rezsim adása mellett sem). A gyógyszerrezsztens esetek aránya 23–30%, ami Magyarországon legalább 7–18 000 beteget jelent.

Gyógyszerrezsztens epilepszia esetén a mortalitás kockázata jelentősen (4,5–9×) magasabb (sud-

den unexpected death in epilepsy, SUDEP). A SUDEP a stroke után a második számú neurológiai eredetű halálok, ha az elveszett életéveket vesszük figyelembe. A mortalitás kockázata temporalis lebény epilepsziás betegekben reszektív epilepsziabészeti műtétek követően a normál szintre csökken.

Gyógyszerrezisztens epilepszia esetén a reszektív epilepsziabészeti eljárás jelenti a rohammentesség eléréséhez a legjobb esélyt. Az intézetünkben elvégzett 72 reszektív epilepsziabészeti beavatkozást követően betegeink 76%-a vált rohammentessé, hasonlóan a nemzetközi adatokhoz. Az összes műtéti beavatkozásra noninvasív vizsgálatokat követően került sor (döntő hányadban temporalis lebény epilepszia betegek esetén), a közlésre került időszakban intézetünkben még nem zajlottak invazív EEG-eljárások.

NONINVAZÍV VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEK GYÓGYSZER-REZISZTENS EPILEPSZIA ESETÉN

Az epilepsziás betegek kivizsgálásában alapvető szerepet tölt be az auto- és heteroanamnézis, a

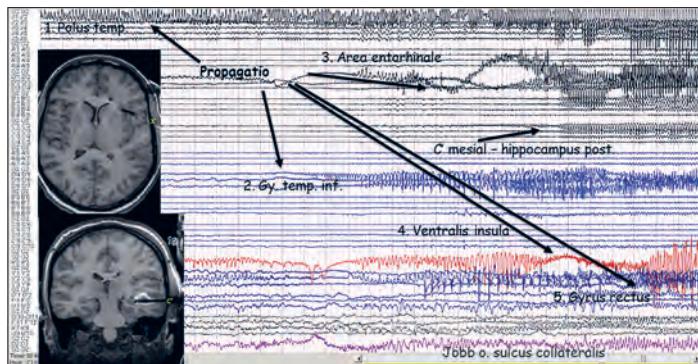
rohamszemiológia, a noninvasív videó-EEG-monitorizálás, a neuropszichológiai kivizsgálás, valamint az epilepsziaprotooll szerint elvégzett koponya-MR-vizsgálat. A gyógyszerrezisztens fokális epilepsziások 17–34%-ában az epilepsziaprotooll szerint elvégzett koponya-MR-vizsgálat specifikus epileptogén laesiót nem mutat: ezekben az esetekben leggyakrabban a fokális corticalis dysplasiák „legyenyhébb”, FCD1-es altípusa áll az epilepszia betegség hátterében (erre látható példa a saját anyagunkból az 1. és 2. ábrán).

LEHETSÉGES BETEGUTAK GYÓGYSZERREZISZTENS EPILEPSZIA ESETÉN, A NONINVAZÍV VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK TUDATÁBAN

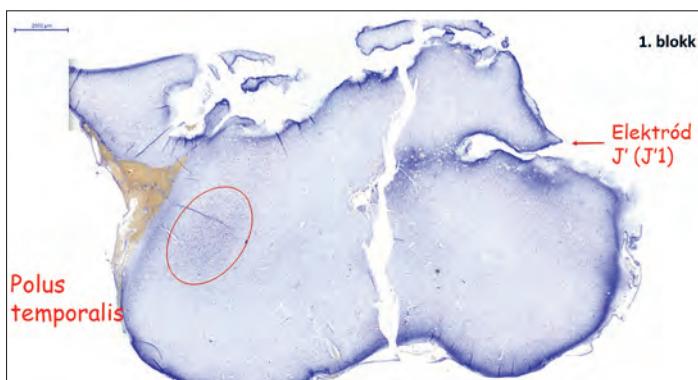
Négy választható opció áll fent gyógyszerrezisztens epilepszia betegség esetén, ezek közül három terápiás lehetőség: 1. reszektív epilepsziabészeti beavatkozás intraoperatív elektrofisiológiai kiterjesztéssel vagy a nélküli; 2. neuromodulációs kezelés [vagusideg stimulátor (VNS), illetve mélyagy stimulátor (DBS) implantációjával]; 3. új gyógyszeres kezelés.

A fenti terápiás lehetőségek közül a gyógyszerrezisztens epilepsziás beteg esélye a rohammentességre messze a reszektív műtét elvégzését követően a legmagasabb. Emiatt ha a diagnosztikus bizonytalanságok vagy ellentmondások ellenére akár a legkisebb esély is mutatkozik reszektív sebészeti eljárásra, akkor a negyedik, diagnosztikus lehetőség jön szóba, 4. az invazív EEG-monitorozás.

A következő esetekben válik szükségessé az invazív EEG-monitorozás: 1. amennyiben a beteg vizsgálati eredményei diszkordánsak, 2. a specifikus epileptogén laesio elokvens corticalis área mellett helyezkedik el közvetlenül, 3. extratemporalis betegek MR-negativitása esetén. MR-negativitás esetén a rohammentesség esélye jelentősen, 60–90%-ról 20–65%-ra csökken.



1. ábra. A Pécsi Tudományegyetemen végzett első SEEG-monitorozás során rögzített habituális roham iEEG-görbéje



2. ábra. Az SEEG-monitort követően elvégzett temporalis pólus reszekció szövettani eredménye: a J' elektród szúrcsatornája mellett fokális corticalis dysplasia 1 (FCD1) látható

Intracranialis EEG-vizsgálati módszerek

Az elmúlt évtizedben jelentős változás állt be az epilepsziabészeti beavatkozások összetételében világszerte: a temporalis lebény epilepsziás műtéti esetek aránya mind abszolút, mind relatív értelemben jelentősen csökkent, míg a preoperatív kivizsgálási időtartam inkább nőtt. Így az invazív EEG-(iEEG-) vizsgálatok jelentősége Európa-szerte megnőtt.

Az iEEG-monitorizálás céljára jelenleg háromfajta elektróda használata a legelterjedtebb: 1. for-

men ovale (FO) elektróda, 2. subduralis strip vagy grid elektróda (SDG), 3. sztereotaxiás technikával behelyezett mélyelektróda (sztereo-elektroencefalográfia, SEEG).

FORAMEN OVALE ELEKTRÓDÁK

Skalpi videó-EEG-vizsgálatot végzünk foramen ovale elektródák használatával kiegészítve, amennyiben a mesiotemporalis struktúrák aktivitását kívánjuk rögzíteni a rohamok alatt.

Az FO elektródot a foramen ovalén keresztül helyezik be a mesiotemporalis struktúrák alatti subduralis térbe. Használata napjainkban a bitemporalis esetekre korlátozódik.

SDG-MONITORIZÁLÁS

SDG-monitorizálás (subduralis strip vagy grid elektródák használatával) során lehetővé válik mind a corticalis konvexitáson, mind interhemisphaerailisan a felszín közelében elhelyezkedő rohamindító zóna meghatározása. A metodika megfelelő stimulációs paraméterezéssel precíz funkcionális kérgi térképezést tesz lehetővé, így elokvens kérgi áreák közelében elhelyezkedő rohamindító zóna esetén ez választandó az SEEG-vel szemben. Craniotomia szükséges lehet, mindenkorral a mély corticalis struktúrák ezen technikával nem érhetők el. Feltétlen előnye, hogy az SDG jóval olcsóbb, mint az SEEG.

SZTEREOTAXIÁS EEG

SEEG során sztereotaxiás technikával elhelyezett mélyelektródákat használnak. Ebben az esetben zárt koponyatérben, vezetőcsavarokkal meghatározott trajektoriákban, 0,8 mm-es átmérőjű, előre kialakított szúrcsatornákba behelyezett, MR-ezhető platina/iridium mélyelektródákat használnak, amik rádiófrekvenziás termokoagulációhoz is felhasználhatóak. Ezzel a metodikával mély corticalis struktúrák (insula, amygdala, hippocampus, valamint a sulcus alatti területek) is elérhetők, viszont a mintavételezés jóval körülírtabb területen lehetséges, egy másik, kisebb dimenzióban, mint subduralis stripek vagy gridek használata esetén. SEEG során multiplex lokalizációt monitorozhatunk minden féltekében, ezáltal lehetővé válik, hogy az epilepsziát hálózatként érthessük meg. Az SEEG-elektródok bevezetéséhez nem szükséges craniotomia, így a beteg számára könnyebben tolerálható, mint az SDG. A reszektív sebészeti beavatkozás akár több hónappal az SEEG-monitorizálást követően is lehetséges, ami akár több centrum közötti konzultá-

ciót is lehetővé tesz a beavatkozást illető döntést megelőzően.

NAGYFREKVENCÍÁS OSZCILLÁCIÓK (HFO)

A beültetett elektródák segítségével jobban meg tudjuk határozni a rohamindító régiót, és az ictalis tevékenység területi megoszlása tovább pontosíthatja az epileptogén zóna határait. Intracranialis elektródák használatával olyan jelenségeket detektálhatunk, amiket felszíni elektródával nem lehet. Ilyen jelenség az abnormális magasfrekvencia-oscilláció (high-frequency-oscillations, HFO), a „ripple” (80–250 Hz) és „gyors ripple” (250–500 Hz) jelenségek. A monitorizálás során rögzített rohamok során észlelhető elektrofisiológiai rohamjelenség a roham klinikai kezdetekor, ellaposodott háttéren, a háttértevékenység karakteristikájának teljes megváltoztatásával, 500 msec-nál hosszabb, 250 Hz fölötti frekvenciájú HFO, ami aztán tüskéssé lassul. Amennyiben a rohamok sztereotípen zajlanak, és a különböző időpontban lezajlott rohamok hasonló lokalizációjú elektrópozícióknak megfelelően indulnak, akkor a rohamindító zóna pontosan meghatározható a reszektív epilepsziasebészeti eljárás (cortectomy) számára.

Műtéti kimenetek és szövődmények iEEG-beavatkozásokat követően

Egy, a közelmúltban megjelent metaanalízisben SDG- és SEEG-monitorozást követő műtéti kimeneteket hasonlítottunk össze. SDG-monitort követően a betegek 88,8%-ának, míg SEEG-monitort követően a betegek 79%-ának indikáltak reszektív műtéttet. A rohammentes kimenet aránya az SDG-csoportban 55,9%, míg az SEEG-csoportban 64,7% volt.

SDG esetén a következő szövődmények fordulhatnak elő: tranziens neurológiai deficit 4,6%; intracranialis vérzés 4,0%; felszíni képletek infekciója 3,0%; megnövekedett intracranialis nyomás 2,4%; intracranialis infekció 2,3%. SEEG esetén a következő szövődmények fordulhatnak elő: intracranialis vérzés mélyelektródonként 0,08%; neurológiai infekció mélyelektródonként 0,08%; tranziens neurológiai deficit mélyelektródonként 0,04%.

Konklúzió

Napjainkban két gold standard iEEG-metodika létezik: az SDG és az SEEG, különálló filozófiai meg-

közélítéssel, különböző előnyökkel és hátrányokkal. Az SDG alkalmas a hemisphaerialis és interhemisphaerialis felszín közeli rohamindító zónák meghatározására; elsőként választandó módszer elovens kérgi áréak közelében elhelyezkedő rohamindító zóna esetében. Az SEEG a mélyebb corticalis struktúrák (sulcus alatti dysplasiák, amygdala, hippocampus) feltérképezésére kiválóan alkalmas, azonban a kis felbontás miatt nagyon pontos tervezést igényel.

Mindkét módszer magas posztoperatív rohammentességet kínál (SDG: 55,9%, SEEG: 64,7%), tolerálható szövődményráta mellett.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény megjelenését az EFOP-3.6.2-16-2017-00008 „A neuroinflammáció vizsgálata a neurodegeneratív folyamatokban: a molekulától a betegágyig” projekt támogatta.

IRODALOM

- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res* 2009;85:31-45.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.
- Mula M, Cock HR. More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24-30.
- Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006;129:18-35.
- Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17-26.
- Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53:267-71.
- De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *Lancet* 2011;378:1388-95.
- Taussig D, Montavont A, Isnard J. Invasive EEG explorations. *Neurophysiol Clin* 2015;45:113-9.
- Kwon CS, Neal J, Telléz-Zenteno J, Metcalfe A, Fitzgerald K, Hernandez-Ronquillo L, et al. Resective focal epilepsy surgery - Has selection of candidates changed? A systematic review. *Epilepsy Res* 2016;122:37-43.
- Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, Wirrell E, Van Gompel JJ, Wetjen N, et al. Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery. *JAMA Neurol* 2013;70:1003-8.
- Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010;89:310-8.
- Lőrincz KN, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Kovács N, Komoly S, et al. Epilepsziasebészeti beavatkozások eredményei a Pécsi Epilepszia Centrumban 2005 és 2016 között. *Orv Hetil* 2019;160:270-8.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
- Karis JP. Acr appropriateness criteria: Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;1222-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2008.01.010>.
- Saini J, Singh A, Kesavadas C, Thomas B, Rathore C, Bahuleyan B, et al. Role of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D FLAIR) and proton density magnetic resonance imaging for the detection and evaluation of lesion extent of focal cortical dysplasia in patients with refractory epilepsy. *Acta Radiol* 2010;51:218-25.
- Tschampa HJ, Urbach H, Malter M, Surges R, Greschus S, Gieseke J. Magnetic resonance imaging of focal cortical dysplasia: Comparison of 3D and 2D fluid attenuated inversion recovery sequences at 3T. *Epilepsy Res* 2015;116:8-14.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643-7.
- Duncan JS. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2010;6:537-50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.131>.
- Barsi P. Magnetic resonance measuring and analitic methods in epilepsy. *Ideggyogy Sz* 2011;64:300-4. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.028>.
- Alarcón G, Valentín A, Watt C, Selway RP, Lacruz ME, Elwes RDC, et al. Is it worth pursuing surgery for epilepsy in patients with normal neuroimaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:474-80.
- Chapman K. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:710-3.
- Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007;130:574-84.
- Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:54-61.
- Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735-47.
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: Stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1322-9.
- Baud MO, Perneger T, Rácz A, Pensel MC, Elger C, Rydenag B, et al. European trends in epilepsy surgery. *Neurology* 2018;91:e96-106. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005776>.

28. Velasco TR, Sakamoto AC, Alexandre V, Walz R, Dalmagro CL, Bianchin MM, et al. Foramen ovale electrodes can identify a focal seizure onset when surface EEG fails in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1300-7.
29. Eross L, Entz L, Fabo D, Jakus R, Szucs A, Rasonyi G, et al. Interhemispheric propagation of seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Ideggogy Sz* 2009;62:319-25.
30. Nilsson D, Fohlen M, Jalin C, Dorfmuller G, Bulteau C, Delalande O. Foramen ovale electrodes in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsia* 2009;50:2085-96.
31. Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, Lüders H. Chronic subdural electrodes in the management of epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2008;119:11-28.
32. Bruce DA, Buzzi JWJ. Surgical technique for the insertion of grids and strips for invasive monitoring in children with intractable epilepsy. *Child's Nerv Syst* 2000;16:724-30.
33. Halasz P, Papp L, Vajda J, Solyom A, Czirjak S. Subduralis csíkelektródák alkalmazása epilepsiás betegek műtét előtti kivizsgálásában. *Ideggogy Sz* 1996;49:83-8.
34. Bancaud JTJ. La stéréoencéphalographie dans l'épilepsie. Informations neurophysio-pathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. 1965.
35. Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, Montavont A, Rheims S, Ryvlin P, et al. Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia* 2017;58:85-93.
36. Centeno RS, Yacubian EMT, Caboclo LOSF, Carrete Júnior H, Cavalheiro S. Intracranial depth electrodes implantation in the era of image-guided surgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:693-8.
37. Mehta AD, Labar D, Dean A, Harden C, Hosain S, Pak J, et al. Frameless stereotactic placement of depth electrodes in epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2005;102:1040-5.
38. González-Martínez J, Bulacio J, Thompson S, Gale J, Smithason S, Najm I, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;78:169-79.
39. Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauer TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013;54:828-39.
40. Guénod M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia* 2004;45:1368-74.
41. Bourdillon P, Ryvlin P, Isnard J, Montavont A, Catenoix H, Mauguière F, et al. Stereotactic Electroencephalography Is a Safe Procedure, Including for Insular Implantations. *World Neurosurg* 2017;99:353-61.
42. Kerber K, Dümpelmann M, Schelter B, Le Van P, Korinthenberg R, Schulze-Bonhage A, et al. Differentiation of specific ripple patterns helps to identify epileptogenic areas for surgical procedures. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1339-45.
43. Toth M, Papp KS, Gede N, Farkas K, Kovacs S, Isnard J, et al. Surgical outcomes related to invasive EEG monitoring with subdural grids or depth electrodes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2019;70:12-9.
44. Serletis D, Bulacio J, Bingaman W, Najm I, González-Martínez J. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 2014;121:1239-46.
45. Talairach JBJ. Stereotaxic approach to epilepsy. Methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Progr Neurol Surg* 1973;5:297-354.
46. Cossu M, Cardinale F, Castana L, Citterio A, Francione S, Tassi L, et al. Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: A retrospective analysis of 215 procedures. *Neurosurgery* 2005;57:706-18.
47. Surbeck W, Bouthillier A, Weil AG, Crevier L, Carmant L, Lortie A, et al. The combination of subdural and depth electrodes for intracranial EEG investigation of suspected insular (perisylvian) epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:458-66.



PERIFÉRIÁS MOTOROS TÜNETTANNAL TÁRSULÓ KÓRKÉPEK

DELI Gabriella¹, KOMÁROMY Hedvig², PÁL Endre¹, PFUND Zoltán¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

Hungarian <https://doi.org/10.18071/isz.73.0085> www.elitmed.hu

DISEASES WITH PERIPHERAL MOTOR SYMPTOMS

Deli G, MD, PhD; Komáromy H, MD; Pál E, MD, PhD;

Pfund Z, MD, PhD

Idegggyógy Sz 2020;73(3-4):085-098.

A perifériás neuropathiák, radiculopathiák és neuronopathiák ritka, de fontos alcsoportját képezik azok a betegségek, melyekben szelektíven a motoros rostok károsodása uralja a klinikai képet. Rendszerint progrediáló, fájdalmatlan izomgyengeséggel és -sorvadással járó kórképek tartoznak ide, amelyek differenciáldiagnosztikája a gyakorlott klinikus számára is komoly kihívást jelent. A diagnózis alapját a gondos anamnézisfelvétel, a körlefolyás és a fizikális vizsgálat képezi, míg az eszközös vizsgálatok közül az elektrofiziológiának van kiemelt szerepe. A jelen közlemény célja a perifériás motoros kórképek klinikai jellegzetességeinek áttekintése, a lehetséges diagnosztikus lépések átgondolása, elkülönítésük egyéb motoros kórképektől, és a terápiás lehetőségek összefoglalása.

Kulcsszavak: perifériás motoros neuropathia, radiculopathia, neuronopathia, izomatrophia, elektroneurográfia, elektromiográfia, differenciáldiagnosztika, terápia

Diseases with peripheral motor symptoms are a rare, but important subgroup of the all peripheral neuropathies, radiculopathies and neuronopathies. In these mostly progressive neuropathies, the clinical features include pure motor symptoms with weakness and wasting of the striated muscles. The differentiation of these diseases is frequently a challenge for qualified clinical neurologists. A careful history taking, the disease time course, the findings of routine clinical physical examination and the electrophysiological studies are all necessary in the diagnostic procedure. The aim of this publication is to overview the clinical characteristics of the pure motor peripheral neuropathies, to consider the diagnostic steps and the differential diagnosis, and finally to summarize the treatment options.

Keywords: peripheral motor neuropathy, radiculopathy, neuronopathy, muscle atrophy, electroneurography, electromyography, differential diagnostics, treatment

Levelező szerző (correspondent): Dr. PFUND Zoltán, PTE, KK, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2.
Telefon: (36-30) 442-0461, e-mail: pfund.zoltan@pte.hu

Érkezett: 2018. november 12.

Elfogadva: 2019. január 14.

Aperifériás motoros neuropathiák a neuropathiák ritka alcsoportját képezik szelektív motoros károsodással. Lehetnek szerzettek és öröklődőek. A körlefolyás lehet akut, köztes és krónikus, az érintettség pedig szimmetrikus vagy aszimmetrikus. A tünettől általában progrediáló. Fájdalom az esetek többségében nem jellemző. A terápia szempontjából vannak kezelhető és nem kezelhető betegségek. Az idegi érintettség alapján az alábbi csoportokra lehet felosztani a kórképeket: 1. mononeuropathia, 2. mononeuropathia multiplex, 3. polyneuropathia, 4. polyclinic neuropathia, 5. neuronopathia, 6. mono- és polyclinic neuropathia, 7. plexopathia. A diagnosztika magában foglalja az alábbi kórképhez illesztett vizsgálatokat: anamnézis, fizikális vizsgálat, elekt-

rofiziológiai vizsgálatok, szérum- és liquoranalízis, a perifériás idegek ultrahangvizsgálata, MR-vizsgálatok, izombiopszia, genetikai vizsgálatok.

Szerzett betegségek

MONONEUROPATHIA

A *nervus (n.) medianus* legnagyobb ága, a *n. interosseus anterior* látja el a *musculus (m.) flexor pollicis longus*, a *m. flexor digitorum profundus* a 2. és 3. ujjon (utóbbi ritkábban érintett, mint a 2. ujj), és a *m. pronator quadratus*. Az ág károsodása az úgynevezett anterior interosseus neuropathia (AIN),



1. ábra. Anterior interosseus neuropathia. A kép jól mutatja, hogy az úgynevezett „OK” jel formázása – a hüvelyk és a mutató ujjak interphalangealis ízületi hajlítása – a bal kézen elmarad a jobb oldalhoz képest egy 46 éves fizikai munkát végző nőbeteg esetén

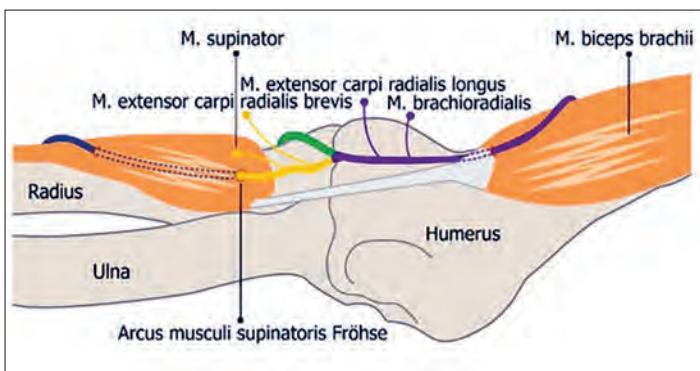
ami az első három kézujj interphalangealis flexiós gyengeségét (gyűrűképzés, **1. ábra**) és a behajlított alkár pronációs paresisét okozza (extendált állapotban a m. pronator teres, ami jelen esetben ép, pronál). Szenzoros tünet és thenar atrophy nincs. A klinikai diagnózis megerősítése elektroneurográfiás (ENG-) és elektromiográfiás (EMG-) vizsgálatokkal lehetséges. Az érintett izmok vizsgálatakor axonveszesést és denervációt lehet regisztrálni. Nagy felbontású ultrahangvizsgálattal a perifériás idegi károsodás elhelyezkedését és annak mértékét lehet vizualizálni. Akutan és erős fájdalommal kezdődő esetekben gondolni kell körülírt Parsonage–Turner-szindróma (dysimmun-mononeuropathia vagy mononeuropathia multiplex) jelenlétére, ami gyakran jelent differenciáldiagnosztika-problémát a tünetek forrásának tekintetében. Ebben az esetben nem az anterior interosseus ideg, hanem a n. medianuson belül a könyöktől proximalisan a fascicula-

ris csoport érintett. A fájdalom és a paraesthesia, valamint a felkar motoros ENG-vizsgálata segítséget adhat az idegi érintettség helyének megtalálásában. Ha csak az I. vagy a II. ujj flexiója érintett, akkor ínszakadástól kell elkülöníteni.

Terápia: az érintett végtag kímélete és/vagy sebészi beavatkozás, plexus brachialis neuritis esetén kortikoszteroid adása^{1–3}.

A n. *radialis* a cubitalis régióban két ágra oszlik: egy felületes szenzoros és egy mély motoros ágra (**2. ábra**). Ez utóbbi átfürja a m. supinatort (ezt követően n. interosseus posteriornak hívjuk), majd az os radius nyakát megkerülve az alkár extensorai között fut tovább, amelyeket motorosan ideogez be. Ha a m. supinatorba való belépés helyén („arcade of Fröhse”) nyomás alá kerül az ideg, posterior interosseus neuropathia (PIN) alakul ki. Leggyakrabban trauma vagy műtéti beavatkozás áll az idegi károsodás hátterében. Klinikailag jellegzetes az „esőujj” tartás, ritkán „esőkéz” tartás is kialakulhat; a m. extensor carpi radialis longust (± brevist) ellátó ág a m. supinatorba belépéstől proximalisan ágazik le, a csukló radialis extensiójá megtartott maradhat. Az ENG-vizsgálat az esetek többségében a n. *radialis* axonalis károsodását mutatja, az EMG-vizsgálatok denerváció jelenlétéit mutatják a m. extensor indicis proprius, a m. extensor digitorum communis és a m. extensor carpi ulnaris vizsgálatakor. A proximalis *radialis* laesiótól (retrohumeralis, axillaris) két fontos tény különíti el: 1. érzészavar nincs, 2. EMG-vizsgálattal a m. brachioradialis és az ettől proximalisabban elhelyezkedő n. *radialis* beidegzésű izmok megkíméltek. Akutan és fájdalommal kezdődő esetekben gondolni kell Parsonage–Turner-szindróma jelenlétére, ilyenkor szenzoros panaszok is megjelennek. Ugyancsak célszerű eldifferenciálni a C7 radiculopathiát. Terápia: az érintett végtag kímélete és/vagy sebészi beavatkozás, trauma és plexus brachialis neuritis esetén kortikoszteroid adása^{1, 2, 4}.

A n. *ulnaris* a Guyon-csatornában két ágra oszlik: egy felületes szenzoros és egy mély motoros ágra (**3. ábra**). A csuklótáji n. *ulnaris* károsodások több mint 75%-ában csak a mély motoros ág sérül proximalisan vagy distalisan. Proximalis laesio esetén a teljes motoros ág, következményesen az összes n. *ulnaris* által beidegzett kézizom érintett lesz (hypothenar izmai, mm. interossei, 3–4. mm. lumbricales, m. adductor pollicis, m. flexor pollicis mély feje). Distalis laesio esetén az egyetlen különbség, hogy a hypothenar izmai megkíméltek. Mindkét esetben fájdalmatlan kiskézizom-sorvadás alakul ki. Az esetek többségében a kezek visszatérő nyomással tárulsó megerőltetése (például fizikai munka, edzőterem, kerékpározás) és ganglioncysta húzódik meg a



2. ábra. Posterior interosseus neuropathia. A nervus *radialis* két ágra oszlik a könyök alatt, az érző n. *radialis superficialis* és a mozgató n. *interosseus posteriorra*. A n. *interosseus posterior* a Fröhse-árkád alatt éri el a m. *supinator*t, és innerválja az extensor izmokat. A károsodás a Fröhse-árkád magasságában alakul ki

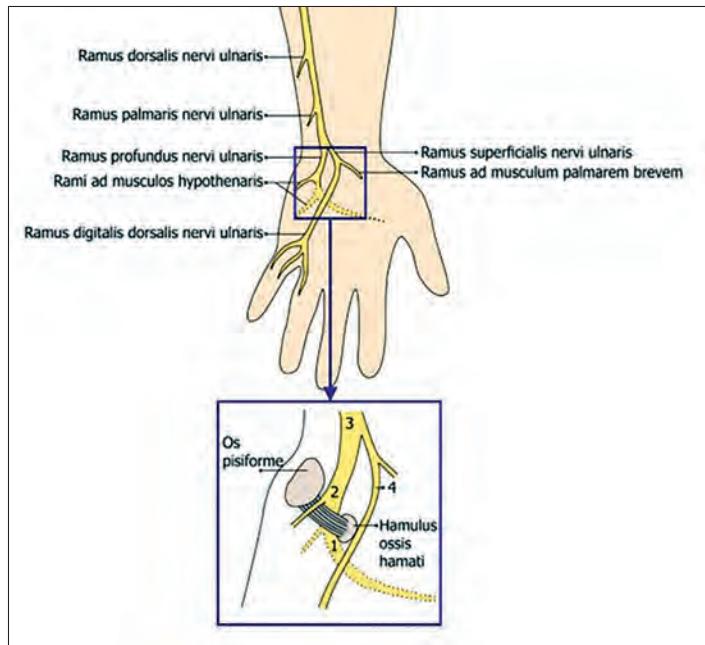
tünetek háttérében. Az ENG-vizsgálat kondukciós blokkot jelezhet a csukló magasságában (m. abductor digiti minimi és az első m. interosseus is vizsgálandó, mivel distalis károsodás esetén csak az utóbbi lesz kóros), az EMG-vizsgálatok pedig csak a n. ulnaris-innervált kézizmokban jeleznek zajló denervációt és/vagy krónikus reinnervációt az idegi károsodás lokalizációjának megfelelően. A tisztán motoros tüneteket össze lehet keverni korai fázisú alsó mozgatóneuron-betegséggel, ott azonban az izmok érintettsége szegmentális (n. medianus területi izmok is érintettek). Terápia: az érintett kéz kíméléte és/vagy sebészi beavatkozás^{1,5}.

Egyéb motoros mononeuropathiák

Incisura scapulae szindróma esetén a *nervus suprascapularis* az incisura scapulae-ban nyomás alá kerül fej feletti munkavégzés vagy intenzív vállmozgás során (például, gerelyhajítás). A kar és a váll emelésének és kifelé rotációjának gyengeségével, valamint a musculus supraspinatus és infraspinatus hypoatrophiájával társul. A fájdalomról felelős rostok a vállízületet látják el érzőrostokkal, a bőrt viszont nem. A fájdalom az esetek többségében enyhé/közepes és nem akutan kezdődik. ENG/EMG vizsgálatokkal a körkép diagnosztizálható. Immobilizáció, fizioterápia, gyulladáscsökkentő analgetikumok, korai fázisú sebészi/artroszkópos beavatkozás javasolt. Utóbbi a fájdalmat megszüntetheti, az ideg működését javítja, a kialakult izomatrophiát viszont nem befolyásolja⁶.

A *nervus thoracicus longus* nem része a plexus brachialisnak, érzőrostja nincs. A m. serratus anterior-t motorosan idegzi be. Az első borda környéki kompresszió a váll megterhelését követően az ideg sérülését eredményezheti. Az érintett oldali kar felfelé emelésének gyengesége és scapula alata a jellegzetes tünettől. ENG/EMG vizsgálatokkal az ideg folytonosságának megtartottsága, valamint az izom denervációs károsodása hatékonyan vizsgálható. Az idegi sérülést létrehozó tevékenység kerülése és a fizikális állapothoz illesztett gyógytorna javasolt⁷.

A *nervus peroneus profundus* a lábszár felső (m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus) és középső (m. tibialis anterior, m. extensor hallucis longus) harmadában izmok között halad a boka irányába, itt alagút nem található. Külső trauma, tartós nyomás hatására megsérülhet, ami a lábfej és a lábujjak dorsalflexiós gyengeségét eredményezi. A fájdalom általában nem kifejezett, szenzoros tünet a láb dorsalis oldalán az I-II. ujjaknak megfelelően megjelenhet. Intraneurális ganglioncysta jelenléte okozhat tisztán motoros tüneteket. Az *anterior tarsalis alagút szindróma* a *nervus peroneus profundus*



3. ábra. A *n. ulnaris* csukló magasságú károsodása különböző mintázatot mutathat: 1. tisztán motoros tünetek a mély palmaris motoros ág érintettsége miatt, 2. tisztán motoros tünetek a mély palmaris és a hypotenar motoros ágak érintettségével, 3. proximalis csatornakárosodás szenzoros és motoros tünetekkel, 4. tisztán szenzoros tünetek a 4. és 5. ujjak volaris szenzoros ágainak érintettsége miatt

sérülésének a következménye az inferior extensor retinaculum alatt a boka magasságában. A csatorna alját az os talus és az os naviculare közötti fascia adja. A csatornán belül az ideg mellett inak, artéria és véna is található. A II–V-ös lábujjak dorsalflexiós gyengesége mellett a fájdalom a vezető tünet, I–II. ujj szenzoros tünet jelen lehet (pici érző terület miatt a fájdalom gyakran eltakarja). Szűk és magas sarkú cipő használata, korábbi bokatörés, megerőltető lábmunka, exostosis provokáló hatású. ENG/EMG vizsgálatok a m. extensor hallucis brevis amplitúdójának csökkenését, latenciájának megnyúlását, valamint az izomban denervációs jelekkel mutathat. A láb kíméléte mellett a sebészi műtét hatékony lehet⁸.

Motoros mononeuropathia esetén ugyancsak gondolni kell Parsonage–Turner-szindróma és *intraneurális daganat* jelenlétére (lásd plexopathiák).

Az alagüt tünetek/mononeuropathia megjelenése esetén szükség lehet kiegészítő natív röntgen (RTG), nagy felbontású ultrahangos⁹ és mágnesesrezonancia-képalkotás (MR)-vizsgálatokra a diagnózis megerősítése, az etiológia meghatározása és az érintettség kiterjedésének megállapítása céljából. minden esetben cél a korai diagnosztika a másodlagos axonveszteség és az izmok elsorvadásának elkerülése érdekében.

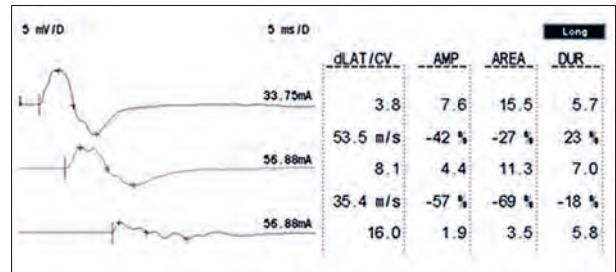
MONONEUROPATHIA MULTIPLEX

Multifokális motoros neuropathia (MMN)

Az MMN krónikus dysimmun-neuropathia/nodopathia-paranodopathia, ami az induláskor mononeuropathia, a későbbiekben mononeuropathia multiplex megjelenést mutat. A betegség kialakulásának oka nem ismert. A betegség prevalenciája 0,5–2/100 000, a férfi-nő arány 2,6–2,7:1, a betegség kezdetén az átlagéletkor 40 év (20–50 év), gyermekkorban ritka.

Az MMN legfőbb klinikai jellegzetessége a lassan progrediáló, aszimmetrikus kéz- (alkar-) ritkábban láb- (alszár-) gyengeség, ami egyetlen perifériás ideg érintettségevel kezdődik. A progresszió lehet állandó vagy szünetekkel lépcsőzetes. A második érintett ideg lehet ugyanabban a végtagban vagy a másik oldali végtagban, de lehet keresztezett (ipsilateralis felső, contralateralis alsó végtag) is. A betegség kezdetén az izomzat trophicus érintettsége enyhe, a későbbikben az axonalis degenerációnak megfelelően az atrophia kifejezettebbé válik (**4.A és B ábra**). A mélyreflexek az érintett idegi területnek megfelelően csökkentek, ritkán élénk ínreflexek is előfordulhatnak. Fasciculatio és görcs megjelenhet. Az agyidegek nem érintettek.

Az elektrodiagnosztikának (EMG, ENG, transcranialis mágneses stimuláció/TMS) kiemelkedő szerepe van a körkép diagnosztikájában és differen-

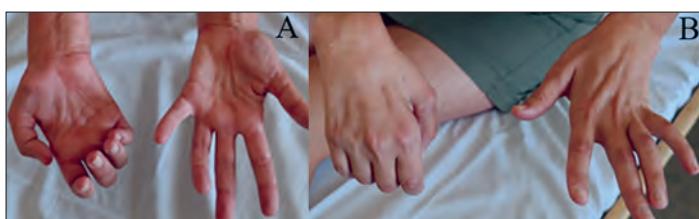


5. ábra. Multifokális motoros neuropathia (MMN) miatt kezelt 41 éves nőbeteg *n. medianus* ingerlését követően regisztrált motoros válaszai. Az amplitúdó- és területértékek, valamint a hullámmorfológiai változások konduktív blokk és temporalis diszperzió együttes jelenlétére utalnak. Ingerlési helyek: csukló, könyök, supraclavicularis árok (fáziskoltás). Elvezetés: *m. abductor pollicis brevis*

kán előfordulhat, a corticospinalis és corticobulbaris motoros pályák működése megtartott.

A szérumban az alábbi antiganglioizid IgM-antitestek mutathatók ki: leggyakoribb a GM1 (50–60%), de ritkábban GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GQ1b, szulfatid is kimutatható. A liquor fehérjetartalma általában nem emelkedett. A plexus brachialis vagy egyéb érintett perifériás ideg MR- és ultrahangvizsgálata hypertrophiát mutathat, a károsodás immunhisztokémiai vizsgálata perivascularis lymphocytainfiltrációt igazolhat.

Az MMN patogenezise immunrendszeri rendellenesség jelenlétére utal. A GM1-ganglioizidok kiemelkedően gyakoriak a Ranvier-féle befűződések nodalis és paranodalis axolemmájában. A betegek többségében specifikus fehérjék, IgM-antitestek találhatók, ezek támadják meg a mozgató idegrostok nodalis és paranodalis GM1-ganglioizdjait. A konduktív blokk az elektromos impulzusok distalis irányú terjedésekor fejlődik ki a transzmisszió fokális blokkolásának következtében, ez azonban nem pusztítja el az idegrostokat/axonokat. A vezetési blokk axonalis vezetési blokk, ezért van szinte azonnal javulás intravénás Ig-kezelés (IVIg) után, még demyelinisátiós jellegű vezetési blokk esetében 4–6 héten belül. Az idő múlásával a Ranvier-féle befűződések elleni visszatérő támadások a lokális strukturális károsodás (Nacsatornák diszfunkciója, ion-homeosztázis felborulása, paranodalis myelin hüvely fellazulása) miatt károsítják az idegrostok energiatranszportját a támadás helyétől distalisan, ami a sérülékeny rostok degenerációjához és az izomzat sorvadásához vezet. A paranodális régióban demyelinisatio alakul ki, a nodalis régió kiszélesedik, ami a feltételezések szerint konduktív blokk kialakulásához vezet. A szenzoros idegrostok szerkezete eltérő, emiatt sok-



4.A, B ábra. Multifokális motoros neuropathia (MMN) miatt kezelt 41 éves nőbeteg bilaterális kézizom-atrophiája jobb oldali hangsúlytal

ciáldiagnosztikájában. Legfontosabb jellegzetessége a motoros rostok konduktív blokkja (a motoros ideg proximalis ingerlések /compound muscle action potential CMAP/ a válasz amplitúdója legalább 50%-os terület- és amplitúdóredukciót mutat a distalis válaszhöz képest) idegi nyomásra nem típusos helyen, ami a későbbiekben a progresszióval párhuzamosan temporalis diszperzióval társulhat (**5. ábra**). A motoros vezetési sebesség általában a normális értéktartományban van. Az érintett izmok EMG-vizsgálata fibrillációt, fasciculatiót, myokymiát és krónikus reinnervációt mutathat. Enyhe szenzoros tünet rit-

kal kisebb mértékben sérülékenyek az antitestek támadáskor.

Az IVIg és a subcutan immunoglobulin (SC Ig) az egyetlen evidenciával rendelkező terápia MMN esetén. Az immunoglobulin valószínűleg gátolja a ganglioizid-antitestek kötődését a saját antigénük-höz, ezáltal a terápia megelőzi a komplementaktivációt és a következményes patofisiológiai hatásokat. Bevezető kezelés: 2 g/ttkg intravénásan, időtartama 2–5 nap; fenntartó kezelés: 0,4–1 g/ttkg intravénásan 2–5 hetente vagy subcutan. Három hónap időtartamú kezelés javasolt a terápia hatékonyságának eldöntése érdekében. A javulás általában napokon belül megjelenik (**6.A** és **B ábra**), a legtöbb betegnek ismételt infúzióra van szüksége. A nem kielégítő klinikai javulás okai: 1. a tünetek kialakulása és az első kezelés közötti időtartam hosszabb, 2. a betegség idősebb korban kezdődött, 3. súlyos izomatrophia a terápia kezdetén. Az immunterápia olyan betegek esetén is hatékony lehet, akiknél az antiganglioizid antitest jelenlétéit nem lehetett igazolni^{10–19}.

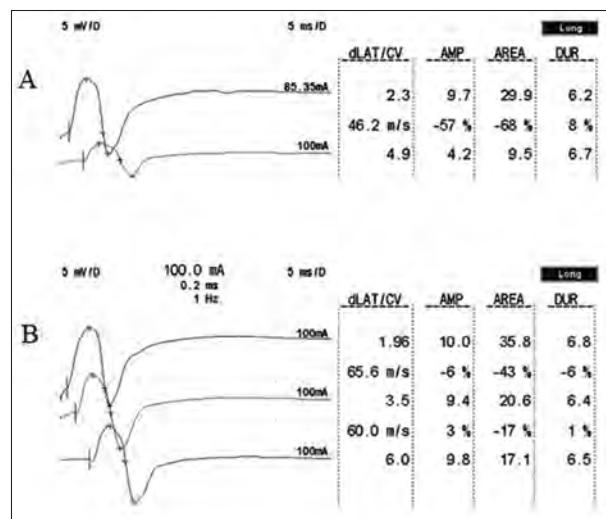
POLYNEUROPATHIA

Akut motoros axonalis neuropathia (AMAN)

Az akut gyulladásos immunmediált neuropathiák közé sorolható axonopathia/nodopathia. Távol-Kéleten és Latin-Amerikában az AMAN a Guillain–Barré-szindróma (GBS) leggyakoribb formája (30–50%), és klinikai tünetei kevésbé súlyosak, mint a nyugati féltekén, ahol a GBS 3–5%-át adja. Felnőtt- és gyermekkorban is előfordulhat.

Klinikailag az akutan megjelenő súlyos fokú négy végtagi izomgyengeség a legjellemzőbb tünet, ami distalisan súlyosabb, mint proximalisan. Nincs szenzoros tünet, ritkán diszautonómia megjelenhet, hypoareflexia jelen van. A pyramispályák nem érintettek. Agyidegtünet és hipoventiláció a betegek 1/3-ában észlelhető.

Az ENG- és EMG-vizsgálatok distalis hangsúlyú motoros axonveszteséges polyneuropathia jellegzetességeit mutatják zajló denervációval és konduktíós blokkal. A szerológiai vizsgálatok gyakran igazolnak *Campylobacter jejuni*- (60–70%), kisebb gyakorisággal *Haemophilus influenzae*- (10–20%) fertőzést, valamint GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, GD3, asialo-GM1 (GA1) és LM1/GA1 komplex IgG-anti-ganglioizid-antitest-pozitivitást. A fertőzés és az anti-ganglioizid antitestek közti összefüggést az antigén-mimikri magyarázhatja: a köröközö membránjában található lipooligoszacharid epitopok ellen termelődő antitestek keresztreagálnak a kémialeg rokon axolemmalis ganglioizidokkal. Az így képződő auto-



6.A, B ábra. Multifokális motoros neuropathia (MMN) miatt kezelt 40 éves férfi intravénás immunoglobulin-kezelés előtti (A) és utáni (B) n. radialis motoros elektro-neurográfiás vizsgálata. A mérési adatok javulást mutatnak a kezelést követően. Ingerlési helyek: csukló (A, B), könyök (A, B), felkar (B). Elvezetés: m. indicis proprius

antitestek – az MMN-hez nagyon hasonló módon – a nodalis-paranodalis axolemma dezorganizációját, vezetési zavarát idézik elő komplementmediált útvonalon. A kondukciós blokk kialakulását a paranodális myelinborítás károsodásával, ezáltal a nodus meghosszabbodásával magyarázzák. A kondukciós blokkok általában a distalis idegszakaszokon, a terminális axonok területén és az alagút szindrómák helyein alakulnak ki a vér-ideg gát gyengeségének következtében. A folyamat innen két irányba haladhat tovább: 1. gyors, spontán javulás (reverzibilis kondukciós blokk valódi de- és remyelinisatio jelei nélkül); 2. súlyos, kiterjedt axondegeneráció következményes tetraplegiával, rossz prognózissal. A litorban sejt-fehérje disszociáció észlelhető.

Terápiásan a plazmacsere (250 ml/ttkg másnaponta 4–6 alkalommal) és az IVIg (2 g/ttkg 5 napig) terápia egyaránt hatékony^{15, 20–23}.

Multifokális szerzett motoros axonopathia (MAMA)

A MAMA ritka, a krónikus gyulladásos immunmediált neuropathiák közé sorolható, végtagi hangsúlyú gyengeséggel járó körkép, ami kezeletlen esetben progrediál: súlyos polyneuropathia alakulhat ki tetraparesissel. Ugyancsak felmerülhet alsó motoneuron-betegség jelenléte, a paraspinalis izomzat azonban nem érintett. Szenzoros és autonóm tünet nincs, a mélyreflexek csökkentek vagy hiányoznak.

A corticospinalis mozgató pályák nem érintettek. Agyidegtünet nincs. Vasculitissel társuló mononeuropathia multiplex és polyneuropathia esetén a neuropathiák többsége szenzoros vagy szenzomotoros, azonban ANCA- (neutrophil sejtek citoplazmája elleni antitest) pozitivitás esetén motoros neuropathiák is megjelenhetnek²⁴.

Az ENG/EMG/TMS vizsgálatok a motoros rostok axonvesztésére utalnak. Kezdetben perifériás idegi eloszlást lehet regisztrálni, későbbiekben polyneuropathiás érintettség jelenik meg distalis > proximalis érintettséggel. Myotom érintettség és konduktív blokk nincs. A pyramispályák megkíméltek, szenzoros károsodás nincs.

Az AMAN- és MMN-betegekhez hasonlóan, a MAMA-betegek egy részében a szérumban anti-GD1a IgG gangliozid ellenanyagok jelenléte igazolható. A liquorban sejt-féhérje disszociáció ritkán mutatható ki.

Az IVIg-terápia gyakran hatékony, az orális kortikoszteroid-kezelés viszont nem. Plazmacserére vonatkozóan nincsenek megfelelő támogató adatok közölve^{25, 26}.

POLYRADICULONEUROPATHIA

Krónikus motoros gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia (motoros CIDP)

A szenzomotoros CIDP prevalenciája 0,8–8,9/100 000, bármely életkorban előfordulhat; általában 30–50 éves kor között jelenik meg, enyhe férfi túlsúlyt mutat. A CIDP 5–10%-a tisztán motoros, a Neurológiai Társaságok Európai Szövetsége (EFNS) ajánlása ezt a formát az „atípusos CIDP” formák közé sorolja.

A körlefolyásra a relapszusok és a remissziók változása jellemző. A tünetek megjelenésekor szimmetrikus motoros gyengeség észlelhető felső végtagi hangsúllyal, a vétagok distalis és proximalis részein egyaránt. A tünetek legalább nyolc héten keresztül progrediálnak. Az aszimmetrikus formát konduktív blokk és közel normális motoros vezetési sebességek esetén össze lehet keverni MMN-nel. Az ínreflexek renyhék vagy nem válthatók ki. A szenzoros és autónóm idegi funkciók épek, agyidegtünet és izomatrophia nincs. Kezeletlen betegség vagy késői kezdetű terápia esetén izomtömeg-csökkenéshez vezető másodlagos axonvesztés alakulhat ki.

Az elektrodiagnosztika proximalisan és distalisan egyaránt a perifériás motoros rostok szerzett demyelinisatiójára utal megnyúlt distalis latenciával, csökkenő vezetési sebességgel, megnyúlt F válasz latenciával és hullámmorfológiai abnormitásokkal (temporalis diszperzió és konduktív blokk). Nem kezelt esetben vagy a körkép késői fázisában króni-

kus reinnerváció és axonalis károsodásra utaló fasciculatio detektálható az izomzatban.

A szérumban anti-GM1 antitestek általában nincsenek jelen, ha igen, koncentrációjuk alacsony. Ritkán GM2, GM3, GD1a, és GD1b IgM antitestek megjelenhetnek. Az antitest-pozitivitás a liquorban nagyobb valószínűséggel jelenik meg, mint a szérumban. A liquor sejtmentes, fehérjetartalma emelkedett.

A motoros CIDP kezelésében az IVIg hatékony (első terápia 2 g/tkg 5 napig), a relapszusok és a remissziók miatt az esetek többségében fenntartó kezelés szükséges (0,4–1 g/tkg 2–5 hetente). A kortikoszteroid-terápia nem hatékony. Plazmacserét hosszú távú kezelésre nem ajánlanak^{19, 26–29}.

NEURONOPATHIA

Mozgatóneuron-betegségek

A motoneuron-betegségek éves incidenciája 1,5–2/100 000, prevalenciája 4–8/100 000, a férfiak és nők aránya 1,5, a sporadicus esetekben az életkor a tünetek kezdetekor 40–70 év. Az alábbi alcsoportokat lehet egymástól elkülöníteni:

1. Amyotrophiás lateralsclerosis (ALS): a motoneuron-betegségek 65–70%-a, az aszimmetrikus tünetek megjelenése és kiterjedtsége nagy változatos-ságot mutat, időbeli eltoldással felső és alsó motoneuron-, valamint bulbaris tünetek alakulhatnak ki.
2. Progresszív bulbaris paresis (PBP): a motoneuron-betegségek 15–20%-a, jellemzők a tisztán bulbaris tünetek, amik a későbbiekben a cervicalis izmok gyengeségével társulnak.
3. Progresszív izomatrophia (PMA): a motoneuron-betegségek 10%-a, kezdetben csak alsó motoneuron-érintettség ész-lelhető, később felső motoneuron-tünetek is megje-lennek.
4. Primer lateralsclerosis (PLS): a motoneuron-betegségek 5%-a, a tünettan legfőbb jelleg-zetessége a felső mozgatóneuronok érintettsége, amihez később bulbaris és alsó motoneuron-tüne-tek, valamint húghólyag-funkciótavar társul.

Tisztán perifériás motoros funkciótavar ALS és PMA esetén jelenik meg. Az ALS a leggyakoribb al-típus, ami különböző klinikai formában jelenik meg. Differenciáldiagnosztikai nehézséget az esetek többségében sporadicus, korai fázisú alsó motoneuron-tünettől okozhat. Az esetek 5–10%-a öröklöttet hárterű (több mint 20 gén mutációját azonosították), a betegség kezdete a fiatal felnőttkorra tehető.

Alsó motoneuron-tünetek

Distalis hangsúlyú, aszimmetrikus, szegmentális eloszlású izomatrophiával társult izomgyengeség, fasciculatio, görcsök, hipo- vagy areflexia az érin-

tettség kiterjedésének megfelelően, bulbaris tünetek bilateralis nyelvizomatrophiával és -fasciculatioval, ami nyelészavarral, nyálcsorgással és a hangképzés megváltozásával társul, hypoventiláció, a posterior cervicalis izmok paresise esetén esőfej alakul ki.

DIAGNOSZTIKA

Az anamnézis, a kórfelfolyás és a fizikális vizsgálat az esetek többségében elegendő a kórkép gyanújának kimondásához.

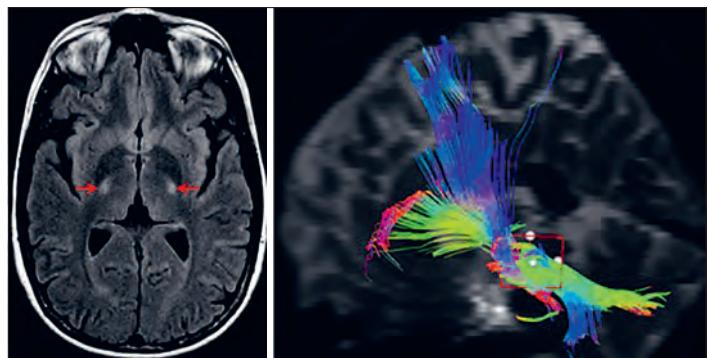
Az ALS diagnosztizálásában felállításában nincs a betegségre jellemző szerológiai teszt; a vizelet, szérum- és liquorvizsgálatok egyéb betegségek kizáráshoz szükségesek. A szérumkreatinkináz értéke megemelkedhet, akár az értéktartomány felső értékének négyzetesére.

Az elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzése a diagnózis felállításában elkerülhetetlen. Négy régiót szükséges megvizsgálni (bulbaris, cervicalis, thoracalis, lumbosacralis), három régió pozitivitása esetén a diagnózis biztosnak tekinthető. Az ENG-vizsgálatok a motoros rostok aszimmetrikus axonvesztésére utalnak. Az EMG-vizsgálatok fibrillációt, fasciculatiót és krónikus fázisú motoros egység átépülést mutatnak redukált interferencia-mintával. Az izmok érintettsége myotom eloszlást mutat. A TMS-pozitív esetben a keresztezett és a keresztezetlen pyramispályák centrális vezetési idejének a megnövelését igazolja.

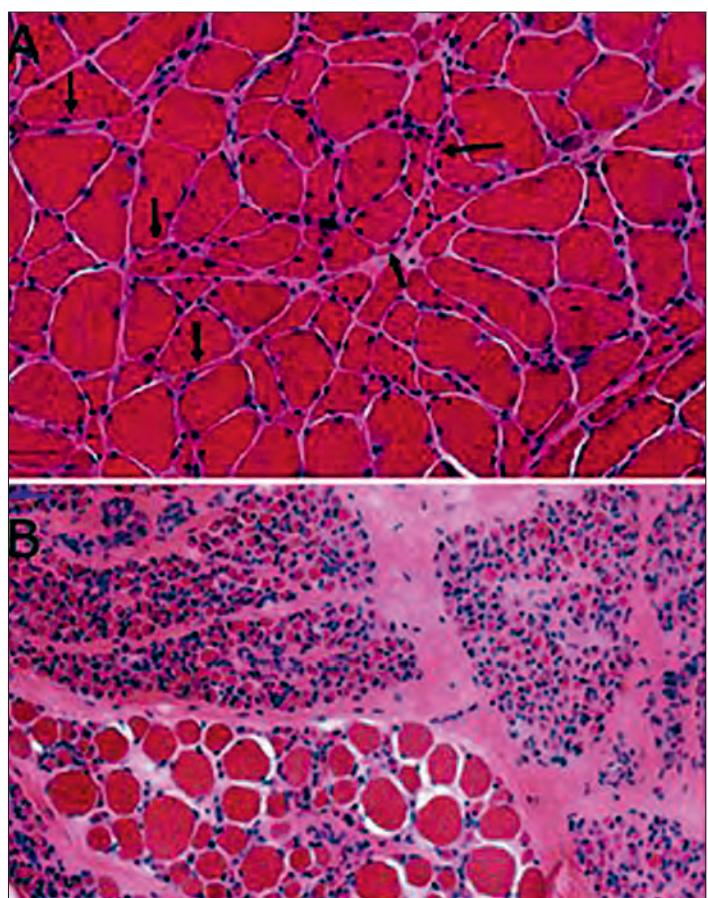
A koponya-MR-vizsgálat hiányzó felső motoneuron-tünetek és normáltartományú centrális vezetési idő esetén segíthet a pyramispálya-érintettség kimutatásában. A capsula interna hátsó részében jelzavar jelenhet meg az axiális T2 és PD (proton density) súlyozott képeken, valamint a FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) felvételeken (**7.A ábra**). DTI (diffusion tensor imaging) MR-vizsgálatok a corticospinalis pyramispályák hálózatának csökkenését igazolhatják (**7.B ábra**). Izomhisztológiai vizsgálatra ritkán van szükség. ALS-minta elkülönítése a sok hasonlóságot mutató felnőttkori spinalis izomatrophiától a betegség korai fázisában indokolt lehet (**8.A és B ábra**).

TERÁPIA

Jelenleg két igazolt hatékonyságú gyógyszer alkalmazható, melyek javíthatják a beteg fizikális állapotát és megnövelhetik a túlélés időtartamát: riluzol (blokkolja a glutamáterg neurotranszmissziót) és edaravon (potens antioxidant). Emellett a feltételezett és igazolt patomechanizmus alapján egyéb készítmények is alkalmazhatók, továbbá fontos a palliatív kezelés^{30–32}.



7.A, B ábra. A pyramispályák érintettségének eldöntésében az MR-vizsgálatok segítséget adhatnak mozgatóneuron-betegségekben. A. Az axiális FLAIR MR-vizsgálat jól mutatja a capsula interna hátsó részében megjelenő fokozott jelintenzitásokat. B. A DTI-vizsgálat a pyramispályák intracranialis térfogatának csökkenésére utal

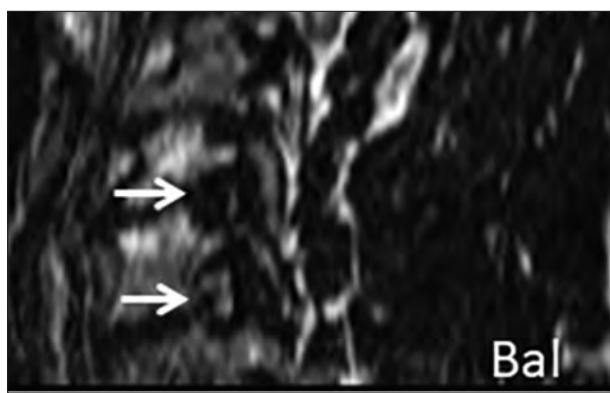


8.A, B ábra. A. Amyotrophias lateral sclerosisban szenvedő beteg izombiopsziás képe. A normális méretű rostok között elszórtan és kis csoportokban láthatók kis angularis rostok (nyílik, HE, marker: 50 µm). B. Csecsemőkori spinalis izomatrophia (Werdnig–Hoffmann-betegség). A szövettani kép nagy-csoportos atrophiát mutat, a fasciculusok többnyire atrophiás izomrostokat tartalmaznak. A kép alsó részén egy csoportban normális méretű és hypertrophiás rostok láthatóak (HE, marker: 50 µm)

MONORADICULOPATHIA ÉS POLYRADICULOPATHIA

Cervicalis motoros monoradiculopathia (C3-T1) paramedialis discus protrusio vagy úgynevezett lágy discushernia esetén alakulhat ki (ez utóbbi kapcsán kisebb méretű). Jellegzetes tünete a szegmentális motoros gyengeség az egyik felső végtagon, ami krónikus fázisban izomhypotrophiával is társulhat. Szenzoros radicularis érintettségre utaló panasz az esetek többségében jelen van radicularis fájdalommal társulva. A tisztán motoros tünetekért a ventralis radix nyomás okozta károsodása felelős. Az ENG-vizsgálatok megnyúlt F válasz latenciát mutathatnak normális distalis szenzoros válaszokkal. Az EMG az érintett izmokban (myotom eloszlás) denervációs jeleket mutathat. A leghatékonyabb képalkotó vizsgálat a protrusio vagy a discushernia megjelenítésében a cervicalis gerinc-MR-vizsgálat. A terápia lehet konzervatív vagy sebészeti³³. A cervicalis spondylosis ritka szövődménye a monoradicularis amyotrophia és izomgyengeség. A ventralis (motoros rostok) és a dorsalis (szenzoros rostok) radixok közös durazsákban, de az arachnoideaborítás miatt egymástól elkülönülve hagyják el az intravertebralis teret és lépnek ki a gerinccsatornából az intervertebralis foramenen keresztül. Az intraforaminalis osteophyták a motoros rostok körülírt károsodását okozhatják szenzoros panaszok és tünetek nélkül (9. ábra). A distalis izmok érintettsége szegmentális. A sebészeti beavatkozás a leközölt esetek többségében hatékonynak bizonyult³⁴⁻³⁶.

Motoros polyradiculopathiát diagnosztizáltak négy HIV (humán immundeficientia-vírus) -fertőzött beteg esetén. A klinikai tünetek féloldali alsó



9. ábra. 52 éves férfi beteg tisztán motoros, bal oldali C7 panasz- és tünettannal; sagittalis high-resolution T2-MR-mérés parasagittalis rekonstrukcióval a foramenre merőleges síkban. Az érintett gyöknek megfelelően a bal foramen szűkített discusosteophyta által (felső nyíl). Az érintett szegmentumról distalisan a foramen normál megjelenésű, a kiléző gyök környezetében a periradicularis zsírszövet megtartott (alsó nyíl)

végtagi motoros gyengeséget mutattak proximalis és distalis érintettséggel. A liquorban polymorphonuclearis sejtet, lymphocytákat és emelkedett összfehérjeszintet találtak. Az elektrodiagnosztika motoros axonveszesést és denervációt igazolt³⁷. Korai neuroborreliosis (Bannwarth-szindróma) esetén is lehet motoros polyradiculoneuritist észlelni MRI-kontrasztanyag-halmozással. Önálló tünetként azonban nem jelenik meg^{38, 39}.

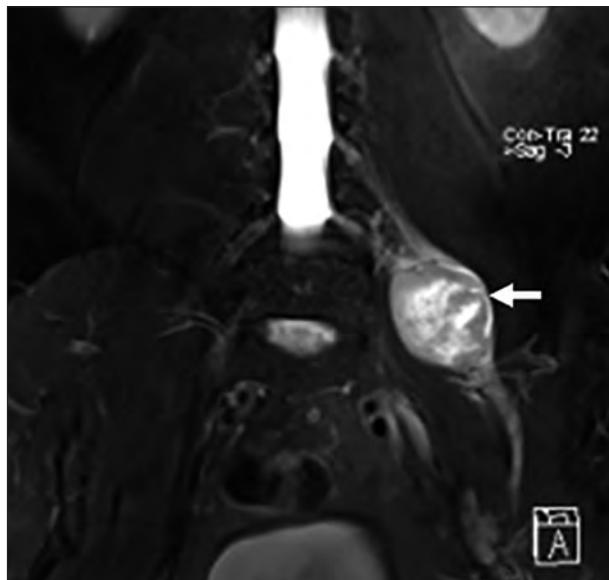
PLEXOPATHIA

A *radioterápia* perifériás tünetek (ideggyökök,plexus, ideg, izom érintettsége) kialakulásához vezethet a sugárterápiás mezőben. A sugárterápiás perifériás idegrendszeri szövődmények nem gyakoriak. Motoros radiculoplexopathia a lumbalis és a sacralis régióban kialakulhat szenzoros érintettség nélkül. A folyamat progreszív, monomeliás amyotrophia is kifejlődhet. A korai fázisban közvetlen idegi és érsérülés valószínűsíthető, a késői fázisú tünetekért az idegszöveti fibrosis és necrosis tehető felelőssé. A klinikailag észlelhető tünetek (paresis, atrophy) kiterjedése EMG-vizsgálattal meghatározható. Gyógyító terápia nincs^{40, 41}.

Varicella zoster-fertőzés esetén kialakulhat a motoros rostokat érintő plexus brachialis laesio. A tünetek kialakulásáért a szenzoros ganglionról a gerincvelői ideg ventralis ágára terjedő gyulladás tehető felelőssé, ami sokkal kifejezettemebb, mint a dermatoma vagy dermatomák érintettsége. EMG-vizsgálattal a motoros rostok érintettsége igazolható. Antivirális (acyclovir-) kezelés és kortikoszteroid-terápia adása javasolt⁴². Kialakulhat motoros polyradiculitis és szegmentális motoros gyengeség bőrtünetekkel és bőrtünetek nélkül is⁴³. Összességében a motoros tünetek ritkán jelennek meg.

Intraneurális perineurioma okozhat unilaterális motoros plexus brachialis és lumbosacralis károsodást, valamint mononeuropathiát. Kifejlődése fiatal felnőtt korban a leggyakoribb. Plexus lumbalis vagy lumbosacralis érintettség esetén az izomgyengeségekhez az esetek egy részében szenzoros tünetek nem társulnak. A perineurioma egy statikus vagy lassan progreszív hypertrophiás benignus idegtumor, ami nagyobb méret esetén több ideggyököt/lumbosacralis plexuságat érinthet. Az idegi daganat elhelyezkedése MR-, ultrahang- és EMG/ENG vizsgálatokkal megállapítható (10. ábra). A szövettani vizsgálat MRI- vagy ultrahangvezérelt fascicularis idegbioptzia révén történik. A panaszok és a tünetek függvényében a tumor sebészeti eltávolítása az esetek egy részében lehetséges⁴⁴.

A Parsonage–Turner-szindróma valójában nem akut kezdetű plexus brachialis neuritis, hanem az



10. ábra. 47 éves férfi évek óta progrediáló bal alsó végtagi izomgyengeséggel és fájdalommal; 3D T2 zsír-elnyomásos mérés coronalis rekonstrukció (MPR). Keskeny tokkal körtölve, éles körvonalú, inhomogénen, magas jelintenzitású, bal oldali perineurioma (nyíl). A környező izomzatban oedemainfiltráció nem látható. A perineurioma környezetében jól látható a lumbalis 3-as és 4-es gyökök jelenléte, ami a lumbalis (L3 gyök) és a lumbosacralis (L4 gyök) plexus károsodására utal

esetek többségében dysimmun-mononeuropathia vagy mononeuropathia multiplex; a plexopathia fejezetben a betegség patoanatómiája miatt érdemes említeni. Az érintett idegek az esetek több mint 80%-ában a karfonaton belül találhatók. A férfiak gyakrabban érintettek, mint a nők; a kórkép bár-mely életkorban megjelenhet (leggyakrabban 30 és 70 éves kor között), az esetek többsége féloldali. A háttérben állhat hereditaer kórfolyamat (hereditaer neuralgiás amyotrophia). Hirtelen kezdettel néhány nap elteltével enyhülő, erős válltáji fájdalom jelenik meg. Az érintett idegek függvényében a vállöv és a kar mozgásai gyengülnek, és szenzoros tünetek jelennék meg a n. thoracicus longus és suprascapularis kivételével. A motoros idegek axonveszesége miatt a következő hetekben súlyos izomatrophia alakulhat ki. A leggyakrabban érintett idegek és gyökök: n. suprascapularis, n. thoracicus longus, n. axillaris, n. musculocutaneus, n. radialis, n. interosseus anterior, n. interosseus posterior, n. cutaneus antebrachii lateralis, cervicalis ideggyökök. Leggyakrabban vírusfertőzés húzódik meg a háttérben. A kórkép korai fázisában elindított orális kortikoszteroid-terápiával a maradványtünetek javíthatók. Trophicus zavarral nem társuló válltáji fájdalmak

differenciáldiagnosztikájában az MRI/UH vizsgálatok segíthetnek⁴⁵⁻⁴⁷.

Génhibán alapuló kórképek

SPINALIS IZOMATROPHIA (SMA)

A spinalis izomatrophiák klinikailag és genetikailag heterogén csoportot jelentenek spinalis és ritkán bulbaris heredodegeneratív motoneuron-érintettséggel. A tünettant az izomatrophiával társuló izomerőcsökkenés dominálja. A kórkép sok átfeést mutat az ALS-sel.

AUTOSZOMÁLIS RECESSZÍV KÓRKÉPEK SMN-ÉRINTETTSÉGGEL

Az autoszomális recesszív kórképek kialakulásának oka az 5-ös kromoszóma hosszú karján található úgynevezett „survival” motor neuron 1 (SMN1) gén bialleklikus mutációja, ami az SMN protein csökkent szintjéhez vezet, majd pontosan nem ismert mechanizmusokon keresztül a mozgató neuronok pusztulását idézi elő. Ismert, hogy ugyanezen kromoszóma középső régiójában egy közel azonos gén (SMN2) is található, azonban az erről átíródó SMN fehérjének csupán 10-15%-a teljes értékű, így ez csak részben képes kompenzálni a kiesett SMN1 gén szerepét. Az SMN2 génmásolatok száma meghatározza az életkorai kezdetet, a tünetek súlyosságát és következményesen a prognózist is.

Az SMN-csoportba tartozó kórképek klasszifikációja:

SMA 1 (Werdnig–Hoffmann-betegség): prevalenciája 45%, kezdete 0–6 hónapos kor, a csecsemők ülni és állni nem tudnak, két éven belül meghalnak.

SMA 2 (krónikus Werdnig–Hoffmann-betegség): prevalenciája 23%, kezdete 18 hónapos kor előtti, a csecsemők ülni tudnak, de állni nem, négyéves koruk előtt meghalnak.

SMA 3 (Kugelberg–Welander-betegség): A kezdet alapján két csoportot lehet megkülönböztetni (3a: <3 éves kor, 3b: >3 éves kor), a prevalencia 16 és 14%; a lefolyás enyhébb, a súlyos gyengeség ellenére az érintettek képesek járni; a járás a proximalis gyengeség miatt csípőben kacsázó, a has elő-domborodik. Az életkilátások általában nem csökkennek.

SMA 4 (felnőttkori forma): a prevalencia 2%, 20 éves kor után kezdődik; ebben a csoportban a legnagyobb az SMN2 génmásolatok száma. Az érintettek a proximalis eloszlású gyengeség ellenére képesek járni, padlóról és székből nehezen állnak fel; életkilátásai nem csökkennek. Van domináns öröklésmenetet mutató forma is.

Megelőzés

A terhes nők amniocentézise, a hordozók kvantitatív PCR-vizsgálata SMN1-szám irányába.

Diagnózis

Molekuláris genetikai vizsgálatok, ENG (motoros axonveszeség), EMG (aktív denerváció és reinnerváció), izombiopszia (neurogén izomatrofia), szérumban emelkedett CK-érték.

Terápia

Nusinersen (Spinraza). A készítmény egy intrathecalisan alkalmazott antiszensz oligonukleotid (ASO), ami megnöveli az SMN2 7-es exonjának inclusióját, ezáltal dózis- és időfüggően emelkedett SMN-fehérjeszintet hoz létre a központi idegrendszerben, a vázizomzatban, a vesében és a májban. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a gyógyszer az SMN-koncentráció 2–6-szoros növeléssel a klinikai tünetek mérsékelt javulását eredményezi bármely életkorban. Magas költsége miatt jelenleg az SMA 1-csoportban alkalmazzák. Nem szabad megfeledkezni a betegek pulmonalis, gastrointestinalis és táplálási nehézségeiről, az állapothoz igazított testedzésről valamint az ortopédiai és palliatív gondozásról^{48–53}.

EGYÉB, NEM SMN SPINALIS IZOMATROPHIÁK

Az alábbi perifériás motoros kórképek tartoznak ebbe a csoportba:

SMA congenitalis törésekkel: A klinikai képet súlyos izomgyengeség, hypotonia, légzési nehézség, osteopenia, gyakori csonttörések és congenitális szívbetegség uralja. Az elektrodiagnosztika aktívan zajló denervációt mutat. Az autopszia az elülső szarvi motoros sejtek csökkenését és generalizált izomsorvadást mutat az 1-es és 2-es típusú rostok érintettségével⁵⁴.

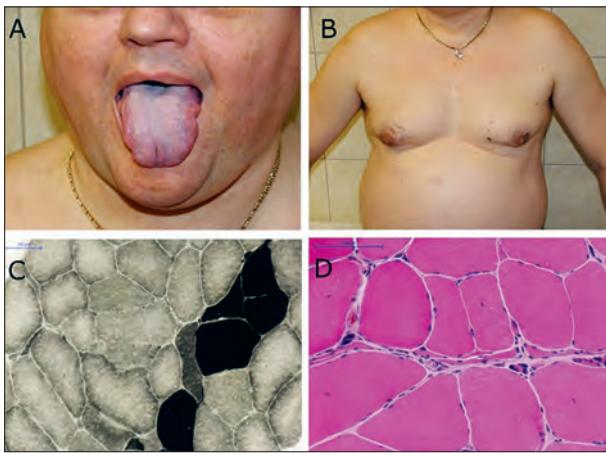
Felnőttkori proximalis SMA (Finkel-típusú): A felnőttkori proximalis spinalis izomatrophiák 30%-a tartozik ebbe a csoportba autoszomális domináns öröklődéssel. A fenotípus alapján a recesszív és a domináns kórképeket nem lehet elkülöníteni. A kórfolyamat 30 éves kor után kezdődik lassan progrediáló kétoldali proximalis alsó majd felső végtagi gyengeséggel, atrophiával, areflexiával és fasciculatióval. Az elektrodiagnosztika motoros axonveszesést és a harántcsíkolt izmok denervációját mutatja. Genetikai vizsgálatok: kromoszóma 20q13.3, missense mutáció a VAMP és VAPB membrán protein génekben⁵⁵.

Scapuloperonealis szindróma: A betegség a vállóból és az alszár elülső területi izmainak progresszív gyengeségével és sorvadásával jellemző. A fenotípus hasonló a facioscapulohumeralis izomdystrophiára és a végtagövi izomdystrophiára. A betegség neurogen/myogen eredete ENG/EMG és izombiopszia-vizsgálatokkal előtérülhető. Az autoszomális domináns SMA a 12q24.1 – q24.31 kromoszóma érintettségéhez köthető⁵⁶.

Nem progresszív juvenilis szegmentális SMA (Hirayama-betegség): A pubertás és a 25 éves kor között alakul ki, a fiúk gyakrabban érintettek, mint a lányok, a domináns kéz gyakrabban érintett, mint a nem domináns. A C7-T1 spinalis szegmentumhoz köthető tünetek (kéz- és alkargyengeség, trophicus zavar) lehetnek fél- vagy kétoldaliak. A körkép néhány évig lassú romlást mutathat, majd platófázis alakul ki. Az elektrofiziológia C7-Th1 szegmentális eloszlású, súlyos fokú, általában aszimmetrikus krónikus motoros axonvesztést mutat. Kialakulásáért az alábbi patológia tehető felelőssé: a gyorsan növő fiatalokban a csontos gerinccsatorna és annak tartamának növekedése nem tart egymással lépést, a dura feszessé vállik, leválik a csatorna hátsó faláról és flexiókor a gerincvelőt komprimálja, szöveti ischaemia kialakulhat. Emiatt a diagnózishoz hozzájárulhat a flexióban is elvégzett nyaki gerinc MR-vizsgálat. Gyógyító terápia nincs⁵⁷.

Gyermekkori SMA főként alsó végtagi érintettséggel: Ritka autoszomális domináns betegség, ami főként a combfeszítő és a csípőizmokat érinti. Az elektrodiagnosztika motoros axonveszeséget és az érintett harántcsíkolt izmok denervációját mutatja. A kórfolyamat statikus vagy lassan progrediál, és a 14q32 kromoszómához kötődik⁵⁸.

X-hez kötött bulbospinalis izomatrophia (Kennedy-betegség): Hárterében az androgén receptor gén CAG trinukleotid ismétlődésének a megnövekedése áll. A tünetek a negyedik évtizedben kezdődnek lassan progrediáló gyengeséggel és sorvadással a bulbaris és proximalis végtagizmokban. Jellegzetes a nyelv trophicus zavara (**11.A ábra**), valamint a facialis és periorális fasciculatio. A *musculus temporalis* és *masseter pectoralis* gyengesége miatt az állkapocs zárása gyengült. Dysarthria és dysphagia kialakulhat. Egyéb tünet a gynecomastia (**11.B ábra**), a testicularis atrophy, az infertilitás és a diabetes mellitus. Izomgörcsök és fáradékonyág jelen lehetnek. A laborvizsgálat emelkedett szérum-CK-értéket mutathat. ENG/EMG vizsgálatok a motoros rostok axonveszeségét és neurogén denervációt jeleznek. Az izombiopsziás minta krónikus neurogén laesio típusos jeleit mutatja (**11.B, D ábra**). Állapotot javító gyógyszeres terápia nincs^{59, 60}.



11.A, B, C, D ábra. 55 éves férfi beteg X-kromoszómához kötött bulbospinalis izomatrophiával (Kennedy-betegség). A. A nyelv kétoldali trophicus zavara. B. Gynecomastia. C–D. M. tibialis anterior biopsziás minta krónikus neurogen laesio típusos jeleivel. C. Rosttípus-csoportosulás (ATP-áz pH 4,6, marker: 100 µm). D. Kicscsoportos rostrophyia (HE, marker: 100 µm)

Csecsemőkori SMA arthrogryposissal: X-hez kötött recesszív körkép, ami az UBE1 gén mutációjának következtében alakul ki. Már a születést követően észlelhető a hypotonia, areflexia, dysmorph arc és a többszörös congenitalis kontraktúra. A betegek többsége csecsemőkorban hal meg respiratórikus szövődmények miatt⁶¹.

Distalis spinalis izomatrophiák (dSMA): A dSMA szimmetrikus distalis gyengeséggel és izomsorvadással jellemző heterogén betegségcsoport, oka a gerincvelői elülső motoros sejtek degenerációja. Kilenc autoszomális domináns és 5 autoszomális recesszív körkép található a csoportban eltérő klinikai tünetekkel és génhibával. A kezdet lehet csecsemőkori, de többségében gyermekkori, ifjúkori és felnőttkori. Gyógyító terápia nincs. EMG/ENG vizsgálatokkal a distalis hereditaer motoros neuropathiától (dHMN) szükséges elkülöníteni ezeket a körképeket^{62, 63}.

Pontocerebellaris hypoplasia (PCH1) – SMA: Csecsemőkori körkép, microcephaliával, a pszichomotoros fejlődés elmaradásával és izom hypotoniatval. A gerincvelő és harántcsíkolt izom patológiája megegyezik az SMA1 esetén tapasztaltakkal. Hátról terében az EXOSC3 gén mutációját írták le⁶⁴.

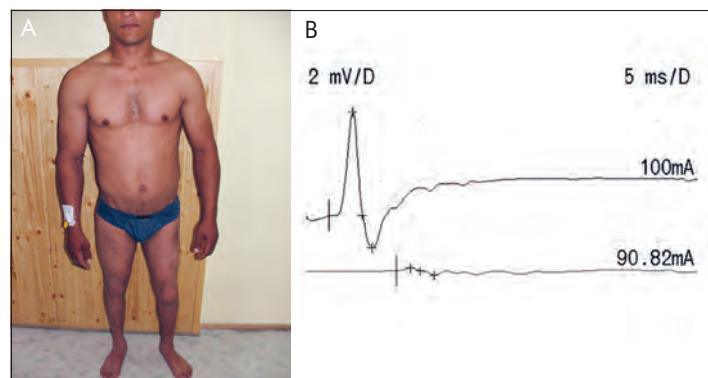
Distalis hereditaer motoros neuropathia (dHMN), motoros Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2)

Az öröklődő neuropathiák tisztán motoros formái tartoznak ide. Bármely életkorban kezdődhettek, prevalenciájuk ~2/100 000. Az esetek többsége

szimmetrikus eloszlású, hosszúságfüggő, alsó végtagi hangsúlyú (**12.A ábra**), lassan progrediáló betegség, ismertek azonban felső végtagi hangsúlyú, rekeszizmot vagy hangszálat érintő, sőt pyramidiselekkel társuló variánsok is (dHMN plusz szindrómák). Az ENG motoros axonveszteséget jelez, ép szenzoros válaszok mellett, azonban motoros demyelinisatio is megjelenhet (**12.B ábra**). Néhány esetben a neuromuscularis transzmisszió érintettsége is kimutatható. Az EMG-vizsgálat krónikusan átépült motoros egységpotenciálokat mutat redukált interferenciamintával, tehát a patológia döntően axonalis károsodás. Genetikailag igen heterogén betegségcsoport, eddig közel 30 patogén mutáció ismert (az új generációs szekvenciavizsgálatok elterjedésével ez a szám folyamatosan növekszik). Klinikai és genetikai átfedés mutatkozik a dHMN és a motoros CMT2 között, emiatt elkövethető, hogy a dHMN a CMT2 alcsoportja⁶⁵.

PORPHYRIA

A hem bioszintézés örökletes zavara következtében a porfirinenek felhalmozódnak. Az enzimhiba helye szerint beszélhetünk hepatikus és eritropoetikus porphyriáról, előbbi esetben a hibás enzim a májban található, utóbbi esetén a vörösvértestekben. Leggyakoribb porphyriák: 1. akut intermittáló porphyria; 2. p. cutanea tarda; 3. porphyria cutanea tarda. Perifériás (motoros polyneuropathia) és centrális idegrendszeri (epilepsziás rohamok, pszichózis) tünetek észlelhetők egyéb szervi érintettségre utaló tünetek mellett. A neurológiai körképet perio-



12.A, B ábra. *Distalis hereditaer motoros neuropathia (dHMN).* A. 28 éves férfi alsó végtagi, minden oldali, dominálóan térdtől distalisan megjelenő izomatrophiája. A beteg egy apró településen élő, több generációra kiterjedő, autoszomális domináns öröklésmenetet mutató család tagja. B. *Distalis hereditaer motoros neuropathia (dHMN)* miatt vizsgált 28 éves férfi beteg n. tibialis ENG-vizsgálata; motoros axonveszteség, konduktíos blokk és temporalis diszperzió. Ingerlés: belső boka és térdhajlat. Regisztráció: m. abductor hallucis

dikusan jelentkező, akut vagy szubakut négy végtagi gyengeség jellemzi. Elektrodiagnosztika: motoros hangsúlyú, dominálóan axonveszteséges polyneuropathia, szenzoros válaszok épekként vagy az amplitúdó alacsonyabb⁶⁶.

Összefoglalás

A tanulmányban a szerzett és örökletes perifériás motoros tünettannal társuló körképek irodalmi áttekintése történt meg saját klinikai beteganyag és ábrák felhasználásával. A tanulmány a napi klinikai gyakor-

latban segítséget nyújthat a hasonló klinikai tüneteket mutatók betegségeinek eldifferenciálásában.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton fejezik ki hálás köszönetüket Lábady Ildikónak, a Pécsi Tudományegyetem, Neurologiai Klinika, EMG Laboratórium klinikai szakasszisztensének áldozatos munkájáért és Ollmann Ágnes grafikusnak az elkészített ábrákért.

TÁMOGATÁS

P. Z. PTE ÁOK-KA-2017-23, P.E. PTE ÁOK-KA-2018-10

IRODALOM

1. Strohl AB, Zelouf DS. Ulnar Tunnel Syndrome, Radial Tunnel Syndrome, Anterior Interosseous Nerve Syndrome, and Pronator Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25(1):e1-e10. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-16-00010>
2. Milner CS, Kannan K, Iyer VG, Thirkannad SM. Parsonage-Turner syndrome: Clinical and epidemiological features from a hand surgeon's perspective. *Hand (N Y)* 2016;11(2):227-31. <https://doi.org/10.1177/1558944715627246>
3. Scheidl E, Böhm J, Farbaky Z, Debreczeni R, Bereczki D, Arányi Z. The significance of high-resolution ultrasonography in the diagnosis of peripheral nerve disorders. *Ideggogy Sz* 2013;66(1-2):4-13.
4. Arányi Z, Csillik A, Dévay K, Rosero M, Barsi P, Böhm J, Schelle T. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: Enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve* 2015;52(4):503-11. <https://doi.org/10.1002/mus.24615>
5. Bachoura A, Jacoby SM. Ulnar tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 2012;43(4):467-74. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2012.07.016>
6. Momaya AM, Kwapisz A, Choate WS, Kissnerberth MJ, Tolan SJ, Lonergan KT, et al. Clinical outcomes of suprascapular nerve decompression: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2018;27(1):172-80. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.09.025>
7. Seror P, Lenglet T, Nguyen C, Ouaknine M, Lefevre-Colau MM. Unilateral winged scapula: Clinical and electrodiagnostic experience with 128 cases, with special attention to long thoracic nerve palsy. *Muscle Nerve* 2018;57(6):913-20. <https://doi.org/10.1002/mus.26059>
8. Andresen BL, Wertsch JJ, Stewart WA. Anterior tarsal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(11):1112-7.
9. Csillik A, Tóth M, Arányi Z. Tumour-like giant nerves in entrainment neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2018;129(3):555-7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.027>
10. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2006.00058.x>
11. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2011;8(1):48-58. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.175>
12. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):87-91. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205856>
13. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci* 2012;19(9):1201-9.
14. Léger JM, Guimarães-Costa R, Iancu Ferfoglia R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(3):109-22. <https://doi.org/10.1177/1756285615575269>
15. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1186-95. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310097>
16. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve* 2016;54(5):864-71. <https://doi.org/10.1002/mus.25138>
17. Stangel M, Gold R, Pittrow D, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, et al. Treatment of patients with multifocal motor neuropathy with immunoglobulins in clinical practice: the SIGNS registry. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(3):165-79. <https://doi.org/10.1177/1756285616629869>
18. Haakma W, Jongbloed BA, Froeling M, Goedee HS, Bos C, Leemans A, et al. MRI shows thickening and altered diffusion in the median and ulnar nerves in multifocal motor neuropathy. *Eur Radiol* 2017;27(5):2216-24. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4575-0>
19. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017;13(9):533-47. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.84>
20. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical Presentation and Course of Childhood Guillain-Barré Syndrome: A Prospective Multicentre Study. *Neuropediatrics* 2007;38(1):10-7. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981686>
21. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12(12):1180-8. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70215-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70215-1)

22. Kumar M, Aroor S, Mundkur S, Kumar S. Guillain-Barré syndrome: a clinical study of twenty children. *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):SC09-12.
23. Shahrizaila N, Kokubun N, Sawai S, Umapathi T, Chan YC, Kuwabara S, et al. Antibodies to single glycolipids and glycolipid complexes Guillain-Barré syndrome subtypes. *Neurology* 2014;83(2):118-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000577>
24. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, Arden NK, Collins MP, Guillemin L, et al.; European Vasculitis Study Group. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(12):2214-22. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker266>
25. Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, Wolfe GI, Nations SP, Saperstein DS, Amato AA. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology* 2002;58(4):615-20. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.4.615>
26. Fischer D, Grothe C, Schmidt S, Schröder R. On the early diagnosis of IVIg-responsive chronic multifocal acquired motor axonopathy. *J Neurol* 2004;251(10):1204-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0507-z>
27. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248(9):772-7. <https://doi.org/10.1007/s004150170093>
28. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al.; European Federation of Neurological Societies.;Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356-63. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01278.x>
29. Kimura A, Sakurai T, Kounura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, et al. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2010;257(4):621-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5386-x>
30. Lonergan R, Mistumoto H, Murray B. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL editors. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. New York: Springer Science + Business Media; 2014. p. P395-423. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6567-6_20
31. Mathis S, Couratier P, Julian A, Corcia P, Le Masson G. Current view and perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res* 2017;12(2):181-4. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.200794>
32. Sawada H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(7):735-8. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1319937>
33. Dubuisson A, Lenelle J, Stevenaert A. Soft cervical disc herniation: a retrospective study of 100 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125(1-4):115-9. <https://doi.org/10.1007/bf01401837>
34. Russell SM, Benjamin V. Posterior surgical approach to the cervical neural foramen for intervertebral disc disease. *Neurosurgery* 2004;54(3):662-5. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000108781.07294.13>
35. Kaneko K, Taguchi T, Toyoda K, Kato Y, Azuma Y, Kawai S. Distal-type cervical spondylotic amyotrophy: assessment of pathophysiology from radiological findings on magnetic resonance imaging and epidurally recorded spinal cord responses. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(9):E185-8. <https://doi.org/10.1097/00007632-200405010-00022>
36. Mori K, Yamamoto T, Nakao Y, Maeda M. Cervical spondylotic amyotrophy treated by anterior decompression. Three case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46(7):366-70. <https://doi.org/10.2176/nmc.46.366>
37. Benatar MG, Eastman RW. Human immunodeficiency virus-associated pure motor lumbosacral polyradiculopathy. *Arch Neurol* 2000;57(7):1034-9. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.7.1034>
38. Charles V, Duprez TP, Kabamba B, Ivanoiu A, Sindig CJ. Poliomyelitis-like syndrome with matching magnetic resonance features in a case of Lyme neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(10):1160-1. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.121103>
39. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(6):1079-87. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a1579>
40. Pradat PF, Delanian S. Late radiation injury to peripheral nerves. *Handb Clin Neurol* 2013;115:743-58. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52902-2.00043-6>
41. Stubblefield MD. Neuromuscular complications of radiation therapy. *Muscle Nerve* 2017;56(6):1031-40.
42. Ismail A, Rao DG, Sharrack B. Pure motor Herpes Zoster induced brachial plexopathy. *J Neurol* 2009;256(8):1343-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5149-8>
43. Merchant MP, Gruener G. Segmental zoster paresis of limbs. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36(6):369-75.
44. Mauermann ML, Amrami KK, Kuntz NL, Spinelli RJ, Dyck PJ, Bosch EP, et al. Longitudinal study of intraneurial perineurioma - a benign focal hypertrophic neuropathy of youth. *Brain* 2009;132(Pt 8):2265-76. <https://doi.org/10.1093/brain/awp169>
45. Gaskin CM, Helms CA. Parsonage-Turner syndrome: MR imaging findings and clinical information of 27 patients. *Radiology* 2006;240(2):501-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2402050405>
46. Scalp RE, Wenger DE, Frick MA, Mandrekar JN, Adkins MC. MRI findings of 26 patients with Parsonage-Turner syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(1):W39-44. <https://doi.org/10.2214/ajr.06.1136>
47. Sneag DB, Rancy SK, Wolfe SW, Lee SC, Kalia V, Lee SK, Feinberg JH. Brachial plexitis or neuritis? MRI features of lesion distribution in Parsonage-Turner syndrome. *Muscle Nerve* 2018;58(3):359-66. <https://doi.org/10.1002/mus.26108>
48. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358-68. <https://doi.org/10.1086/338627>
49. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol* 2005;57(5):704-12. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
50. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, Heller R. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet* 2006;119(4):422-8. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0156-7>
51. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al.; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027-49. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>
52. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol* 2011;68(8):979-84. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.74>

53. Paton DM. Nusinersen: antisense oligonucleotide to increase SMN protein production in spinal muscular atrophy. *Drugs Today (Barc)* 2017;53(6):327-37.
<https://doi.org/10.1358/dot.2017.53.6.2652413>
54. Borochowitz Z, Glick B, Blazer S. Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. *J Med Genet* 1991;28(5):345-8.
<https://doi.org/10.1136/jmg.28.5.345>
55. Richieri-Costa A, Rogatko A, Levinsky R, Finkel N, Frota-Pessoa O. Autosomal dominant late adult spinal muscular atrophy, type Finkel. *Am J Med Genet* 1981;9(2):119-28.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320090206>
56. Isozumi K, DeLong R, Kaplan J, Deng HX, Iqbal Z, Hung WY, et al. Linkage of scapuloperoneal spinal muscular atrophy to chromosome 12q24.1-q24.31. *Hum Mol Genet* 1996; 5(9):1377-82.
<https://doi.org/10.1093/hmg/5.9.1377>
57. Lay SE, Sharma S. Hirayama Disease (Non-progressive Juvenile Spinal Muscular Atrophy). 2018 May 3. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
58. Harms MB, Allred P, Gardner R Jr, Fernandes Filho JA, Florence J, Pestronk A, et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology* 2010;75(6):539-46.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ec800c>
59. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352 (6330):77-9.
<https://doi.org/10.1038/352077a0>
60. Amato AA, Prior TW, Barohn RJ, Snyder P, Papp A, Mendell JR. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology* 1993;43(4):791-4.
<https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.791>
61. Ramsler J, Ahearn ME, Lenski C, Yariz KO, Hellebrand H, von Rhein M, et al. Rare missense and synonymous variants in UBE1 are associated with X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2008;82(1):188-93.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.09.009>
62. Harding AE, Thomas PK. Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report on 34 cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 1980;45(2-3):337-48.
[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(80\)90177-x](https://doi.org/10.1016/0022-510x(80)90177-x)
63. Irobi J, Dierick I, Jordanova A, Claeys KG, De Jonghe P, Timmerman V. Unraveling the genetics of distal hereditary motor neuronopathies. *Neuromolecular Med* 2006;8(1-2): 131-46.
<https://doi.org/10.1385/nmm:8:1:131>
64. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, Geiger D, Segel R, Lee M, et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(2):281-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.07.006>
65. Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, Antoniadi T, Evangelista T, Miller J, et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies. *Neurology* 2017;88(13):1226-34.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003772>
66. Tracy JA, Dyck PJ. Porphyria and its neurologic manifestations. *Handb Clin Neurol* 2014;120:839-49.

**AZ IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE LEGJOBB EREDETI KÖZLEMÉNY DÍJÁT
2019-BEN A KÖVETKEZŐ TANULMÁNY NYERTE:**

Utilization of acute vascular imaging and neurointervention for acute ischaemic stroke patients
in 20 Hungarian stroke centers.

Pozsegovits K, Szabó G, Szupera Z, Nagy P, Németh L, Kondákor I, Tusa C, Berente L,
Salacz P, Vécsei L, Sas K, Semjén J, Nikl J, Szapáry L, Kakuk A, Rózsa C, Horváth M, Imre P,
Köves Á, Balogh I, Molnár S, Folyovich A, Al-Muhanna N, Béres-Molnár AK, Hahn K, Kristóf P,
Szász AS, Szűcs A, Bereczki D.

Idegggyogy Sz. 2019 Nov 30;72(11-12):407-412. doi: 10.18071/isz.72.0407.

A szerzők egy éves előfizetést kapnak az Idegggyógyászati Szemlére.



A HAGYOMÁNYOS EEG ÚJ FELADATAI

CLEMENS Béla, PUSKÁS Szilvia

Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Neurológiai Osztály, Debrecen

□ Hungarian □ <https://doi.org/10.18071/isz.73.0099> □ www.elitmed.hu

NEW APPLICATIONS OF CONVENTIONAL EEG ANALYSIS

Clemens B, PhD; Puskás Sz, PhD
Idegggyógy Sz 2020;73(3-4):099–110.

Az utóbbi néhány év kutatási eredményei arra utalnak, hogy a hagyományos EEG-vizsgálat diagnosztikai feladatai jelentősen megszaporodtak az ideg- és elmegyógyászati területén. A feladatok elsősorban a már jól ismert epileptiform tranzisziens elemek regisztrálására vonatkoznak, amelyek számos központi idegrendszeri betegségben gyakrabban fordulnak elő és nagyobb patofiziológiai jelentőségűek, mint eddig gondoltuk. Újabb, egyelőre hivatalosan még nem „epileptiform”-nak minősített EEG-jelenségek is felbukkantak a látóhatáron, amelyek epilepsziához való viszonya még pontosításra szorul; de ez is csak a megfelelő regisztrálási technika kidolgozása és elterjesztése után lehetséges.

Az új kihívásokra a mai „standard EEG” vizsgálat ritkán ad megfelelő választ. Hatékonyságának növeléséhez a már kidolgozott technikai fejlesztések széles körű elterjesztése szükséges, így az elektródok számának növelése, a felvételek időtartamának jelentős megnyújtása és lehetőség szerint az epileptiform aktivitások automatikus, gépi felismerése. A szerzők e munkájukban röviden összefoglalják az „epileptiform” aktivitások fogalmának kiterjesztését, azok neurofiziológiai jelentőségét, epidemiológiaját és klinikai jelentőségét ideg- és elmegyógyászati körökben. Kitérnék arra, milyen technikai háttér szükséges ezek regisztrálásához. Fontosnak tartják hangsúlyozni, hogy ismereteink pontossásához számos beteg vizsgálata szükséges, ezért javasolják az említett technikai háttér minél több elemének meghatározását minél több EEG-laboratóriumban, amelyekben megvannak a személyi és tárgyi feltételek a „hagyományos” EEG-diagnosztika továbbfejlesztésére.

Kulcsszavak: EEG, epileptiform tranzisziens elemek, új kihívások

Neurophysiological research suggests that the so-called “standard” EEG analysis has been confronted with new diagnostic challenges. The findings mainly concern the occurrence, the neurophysiological and clinical significance of epileptiform EEG discharges in several neurological and psychiatric disorders. In addition to well-known interictal and ictal discharges, a growing number of recently recognized epileptiform phenomena have been described. The first reports suggested that they might be relevant for the comprehensive description of epileptic dysfunction and might contribute to diagnosis and treatment as well.

However, considerable improvement of present-day “standard” EEG technique is necessary to give an appropriate answer to most challenges. Reliable registration and quantitative assessment of well-known epileptiform transients require extended electrode coverage of the head (high-density EEG) and long-term recordings including waking and sleep states to estimate frequency and dynamics of targeted activities. Computer-based automatic event detection is preferable to spare time and cost of the evaluation.

The authors review recent progress concerning epidemiology, neurophysiology and clinical impact of well-known epileptiform transients and candidate epileptiform activities in neurological and psychiatric conditions. However, recent results need confirmation in large patient populations; therefore, research should not be restricted to a few central laboratories.

Keywords: EEG, epileptiform transients, new challenges

Levező szerző (correspondent): Dr. PUSKÁS Szilvia, Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Neurológiai Osztály; 4031 Debrecen, Bartók Béla u. 3. Telefon: (06-52) 511-792, fax: (06-52) 511-729.

E-mail: szilvia.puskas@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0001-8471-1288>

Érkezett: 2019. január 7. Elfogadva: 2019. február 5.

Az utóbbi évek kutatásai vitathatatlanul bizonyítják, hogy az EEG-vel regisztrálható, úgynevezett epileptiform jelenségek (interictalis, ictalis aktivitások) gyakoribbak és nagyobb jelentőséggel bírnak a neurológia és pszichiátria számos területén, mint eddig gondoltuk. Emellett a táguló látóháton eddig nem ismert jelenségek is feltűntek, amelyeket az epilepsziához fűződő szoros kapcsolatuk miatt „epileptiform”-nak minősíthetünk. Az új ismeretek cárólják a nézetet, ami szerint a hagyományos EEG világában sok újdonság már nem várható. Az epileptiform jelenségek növekvő klinikai jelentőségének felismerése azt is jelenti, hogy a jelenleginél nagyobb erőfeszítésekkel kell tenni detektálásukra, mégpedig a minden nap rutinmunkában, nem csak a vezető laboratóriumokban. El kell ismerni, hogy a mai „standard EEG” gyakorlata nem felel meg az új kihívásoknak. A címben szereplő „hagyományos EEG” kifejezés arra utal, hogy a munkánkban szereplő jelenségek – azok nagyságrendjétől függetlenül – hagyományos módon ismerhetők fel. Ez az EEG-szignál amplitúdójának idő szerinti változását és annak elemzését jelenti, ahogyan azt évtizedek óta tessük.

Az „epileptiform” jelenségek körének kiterjesztése

Az interictalis epileptiform potenciálok különféle formáit (amelyeket e munkában összefoglalóan „tüske” néven emlíünk) és az ictalis aktivitásokat jóls ismerjük minden nap gyakorlatunkból. Tekintsünk el most attól, hogy nem mindig lehetséges a „tüske vagy nem tüske” és az „interictalis vagy ictalis” dilemmák eldöntése. Inkább azt tudatosítsuk, hogy e fogalmak említésekor a tankönyvekben és a rutin-EEG-felvételen látható hullámformák jutnak eszünkbe. A valóság azonban ennél sokkal színessebb. Már egy nagyságrenddel kisebb méretben, az intracranialisan elvezetett EEG-ben látható epileptiform aktivitások is gyakran különböznek a skalpon megjelenőktől. Például a skalpon regisztrált tüskével egy időben az agykéreg felszínéről sokkal bonyolultabb, több góccal, térben és időben erősen változó tüskéaktivitás vezethető el^{1, 2}. Az invazív EEG szűk indikációs területe miatt ismereteink e téren lassan gyarapodtak. Ennek tudható be, hogy csak mostanában alakult ki egyetértés az intracranialisan regisztrált normális és kóros aktivitások tekintetében³.

NAGYFREKVENCIÁJÚ OSZCILLÁCIÓK

A „nagyfrekvenciájú oszcilláció” (elterjedt néven és rövidítéssel: high frequency oscillation, HFO)

kifejezést a 80–600 Hz közti EEG-oszcillációkra alkalmazzák, bár már 1000 Hz feletti HFO-t is regisztráltak. A HFO élettani körülmények között is megjelenő aktivitás, de a 250 Hz-nél gyorsabb, úgynevezett „fast ripple” epilepsziáspecifikusnak tűnik⁴. Ennek eldöntéséhez azonban még további, kiterjesztett vizsgálatok szükségesek. HFO-kat eredetileg 40 mikrométertől 1–7 mm²-ig terjedő méretű intracranialis elektródokkal regisztráltak. A skalpon történő regisztrálásról szóló első beszámolókat szakemberek részéről két kedés fogadta, ami ráadásul elméletileg megalapozottnak tűnt. A két kedőket idővel mégis meggyőzték azok a vizsgálók, akik egyre nagyobb frekvenciájú HFO-kat regisztráltak skalpelektródokkal. Rövidesen megérkezett a közlemény is, ami kihúzta a talajt az említett „elméleti alap” alól annak bizonyításával, hogy több, kis gócban megjelenő, nagyfrekvenciájú, de időben nem szigorúan szinkron, gyors oszcilláció a skalpon regisztrálható aktivitásként összegződhet⁵. Tanulságos, ahogy egy vezető szakember megosztotta hajdani fenntartásait és azok megszűnését az olvasótáborral⁶.

A HFO-k és az epilepszia kapcsolata különösen igéretes kutatási terület, amiről jó áttekintés jelent meg mostanában⁷. Hogy csak néhány területet emeljünk ki, az ictogen agykérgi állapotnak az „epileptiform” HFO a tüskéknél érzékenyebb interictalis jellemzője (markere). Egyre inkább bebizonysodik, hogy HFO detektálásával kirajzolható a műtét során eltávolítandó agykérgi terület, továbbá, hogy összefüggés van az „epileptiform” HFO jellemzői, a betegség súlyossága és a gyógyszeres terápiára adott válasz között. Benignus centrotemporalis epilepsziában a tüskékre 80–250 Hz frekvenciájú HFO rakódik, ám ez a társulás nem figyelhető meg a tüske rohammentes hordozóiban. Ebben a formakörben összefüggés van a klinikai kép súlyossága és a HFO mennyisége között⁸. Az eredmények alapján felvetődik, hogy az „epileptiform” HFO-t akár elkülönítő diagnosztikai módszerként is használhatnánk például epilepszia, pszichogén rohamok és egyéb epizodikus tünetek elkülönítésében. Eddig 300 Hz-nél gyorsabb patológiás HFO-t nem mutattak ki felnőttkorú agyi betegségekben, ha epilepszia nem állt fenn⁹. Igaz, a jelenséget számos körképben nem is vizsgálták.

MINITÜSKÉK ÉS MINIROHAMOK

Nemrégiben addig nem ismert jelenségeket írtak le a milliméter alatti tartományban, amelyeket az epilepsziával való szoros kapcsolatuk miatt epileptiformnak nevezhetünk. Ezek nem tévesztendők össze az elemi epileptiform jelenségekkel, mint

amilyen az úgynevezett paroxysmalis depolarizációs shift. 10^{-3} és $1-10 \text{ mm}^2$ méretű beültetett elektróddokkal a skalpon regisztrálható tüskékhez és rohamokhoz alakilag nagyon hasonló „minitüskék” ritmusos sorozata és „minirohamok” regisztrálhatók az agykéreg nagyon kis területeiről¹⁰. A vizsgált 14 epilepsziás beteg mindegyikének agykérgében tömeges minirohamok jelentkeztek, míg a kontrollként használt két, nem epilepsziás beteg agykérgében jóval ritkábban fordultak elő. A betegek klinikai rohamait minden esetben minirohamok vezették be. Az említett jelenségeket a skalpon eddig még nem regisztrálták, de az invazív EEG számára az $1-10 \text{ mm}^2$ méretű elektródokon keletkező potenciál-ingadozások elvileg elérhetők. Az eddigi eredmények máris sokat elárultak a potenciálisan és ténylegesen ictogen agykéreg elektromos aktivitásáról és a rohamok keletkezésének mikéntjéről.

NEURONALIS „LAVINA”

Egészséges személyekben kimutatott, új típusú neuronalis szinkronizáló mechanizmus („neuronal avalanche”) epileptiform változatát írták le epilepsziás betegek műtétileg eltávolított agykérgének néhány mm^2 terjedelmű területeiben¹¹. Ez a jelenlég szintén elvben elérhető az intracranialis elektródokkal, de további, gyakorlati szempontú vizsgálatára eddig nem került sor. Az említett vizsgálat farmakorezisztens epilepsziás betegek mintáin történt, ezért a további vizsgálat esetleg lehetővé tehetné az elektromos modalitás alkalmazását a farmakorezisztencia kutatásában.

Epileptiform jelenségek hatékonyabb regisztrálása

A „standard” EEG-technika a kelleténél alacsonyabb hatásfokkal deríti fel az epileptiform aktivitásokat. Ez még akkor is igaz, ha csak annak hagyományos formáira gondolunk (tüske, roham, szubklinikai vagy elektromos roham). Az epileptiform aktivitások hatékonyabb detektálása több módon segíthető elő. A mai technika kiterjeszhető időben (hosszú felvételek, az alvás regisztrálása, hordozható EEG, telemetria) és térben (sokelektrodás felvételek), és természetesen a kettő kombinációjával.

AZ EEG-FELVÉTEL IDŐTARTAMÁNAK NÖVELÉSE

Epilepszia megalapozott gyanújában az első standard EEG-felvételen 20-30%-ban jelentkeznek tüsképotenciálok. Ha csak az éber állapotot tekintjük,

a tüskék időben nagyjából véletlenszerű eloszlást mutatnak. Ebből következik, hogy a felvétel időtartamának megnyújtása növeli a tüske jelentkezésének valószínűségét. Igazoltan epilepsziás betegekben a felvétel első 20 percében a betegek 7-37%-ában jelentkeznek tüskék. Ez az arány körülbelül 10%-kal növekszik az első 30 percben, 70-89%-ra nő az első 24 órában. Ehhez képest a 24 órát meghaladó, tartós EEG-monitorozás hozama már alig nagyobb, és a betegek 8%-ában 72 óra alatt sem jelentkeztek tüskék¹²⁻¹⁴. A szerzők kiemelik, hogy az interictalis epileptiform potenciálok jelentkezésének latenciája jóval kisebb a generalizált, mint a fokális epilepszia formakörben.

ALVÁS ALATTI EEG-REGISZTRÁLÁS

Az alvást az 1930-as évek óta használjuk tüsketevékenység aktiválására. A korszerű technikát használó, igen hosszú időtartamot vizsgáló kutatók is megerősítették, hogy fokális epilepsziában a tüskézés cirkadián eloszlásának fő oka az alvás aktiváló hatása¹⁵. Az EEG-felvétel időtartamának megnyújtása is részben azért hatásos, mert a betegek szükségképpen elállósodnak, némelyek elalszanak a felvétel alatt. A spontán bekövetkező alvásos szakasz azonban rendszerint rövid, és forgalmaz EEG-laboratóriumokban munkaszervezési okból egyébként sem mindig kivitelezhető. Helyette az egész éjszakai alvásmegvonást követő forszírozott elalvás vagy a 12-24 órás járóbeteg-monitorozás alkalmazható; utóbbi hatékonyságát az előző bekezdésben ismertettük. Az alvásmegvonás utáni alvás aktiváló hatása valamennyi epilepsziaformában érvényesül, mert a generalizált epilepsziák tüske-hullám paroxysmusait inkább a felvétel elején tapasztalható éberségeszint-ingadozások provokálják, gócos epilepsziákban pedig gyakori, hogy δ -alvásban maximális az aktiváció. Az alvás egyes stádiumai-ban a tüskék morfológiája és gyakorisága az egyes epilepsziaszindrómákban jellegzetesen módosul, ami a szindromaszintű diagnosztikában hasznos. Akár spontán, akár alvásmegvonás utáni alvásról van szó, ideális egy teljes ciklust regisztrálni. E kettő aktiváló hatását összehasonlítva a provokált alvást valamivel hatásosabbnak találták, mint a spontán alvás első ciklusának ugyanolyan hosszú szakaszait, de ennek nincs nagy jelentősége. A módszer megválasztását egyéni kell szabni. A beutalás alapjául szolgáló adatokat, elsősorban a rohamgyakoriságot és a feltételezett rohamtípushoz kell figyelembe venni. Az alvás mélységenek megállapítását és a rohamot kísérő jelenségek objektív megítélezését szolgálja a poligráfia alkalmazása (szemmozgás, izomtónus, elektrokardiográfia, légzésregisztrálás).

A legfiatalabb korosztályban egyenesen nélkülözhetetlen ezek vizsgálata és az EEG- vagy videó-EEG-eltérésekkel való együttes értékelése.

AZ ELEKTRÓDOK SZÁMÁNAK NÖVELÉSE

Az elektródok számának növelésével a tüskék felderítésének aránya javítható. A sokelektródás EEG (high density EEG, HD-EEG) fejlesztése során előbb a 10-20 rendszer elektródjai közé, félúton helyeztek el újabb elektródokat (10-10 rendszer), illetve a széli helyzetű elektródokon túl jelöltek ki további pozíciókat (temporalis sor és egyéb, kiegészítő elektródok). Az úgynevezett „temporalis sor” elektródákat érdemes kiemelni, mert elhelyezésük nem haladja meg egy mai „rutin” EEG-laboratórium lehetőségeit. Ezeket az F7/F8, T3/T4 és T5/T6 elektródok alatt körülbelül 2 cm-rel helyezik el, és a halántéklebenygócok detektálására használják.

Később egyre több elektródot tartalmazó elektródsapkákat és geodézicus elrendezésű elektrórendszeret fejlesztettek ki. Az elektródok száma ezekben 64 és 256 közötti, bár 200 elektród felett talán már nem várható a térbeli feloldás további javítása. Számos tüské potenciálmezejének negatív szélső értéke az arc területére, akár az arcus zygomaticus alatti területre esik, ezért a sapkák és hálók azt is lefedik, kihagyva a diszkomfort miatt nem lefedhető részeket. A HD-EEG fő indikációja az epilepsziámtűt előtti tüské- és rohamlokalizáció¹⁶. Az elemzés itt is hagyományos módon kezdődik (a tüské felismerése), de az így azonosított elemek agykérge generátorait forráslokálizáló módszerrel pontosítják. Ily módon a HD-EEG 84%-os szennitivitással jelzi a tüskéző agykérge területet¹⁷. Másik speciális indikációs terület a tüské potenciálmezejének alapos feltérképezése az epilepsziás mechanizmus és az epilepsziaszindróma pontosabb jellemzése céljából¹⁸. Később kitérünk arra, hogy ajánlatos lenne kiterjeszteni a HD-EEG-t a neurológia és a pszichiátria egyéb olyan területeire, ahol fontos a tüské detektálása. A HD-EEG beszerzési és működési költségei meghaladják a standard EEG felszerelését. Mégsem tekinthetjük drágának, ha az árat összevetjük a diagnosztika javulása és a pontos lokalizáció nyújtotta előnyökkel. A betegek előkészítésének (elektródok felszerelésének) idejét a jelenlegi másfél-kétszeresére becsülik a szerzők¹⁶. A mai technikai lehetőségek fényében szerénynek tűnik a javaslat, ami 25 elektródot írna elő a standard EEG számára; igaz, ezt minimumkövetelményként érti¹⁹. Valójában a HD-EEG megkönnyíti a vizsgálók helyzetét. Az elektródok száma és elhelyezése tekintetében nem kell protokollokat

kidolgozni a különféle diagnostikai feladatokban, mert a korszerű HD-EEG elektródkészlet (128 elektród vagy több) gyakorlatilag „mindent lát”, ami EEG-vel egyáltalán detektálható (lásd még a következő bekezdést).

Az elektródok számának növelése további, gyakorlati jelentőségű eredményeket is hozott. Eddig is tudtuk, hogy az agykéreg egyes területeiből jobban, másokból kevésbé vezethető el EEG-aktivitás^{20, 21}, de nemrégen egészen pontos, számszerű adatokat közöltek ennek mértékéről, az összes kérge tekervény tekintetében²².

EEG-REGISZTRÁLÁS MÉLY AGYI SZERKEZETEKBŐL ÉS A CEREBELLUMBÓL

Az elektródok számának növelése egyéb, ezúttal már minőségi ugrást is jelenthet a klinikai neurofiziológiában. Bebizonyosodott, hogy – a régi dogmával ellentében – a mély agyi szerkezetek elektromos aktivitása megjelenik a skalp-EEG-ben. A HD-EEG (megfelelő szűréssel és egyszerű átlagoló technikával kiegészítve) alkalmas a hippocampus, a bazális ganglionok és a thalamus elektromos aktivitásának regisztrálására^{23–25}. Egy esetben egyértelműen igazolták az EEG-ben jelentkező ictalis aktivitás kisagyai eredetét²⁶. Mindez lehetőséget teremt az epilepsiákban oly fontos hippocampalis aktivitás nem invazív vizsgálatára, és tisztázódhat végre a Penfield által felvetett²⁷, máig vitatott, úgynevezett diencephalicus rohamok kérdése²⁸.

EPILEPTIFORM EEG-ELTÉRÉSEK AUTOMATIKUS FELISMERÉSE

A több órás vagy több napos EEG-felvételek elemzése időrabló és fáradságos, ezért régóta törekednek automatikus tüské- és rohamfelismerő szoftverek kidolgozására²⁹. Elvi nehézség, hogy amíg nem lehet minden epileptiform kisülésre érvényes matematikai formulát szerkeszteni, addig a számítógépes elemzéstől sem lehet 100%-os szennitivitást és specificitást várni. Újabb programokkal a szennitivitás 80–90%, a specificitás 70–85% között van, ami már figyelemre méltó eredmény^{30, 31}, és nem rosszabb, mint a tüsképotenciálok megítélése tekintetében a gyakorlott EEG-leletezők között tapasztalható 79%-os egyetértés („interobserver agreement”)³². Legújabban a Persyst 13 algoritmus úgynevezett non-inferiority statisztikai elemzés alapján a gyakorlott EEG-leletezőkkel azonos teljesítményt nyújtott a tüskék felismerésében³³. A HFO-k automatikus felismerése 90%-os szennitivitással történik, de a kisebb mértékű specificitás miatt a téves jelölések kiszűrése céljából a program által kijelölt szakaszok vizuális megtekintését ajánlják³⁴.

Epileptiform jelenségek agyi működésre gyakorolt hatása

A háttértevékenységből kiemelkedő tüskepotenciál-lal egy időben a fiziológiai EEG-ritmusok egy vagy több elvezetésben attenuálódnak vagy eltűnnek. Már ez is jelzi, hogy a tüské interferálhat a fiziológiai agyi működéssel. A gyanút már az első vizsgálók igazolták. Közülük kiemelnénk egy munkacsoportot, ami elegáns módon igazolta a tüskék agyi működésre gyakorolt zavaró hatását^{35, 36}, sőt azt is, hogy nem annyira a tüské, hanem az azt követő lassú hullám a károkozó összetevő³⁷. Már fél másodperc időtartamú, generalizált paroxysmus is átmeneti kognitív zavart okozhat, aminek folyamatos figyelmet igénylő tevékenység közben lehet jelentősége³⁸. A tüskék jelentkezésének gyakorisága és térbeli kiterjedése arányos a kognitív deficit súlyosságával³⁹. Még kis agyi volumenben (igaz, kritikus helyen) zajló tüskézés is teszteléssel észlelhető memóriadeficithez vezethet⁴⁰. Később kimutatták, hogy a fokális tüské lassú alakjait követően a félekében még néhány másodpercig elektromos működészavar perzisztál⁴¹. Szemléleti változást hozhat annak felismerése, hogy a tüskéket kiterjedt hálózati perturbáció előzi meg és követi, melynek időbeli rendeződése egyéni különbségeket mutat. Különösen érdekes, hogy az interictalis kognitív zavar a lassú hálózati rendeződéshez köthető⁴². Természetes, hogy a tüskénél nagyobb elektromos perturbációk (szubklinikai és klinikai tünetekkel járó rohamok) még nagyobb mértékben érintik az agyi működést.

Az epileptiform aktivitások epidemiológiája és jelentősége

A tüské agyi működést zavaró hatásának ismeretében a következő lépés annak felmérése, mely betegségekben, milyen gyakorisággal jelentkezik tüskepotenciál, és az milyen mértékben tünetképző és patoplasztikus hatású. Nehezíti a választ, hogy a tüskézés gyakorisága, térbeli-időbeli megoszlása betegenként igen változó. Hasonló kérdés felmerül a klinikailag csendes (szubklinikai vagy elektromos) rohamokkal és a klinikai rohamokkal kapcsolatban is. Az alábbiakban elsősorban az interictalis tüskepotenciálok vonatkozásában összegyűjtött adatokat ismertetjük.

EGÉSZSÉGES SZEMÉLYEK

Az eddigi legnagyobb vizsgálatban 3726, 6–13 éves, egészséges gyermek ébrenléri EEG-tevékenységét vizsgálták⁴³. Ennek során standard EEG-fel-

vételen a gyermek 3,5%-ában jelentkezett tüskepotenciál. Az átlagosan 8,5 év klinikai és EEG-követés során megállapították, hogy a tüskék nagy többsége eltűnik iskoláskorra, legkésőbb adolescens korban. A tüské jelentőségére utaló adat, hogy a gyermek 50% részében (gyermekek meglepően nagy részében) viselkedési zavart tapasztaltak. Választ kaptunk arra a kérdésre is, hogy egészséges gyermekben regisztrált tüskepotenciál epilepszia előfutárának tekinthető-e? A 3726-ból minden összes hét esetben alakult ki generalizált epilepszia a követési idő alatt, míg a fokális tüskéket hordozók egyike sem lett epilepsziás. Az eredmények alátámasztják a régebbi adatot, miszerint a gyermekkor tüskepotenciál jóval gyakoribb, mint a gyermekkor epilepszia. A gyermekkor során a tüskehordozás jellemző lokalizációja, a megjelenés és megszűnés időpontja összefüggést mutat, ezért úgy értelmezzük, mint az agyfejlődés életkorfüggő, átmeneti és reverzibilis kisiklását⁴⁴. Nagy kár, hogy sok éve nem történt érdemi haladás ezen az érdekes területen – jó lenne, ha az olvasók ezt inkább inspirálónak éreznék. Az érvelést alátámasztja, hogy a digitális leletelezési technika (szűrés, a montázs utólagos változtatása) alaposabb elemzést tesz lehetővé – ennek segítségével egészséges gyermekkörében a régebbi vizsgálatoknál nagyobb arányban, 6,5%-ban találtak tüskét⁴⁵.

Többen vizsgálták a tüskék előfordulását egészséges felnőttek körében, azonban az eredmények egy része vitatható⁴⁶. Ha kiemeljük azt a 38 munkát, amelyben idegrendszeri állapotukat tekintve valóban egészséges személyeket vizsgáltak, felnőtt populációban a tünetmentes tüskehordozók gyakorisága valószínűleg 1% alatt marad⁴⁷.

EPILEPSZIA

Említettük, hogy a standard EEG nem elég érzékenyen diagnosztikai eszköz, és azt is, hogy érzékenysége hogyan javítható. Az „érzékenyebb” EEG-vizsgálatra a betegség kezdetén és későbbi zajlása során egyaránt szükség lehet, mégpedig gyakrabban, mint ahogy az a neurológiai köztudatban szerepel. Az alábbi bekezdésekben néhány típusos helyzet szerepel, amelyekben közös, hogy megoldásuk kulcsa az EEG, kiváltképpen a tartós EEG-regisztrálás.

Kérdéses természetű epizodikus jelenségek

Nehéz feladat a ritkán előforduló epizodikus jelenségek véleményezése, különösen, ha azok nem a gyakori, közismert rohamtünetekkel járnak, hanem például aurával vagy pszichés tünetekkel^{48, 49}. A hely-

zetet tovább nehezíti, ha az epizód nem az epilepsiás rohamok 90%-ára jellemző dinamikát (paroxysmalis jelleg, hirtelen kezdet, 1-2 perces időtartam) követi. Interictalis tüske detektálása sem minden dönti el a kérdést, hiszen véletlen együttállás is lehetséges, különösen gyermekkorban. Ilyenkor ictalis, lehetőleg videó-EEG-regisztrálásra kell törekedni. A helyzet hasonlít a ritkán jelentkező szívritmuszavarhoz, amikor a szokásos rövid EKG, de még a 24–48 órás Holter-regisztrálás sem elegendő a diagnózishoz, mert igen kicsi annak a valósínűsége, hogy az epizód éppen a vizsgálat idején jelentkezzen. A kardiológia már kifejlesztette az úgynevezett loop recordert, ami hónapokig vagy tovább is viselhető, és előbb-utóbb észleli a ritmuszavart. A neurológia egyelőre nélkülözi ennek agyi megfelelőjét. A megoldás nyilván az eddiginél jóval hosszabb távú regisztrálásban rejlik, de a beteg szempontjából a technika viselhetősége is fontos.

A rohamok gyakorisága, szubklinikai rohamok epilepsiás betegekben

Azt hihetnénk, hogy a rohamok gyakorisága objektív mutató, ami odafigyelő beteg rohamnaplójából vagy a hozzá tartozó feljegyzéséből egyértelműen kiderül. Nem mellesleg, a klinikai gyógyszervizsgálatok többsége is így méri a hatásosságot. Ezzel szemben tartós videó-EEG-felvételek elemzése során kiderült, hogy gócos epilepsiás betegekben a rohamoknak kevesebb mint 50%-a tudatosul⁵⁰. A szerzők az EEG-vizsgálatok kiterjesztését javasolják, tartós (mobil, telemetriás) EEG-regisztrálás segítségével, de provizórikusan egyéb lehetőségeket is felsorolnak. Generalizált epilepsiák „kis” rohamai (absence, myoclonus) esetében a kezelés hatásosságát tanácsos EEG-vel ellenőrizni, mert nem egyszer komoly ellentmondás van a beteg beszámolója és a videó-EEG-felvétel között. Ehhez a 20-30 perces „rutin” EEG-felvétel gyakran nem elegendő, és időben kiterjesztett vizsgálatra van szükség. Ugyanez elmondható a skalpon regisztrálható szubklinikai rohamokról is, amelyek a súlyos gyermekkorú epilepsiás betegek 18%-ában fordulnak el⁵¹.

Epilepsiás encephalopathiák

A korai életkorra jellemzők az úgynevezett epilepsiás encephalopathiák. Elnevezésük arra utal, hogy a kórállapot alapját jelentő patológia és a rohamok mellett a tömegesen, gyakran folyamatosan látható interictalis epileptiform jelenségek nagyban rontják az értelmi működést és a viselkedést⁵². E beteg-

ségek közül valószínűleg a West-szindróma a legismertebb, amiben a folyamatos interictalis epileptiform tevékenység (hypsarrhythmia) a kogníció és a viselkedés súlyos zavarát okozza. Sikeres kezelés hatására rövidesen megszűnik a hypsarrhythmia és visszatér a kiindulási klinikai állapot, bizonyítva az elektromos és klinikai tünetek szoros, oki kapcsolatát.

A benignus centrotemporalis epilepsiaspektrum

Az előbbivel rokon kérdés a benignus centrotemporalis epilepszia, annak típusos és atípusos formája és a formakörbe tartozó malignus tünetegyüttesek, mint például a Landau-Kleffner-szindróma és a lassú alvás alatti elektromos status epilepticus. E formakörben alvást is tartalmazó felvétel szükséges a megbízható diagnózishoz és a beteg állapotának felméréshöz, különös tekintettel a várható vagy már jelen levő kognitív deficitre és a viselkedés zavarára^{39, 53}. E betegségcsoportban a tüske károkozó hatása egyértelmű, ezért az állapot súlyosságától függően szükséges lehet ismételt EEG, beleértve a lassú alvás regisztrálását minden alkalommal. Helye lehet a tüskézést csökkentő gyógyszeres kezelésnek, amire egyelőre nincs biztos recept.

Pszichopatológiai jelenségek epilepsiában

Az epilepsiákhöz csatlakozó pszichopatológiai jelenségek köre tág⁵⁴. A régebben nem epilepsiás természetűnek mondott prodromákról kiderült, hogy elhúzódó rohamállapotok lehetnek, ictalis EEG-minta kíséretében⁵⁵. Az úgynevezett postictalis pszichózisok között is van, amelyik valójában ictalis⁵⁶. Epizodikus vagy tartós hangulatzavar, sőt pszichózis is lehet a skalpelektródoktól távoli, kis agyi volumenben zajló roham tünete. Az elmondottak arra utalnak, hogy az eddig interictalisnak, praे- és postictalisnak tartott pszichés zavarok EEG-vizsgálata meglepő eredményt hozhat. Érdemes lenne szélesebb körben vizsgálni az ilyen az állapotokat, különös tekintettel a jobb híján rohamközelének (periictalis) nevezett kóros tudati és hangulati zavarokra⁵⁷.

Némely esetben a pszichopatológiával együtt jelentkező ictalis EEG-aktivitás csak intracranialisan nyilvánvaló. Azonban a mélyelektródás rohammal egy időben a skalpon ritmusos vagy részben ritmusos lassú tevékenység is megjelenhet, ami ictalis tevékenység gyanúját keltheti, ezért a skalp-EEG ilyen esetben sem felesleges. Előnyös lehet a szokásosnál hosszabb és videó mellett készült vizsgálat, melynek során a klinikai és elektromos kép változása hosszabban követhető.

Tüske és a kezelés hatásossága

Az EEG-éra kezdetétől fogva megkíséreltek kapcsolatot találni a tüské jelenléte, gyakorisága és a klinikai állapot között. Összefüggést gyanítottak a kezelés beállítását követően is jelentkező tüské és a rohamok ismétlődése között. Ezt tovább gondolva, „aktív” (tüskés) EEG esetében az antiepileptikum dózisát növelték. Ily módon számos intoxikációt idéztek elő, viszont a rohamkontroll nem javult. Eleink tanultak a kudarcból, ezért a „beteget kezeljük, nem az EEG-t” lett az uralkodó vélemény, legalábbis a fokális epilepsziák körében. Később meggyőzően igazolták, hogy nincs összefüggés a Na+csatorna-gátlók adása és a tüskézés között⁵⁷, sem azok szérumszintje és a tüskék gyakorisága között⁵⁸. Ugyanakkor az újabb szerek és a tüskék kapcsolata (ami a már említett „tüskéirtás” mint terápiás cél miatt fontos lenne) még nem eléggyé ismert⁵⁷.

Tüske és az epilepszia gyógyulása

A nem kezelt epilepsziás betegek körülbelül 50%-a idővel spontán, tartósan rohammentes lesz. Ez valódi, biológiai értelemben vett gyógyulás⁵⁹, ami többet jelent a statisztikai fogalomként az általában gyógyszert még szedő és már nem szedő betegek vegyes csoportjára vonatkozó „terminális remisszió”-nál. Ez természetesen nem azt jelenti, hogy ne gondoskodunk a rohamok gyógyszeres elnyomásáról, amíg a spontán gyógyulás bekövetkezik, ha egyáltalán bekövetkezik. A rohamkészsg kritikus szint alá csökkenésének időpontja nem jósolható meg, ezért sok beteg (aki már gyógyszer nélkül is rohammentes lenne) évekig feleslegesen szed gyógyszert, sok másik pedig recidívát szenved el sok év rohammentesség utáni gyógyszerelhagyást követően. Egy metaanalízis szerint a „tüskés” EEG melletti gyógyszerelhagyás jelentős recidívakkázzal jár a „tüskementes” EEG melletti elhagyáshoz képest⁶⁰. Alvásmegvonás utáni, alvást is tartalmazó felvétel segítségével még jobban kirajzolódik az összefüggés a „tüskementes” EEG és az elhagyást követő rohammentesség között⁶¹. Igen valószínű, hogy a „standard” EEG-nél jóval hosszabb, alvást is tartalmazó felvételekkel tovább pontosítható az összefüggés.

TÜSKEHORDOZÁS NEM EPILEPSZIÁS BETEGEKBEN

Bármely agyi betegségen előfordulhat tüskepotenciál, akkor is, ha a beteg nem epilepsziás, azaz nincsenek klinikai rohamai. Vegyes neurológiai betegcsoportban a betegek 12%-ában jelentkeznek tüskék, ezek nagy része (73%) akut vagy progresszív

betegséghoz csatlakozik⁶². Kiemelhetünk azonban néhány betegcsoportot, amelyben feltűnően gyakran fordulnak elő nem epilepsziás tüskehordozók. Ezekben közös, hogy a tüskehordozás valódi gyakorisága és mértéke a tartós EEG-felvételek során vált ismertté. Nem mellesleg, a tartós EEG-regisztrálás során a tüskék mellett szubklinikai EEG-minatókra vagy tünetszegény rohamokra bukanthatunk. Ezek a valóságban spektrumot képeznek, amelyben az interictalis – szubklinikai – ictalis minősítés nemegyszer a megfigyelés vagy tesztelés részleteségén műlik. Az új ismeretek birtokában ismét meg kell említeni, hogy a mai neurológiai és pszichiátriai gyakorlatban nem teszünk meg minden az epileptiform jelenségek felderítése érdekében. Még a mai „standard” EEG lehetőségeit sem használjuk ki, még kevésbé törekszünk a fentebb ismertetett, korszerű EEG-technikák alkalmazására. Ez különösen fontos azokban a kórképekben, amelyekben az interictalis epileptiform tevékenység patoplasztikus hatású, és bizonyíték van arra, hogy gyógyszeres kezeléssel („tüskéirtás”) a kedvezőtlen hatás ellen-súlyozható. Egy nemrég megjelent áttekintés azonban nem tudott általános következtetést levonni a tekintetben, hogy kell, vagy nem kell „kezeln a tüskét”⁶³. Valószínűleg az a helyes, ha nem a diagnózis, hanem a beteg állapota (a tüskék mennyisége, térbeli kiterjedése, klinikailag vagy tesztekkel megállapított tünetképző hatása) alapján döntünk e kérédesben.

Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD

Nem epilepsziás ADHD-gyermekek 23–30%-a tüskehordozó^{64–66}. Utóbbi szerzők legkevesebb 60 perc EEG-t regisztráltak, és megjegyzik, hogy a betegek 50%-ában a tüskék kizárolag alvás alatt jelentkeztek. Az irodalmat áttekintve, összefüggést találtak az EEG-felvételek hossza, az alvás időtartama és a tüskés felvétel aránya között⁶⁶. Mások epilepsziás és nem epilepsziás ADHD-betegek összevont csoportjában vizsgálták a tüskézés gyakoriságát 24 órás EEG-monitorozás segítségével. Úgy találták, a levetiracetamkezelés csökkentette a tüskék gyakoriságát, és ha ez meghaladta az 50%-ot, a viselkedési zavar is mérséklődött⁶⁷. Bár a közlemény retrospektív és a betegszám kicsi, a betegség gyakorisága és életvitelt nehezítő hatása miatt további vizsgálatok szükségesek.

Autizmusspektrum

Az autizmusspektrumban az epilepsziás rohamok és interictalis epileptiform jelenségek patoplasztikus hatása nem világos⁶⁸. 24 órás és 1–7 napig tartó

EEG-regisztrálás során nem epilepsziás autista betegekben nagyjából azonos arányban, 59 és 61%-ban jelentkeztek interictalis epileptiform potenciálok, elsősorban lassú alvásban^{69,70}. Az elsőként említett munkacsoport a valproát tűskékre gyakorolt hatását is vizsgálta, és a 176 kezelt beteg közül 80 esetében a tüskézés megszűnését és további 30-ban mérséklődését találták.

A tüskézés patoplasztikus hatására utal egy prospektív, kettős vak elrendezésű követéses vizsgálat, amelyben nem epilepsziás autisták tüskéző és nem tüskéző csoportját hasonlították össze. A követés két év alatt jelentős különbség alakult ki a két csoport között. A tüskés csoport tagjai több klinikai mutatót tekintve is súlyosabb állapotban voltak, mint a nem tüskézők, és közülük minden tizedikben később epilepsziás rohamok jelentkeztek⁷¹.

Agyi irradiációt követő epizodikus tünetek

A SMART szindróma (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) terápiás célú agyi besúgárzást követően jelentkező átmeneti tünetekből áll. A név migrénszerű mechanizmusra utal, de tartós videó-EEG-monitorozással megállapították, hogy a hat vizsgált eset közül ötben ictalis EEG-minta kísérte a tüneteket, azok tehát valójában epilepsziás rohamállapotok voltak⁷².

Alzheimer-kór

Alzheimer-kórban az epilepszia gyakoriságát 0,5% és 4% közé teszi az irodalom, és hasonló bizonytalanság jellemzi az interictalis epileptiform jelenségek gyakoriságát is ebben a körképben⁷³. Az Alzheimer-patológia epileptogén természete miatt a kisebb érték valószínűtlen, a klinikai megfigyelés és az EEG-vizsgálatok hiányával vagy hiányosságával magyarázható. Nemrég megállapították, hogy az epileptiform potenciálok detektálásának valószenűsége a felvétel időtartamával arányos; különösen fontos a lassú alvás regisztrálása. Nyolc óra ébrenléti vagy egy óra lassú alvás alatt elvezetett tévékenység megbízhatóan jelzi a tüskék jelenlétéit. A nem felismert rohamok mellett az interictalis epileptiform elemek is elősegíthetik az Alzheimer-patológia és a klinikai állapot progresszióját, ezért fontos mihamarabbi felismerésük⁷⁴.

Akut stroke

Akut stroke esetében 2 és 33% közé teszik a korai, vagyis az első 24 órában jelentkező epilepsziás roham gyakoriságát. A motoros rohamot könnyű felismerni, de EEG-regisztrálás során egyéb típusú

epileptiform rendellenességek jelentkezhetnek, úgymint sporadicus tüskék, szubklinikai rohamok, tünetszegény (nonkonvulzív) epilepsziás rohamok és nonkonvulzív status epilepticus. Gyakori az úgynevezett periodikus lateralizált epileptiform kisülés (PLED), ami 71%-ban halmozódó rohamokkal vagy status epilepticussal jár együttesen⁷⁵. A szerzők személyes tapasztalata, hogy az akut és szubakut stroke-ban észlelt (egyéb okkal nem magyarázható) tudatzavar mögött gyakran rövid, de sűrűn ismétlődő elektromos rohamok állnak. Tartós videó-EEG-regisztrálással tisztázható a különféle epileptiform aktivitások és a klinikai tünetek viszonya.

EEG-monitorozás intenzív osztályon

Súlyos állapotú betegekben gyakoriak a különféle epilepsziás jelenségek, rohamok, status epilepticus, amelyek között sok a nonkonvulzív roham vagy status, a rövidebb és hosszabb epileptiform EEG-minták, amelyek klinikai megfelelői nem egyértelműek, a súlyos állapot miatt gyakran nem megítélezhetők. Ezek jó áttekintését nyújtja egy tanulmány, ami az említett jelenségek ismertetése mellett említi azok kedvezőtlen patoplasztikus hatását és a folyamatos EEG-monitorozás szükségeségét⁷⁶.

Pszichiátriai kórképek

EEG-rendellenességek valamennyi pszichiátriai betegségcsoportban fellelhetők, a számszerű adatokból ítélni gyakrabban, mint az egészséges populációban. Egy irodalmi áttekintés részletesen kitér a nem specifikus lassú aktivitás, az epileptiform elemek és a kérdéses jelentőségű minták gyakoriságára a pszichiátriai betegségekben⁷⁷. A szerzők joggal állapítják meg, hogy az EEG-eltérések és a klinikai adatok egyeztetése, a pontosabb együttállások körülírása a pszichiátria területén elmaradt. Ha csak az epileptiform potenciálokat vesszük, azok feltűnően gyakoriak pánikbetegségen, táplálkozási rendellenességekben („eating disorders”) és a gyakori fázisváltást mutató bipoláris betegségen. A „small sharp spikes” gyakori előfordulása a pszichiátriai betegségekben szintén érdekes adat, különös tekintettel arra, hogy a régebben nem, vagy csak marginálisan epileptiformnak ítélt anomáliáról kiderült, szoros összefüggést mutat a hippocampus kisülésekkel temporalis epilepsziában²⁵. Az említett munka nem epilepsziás tüskehordozók antiepileptikummal történő kezelésére is kitér, de az adatok szindróma vagy betegség szerinti bontásban nem konkluzívak. Egybehangzik ezzel egy másik tanulmány, ami a tünet- és diagnózisalapú

terápiavezetés kizárálagosságát kifogásolja, és sürgeti biológiai markerek bevonását a gyógyszeres kezelés tervezésébe⁷⁸. A szerzők 76 betegről számolnak be, akik a pszichiátriai diagnózisnak megfelelő gyógyszeres kezelésre nem reagáltak, és EEG-felvételük tüskés volt. Az ő esetükben az eredeti kezelést antikonvulzív szerrel kombinálták, ezután 85,5%-ukban javulást észleltek a tünetekben. A retrospektív vizsgálat módszertana kifogásolható, mégis érdemes lenne az ötletet továbbvinni, és prospektív módszerrel, megfelelő technikával (hosszú, alvást tartalmazó felvételek, 24 órás regisztrálás) újravizsgálni.

Összefoglalás (a gyakorlati alkalmazás kérdései)

A hagyományos EEG-elemzés fontos eleme az epileptiform jelenségek [(elektromos rohamtevékenység, interictalis epileptiform potenciálok (a rövidség kedvéért itt: „tüskék”)] detektálása. Az utóbbi évek kutatásai alapján elmondható, hogy központi idegrendszeri betegségekben gyakrabban fordulnak elő, és patoplaztikus szerepük, klinikai jelentőségük nagyobb, mint azelőtt gondoltuk. Munkánkban áttekintettük azokat a központi idegrendszeri körképeket és állapotokat, amelyek klinikailag felismerhető vagy „csendes” rohamokkal és / vagy rohammentes tüskehordozással járnak. Az eddigi irodalmi adatokat számszerűen fejeztük ki ott, ahol már számos megfigyelés gyűlt össze. Az egyes betegségek sorokban az epileptiform jelenségek változó gyakorisággal fordulnak elő, detektálásuk valószínűsége ettől és az alkalmazott regisztráció technikáktól függ. Számos betegségsorpról és több regisztráció technikáról van szó, ezért az elmondottakból kevés általános tanulság vonható le.

Epilepsziában az epileptiform jelenségek hatásosabb felderítése javítja a diagnosztikai munkát, emellett hasznos a betegek mindenkorai állapotának megítélésében (valódi rohamgyakoriság, interictalis elemek gyakorisága ébren és alvás alatt, kognitív deficit okának elemzése, gyógyszerelhagyás). A kor-

szerű EEG-módszerek tehát elvben minden esetben több információt adhatnak, mint a mai „rutin” EEG. A gyakorlati végrehajtásra azonban nincs ajánlás vagy protokoll, amit minden meggondolás nélkül végre kellene hajtani. Mindig lesz „rutin” EEG-protokoll, idővel remélhetőleg jobb, mint a mai. Epilepsziában ennek kívánatos eleme a hosszabb felvétel, az alvás alatti regisztrálás és a valamelyen mértékben kiterjesztett elektródrendszer. Az ezen túlmenő, „mindenkinek mindenből a legjobbat” adni igyekvő elv életidegen és gyakorlatban nem megvalósítható, mert az anyagi lehetőség, a laboratóriumi felszerelés, a gépidő és a leletező kapacitás véges, és véges a betegek türelme is, amellyel a hosszas és nyűgös eljárásokat viselik. A neurológus feladata annak mérlegelése, melyik betegnél milyen irányú diagnosztikai-terápiás problémákat nem tud megválaszolni a mindenkor „rutin EEG” segítségével. Ezeket egyénre szabott módon kell tovább vizsgálni.

A nem epilepsziás tüskehordozó betegeket tár-gyaló fejezetben felsorolt betegségekben a szakmai irodalom egyre inkább a klinikailag nem vagy nehezen felismerhető rohamok és az interictalis tüskék patoplaztikus szerepét hangsúlyozza. E téren azonban kevesebb közlés van, és az eredmények kevésbé megbízhatók, mint az epilepszia formakörében, ezért még kevésbé lehet tételes protokollokat összeállítani. Általában véve javasolhatjuk az EEG-vizsgálatok tüskeroham-detektáló hatásfokának javítását az epilepsziáknál említett módon. Örvendetes (de sajnos ritka) az olyan helyzet, amikor hatékonyság és költség együttes mérlegelésével optimális regisztráció protokoll alakítható ki, mint az Alzheimer-kór esetében. Ennek hiányában egyedi mérlegelésre van szükség.

Az információ a pszichiátriai betegségek terén és a „tüskekezelés” tekintetében a legkevesebb. E területeken még a módszeres exploráló kutatás sem kezdődött el, ezért sem diagnosztikai célú, sem terápiás vonatkozású javaslat összeállításának nincs itt az ideje. Ugyanez igaz a jelenleg „epileptiform”-nak még hivatalosan nem elismert jelenségek esetében is.

IRODALOM

1. Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:96-100.
<https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e31803ecdaf>
2. Ramantani G, Maillard L, Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure* 2016;41:196-200.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.018>
3. Frauscher B, Dubeau F. Physiological activity and artefacts in the human epileptic brain studied with intracerebral depth EEG. In: Lhatoo S, Kahane P, Lüders H (eds.). *Invasive studies of the human epileptic Brain. Principles and Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2018. in press.
<https://doi.org/10.1093/med/9780198714668.003.0006>

4. Engel JJr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* 2009; 50:598-604.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01917.x>
5. von Ellenrieder N, Dan J, Frauscher B, Gotman J. Sparse asynchronous cortical generators can produce measurable scalp EEG signals. *Neuroimage* 2016;138:123-33.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.067>
6. Gotman J. Oh surprise! Fast ripples on scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1449-50.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.612>
7. Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K, Cimbalnik J, van 't Klooster MA, Rampp S, et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia* 2017;58:1316-29.
<https://doi.org/10.1111/epi.13829>
8. van Klink NE, van 't Klooster MA, Leijten FS, Jacobs J, Braun KP, Zijlmans M. Ripples on rolandic spikes: A marker of epilepsy severity. *Epilepsia* 2016;57:1179-89.
<https://doi.org/10.1111/epi.13423>
9. Assenza G, Capone F, di Biase L, Ferreri F, Florio L, Guerra A, et al. Corrigendum: Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation. *Front Aging Neurosci* 2017;9:252.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00252>
10. Stead M, Bower M, Brinkmann BH, Lee K, Marsh WR, Meyer FB, et al. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain* 2010;133:2789-97.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq190>
11. Hobbs JP, Smith JL, Beggs JM. Aberrant neuronal avalanches in cortical tissue removed from juvenile epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol* 2010;27:380-6.
12. Narayanan JT, Labar DR, Schaul N. Latency to first spike in the EEG of epilepsy patients. *Seizure* 2008;17:34-41.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.06.003>
13. Faulkner HJ, Arima H, Mohamed A. Latency to first interictal epileptiform discharge in epilepsy with outpatient ambulatory EEG. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1732-5.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.023>
14. Werhahn KJ, Hartl E, Hamann K, Breimhorst M, Noachtar S. Latency of interictal epileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients. *Seizure* 2015; 29:20-5.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.012>
15. Spencer DC, Sun FT, Brown SN, Jobst BC, Fountain NB, Wong VS, et al. Circadian and ultradian patterns of epileptiform discharges differ by seizure-onset location during long-term ambulatory intracranial monitoring. *Epilepsia* 2016;57:1495-502.
<https://doi.org/10.1111/epi.13455>
16. Chu CJ. High density EEG-what do we have to lose? *Clin Neurophysiol* 2015;126:433-4.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.003>
17. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011;134:2887-97.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr243>
18. Holmes MD. Dense array EEG: methodology and new hypothesis on epilepsysyndromes. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 3): 3-14.
19. Seec M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2070-7.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>
20. Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:327-54.
<https://doi.org/10.1097/0004691-198510000-00002>
21. Wong PK. Potential fields, EEG maps, and cortical spike generators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:138-41.
[https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00116-8](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00116-8)
22. Irimia A, Van Horn JD, Halgren E. Source cancellation profiles of electroencephalography and magnetoencephalography. *Neuroimage* 2012;59:2464-74.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.104>
23. Attal Y, Bhattacharjee M, Yelnik J, Cottereau B, Lefèvre J, Okada Y, et al. Modeling and detecting deep brain activity with MEG & EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:4937-40.
<https://doi.org/10.1016/j.jrbm.2009.01.005>
24. Olbrich S. Subcortical activity in electrophysiological scalp recordings. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1279-80.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.027>
25. Issa NP, Wu S, Rose S, Towle VL, Warnke PC, Tao JX. Small sharp spikes as EEG markers of mesiotemporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1796-803.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.06.011>
26. Lascano AM, Lemkadem A, Granziera C, Korff CM, Boex C, Jenny B, et al. Tracking the source of cerebellar epilepsy: hemifacial seizures associated with cerebellar cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2013;105:245-9.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.12.010>
27. Penfield W. Diencephalic Autonomic Epilepsy. *Arch Neuropsych* 1929;22:358-74.
<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1929.02220020174010>
28. Badawy RA, Lai A, Vogrin SJ, Cook MJ. Subcortical epilepsy? *Neurology* 2013;80:1901-7.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f4f>
29. Wilson SB, Emerson R. Spike detection: a review and comparison of algorithms. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1873-81.
30. Acir N, Oztura I, Kuntalp M, Baklan B, Güzeli C. Automatic detection of epileptiform events in EEG by a three-stage procedure based on artificial neural networks. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:30-40.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2004.839630>
31. Rosado A, Rosa AC. Automatic detection of epileptiform discharges in the EEG. 2016;
32. Wilson SB, Harner RN, Duffy FH, Tharp BR, Nuwer MR, Sperling MR. Spike detection. I. Correlation and reliability of human experts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:186-8.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00221-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00221-9)
33. Scheuer ML, Bagic A, Wilson SB. Spike detection: Inter-reader agreement and a statistical Turing test on a large data set. *Clin Neurophysiol* 2017;128:243-50.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.11.005>
34. von Ellenrieder N, Andrade-Valença LP, Dubeau F, Gotman J. Automatic detection of fast oscillations (40-200 Hz) in scalp EEG recordings. *Clin Neurophysiol* 2012;123:670-80.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.050>
35. Shewmon DA, Erwin RJ. The effect of focal interictal spikes on perception and reaction time. I. General considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69:319-37.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90004-1)
36. Shewmon DA, Erwin RJ. The effect of focal interictal spikes on perception and reaction time. II. Neuroanatomic specificity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69:338-52.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90005-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90005-3)
37. Shewmon DA, Erwin RJ. Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow wave. *Ann Neurol* 1988;23:131-7.
<https://doi.org/10.1002/ana.410230205>
38. Kastelein-Nolst Trenité DG, Vermeiren R. The impact of subclinical epileptiform discharges on complex tasks and

- cognition: relevance for aircrew and air traffic controllers. *Epilepsy Behav* 2005;6:31-4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.10.005>
39. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001;57:1071-9. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.6.1071>
40. Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, Roberts DW, Rundle MM, Testorf M, et al. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology* 2013;81:18-24. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318297ee50>
41. Clemens B, Piros P, Bessenyei M, Varga E, Puskás S, Fekete I. The electrophysiological “delayed effect” of focal interictal epileptiform discharges. A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. *Epilepsy Res* 2009;85:270-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.022>
42. Ibrahim GM, Cassel D, Morgan BR, Smith ML, Otsubo H, Ochi A, et al. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2690-702. <https://doi.org/10.1093/brain/awu214>
43. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55.
44. Kellaway P. Maturational and biorhythmic changes in the electroencephalogram. In: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF (eds.). Genetic basis of the epilepsies. New York: Raven Press; 1982. p. 21- 33.
45. Borusik P, Zilbauer M, Jenke AC. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children—new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia* 2010;51: 1185-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02411.x>
46. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010;27:229-38. <https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e3181ea42a4>
47. Boutros N, Mirolo HA, Struve F. Normative data for the unquantified EEG: examination of adequacy for neuropsychiatric research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:84-90. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.1.84>
48. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res* 2009;85:162-71. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.018>
49. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009;85:172-86. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.017>
50. Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol* 2018;17:279-88. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30038-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30038-3)
51. Velkey A, Siegler Z, Janszky J, Duray B, Fogarasi A. Clinical value of subclinical seizures in children with focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;95:82-5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.001>
52. Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis* 2016;92(Pt A):72-89. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.007>
53. Nicolai J, Ebus S, Biemans DP, Arends J, Hendriksen J, Vles JS, et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2012;53:1051-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03491.x>
54. Szucs A, Horvath A, Fabo D, Szabo G, Kovacs A, Halasz P. Psychiatric disorders in epilepsy: clinical phenomena. *Neuropsychopharmacol Hung* 2017;19:147-58.
55. Alving J, Beniczky S. Epileptic prodromes: are they non-convulsive status epilepticus? *Seizure* 2013;22:522-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.03.013>
56. Kuba R, Brázdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. *Epilepsy Behav* 2012; 23:426-30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.02.004>
57. Guida M, Iudice A, Bonanni E, Giorgi FS. Effects of anti-epileptic drugs on interictal epileptiform discharges in focal epilepsies: an update on current evidence. *Expert Rev Neurother* 2015;15:947-59. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1065180>
58. Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol* 1985;17:597-603. <https://doi.org/10.1002/ana.410170612>
59. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
60. Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2017;128:297-302.
61. Clemens B. Timing discontinuation of antiepileptic treatment in childhood epilepsies - the role of the sleep deprivation EEG: a preliminary study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989;43:85-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1989.tb02555.x>
62. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. *Epilepsia* 2001;42:1273-8. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.17101.x>
63. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Galanopoulou AS, Moshe SL. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia* 2015;56:1492-504. <https://doi.org/10.1111/epi.13108>
64. Hughes JR, DeLeo AJ, Melyn MA. The Electroencephalogram in attention deficit-hyperactivity disorder: emphasis on epileptiform discharges. *Epilepsy Behav* 2000;1:271-7. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0073>
65. Millichap JJ, Stack CV, Millichap JG. Frequency of epileptiform discharges in the sleep-deprived electroencephalogram in children evaluated for attention-deficit disorders. *J Child Neurol* 2011;26:6-11. <https://doi.org/10.1177/0883073810371228>
66. Li YW, Chen HJ, Hung KL. Electroencephalographic Abnormalities in Non-epileptic Children with Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder. *Neuropsychiatry (London)* 2018;8:677-83. <https://doi.org/10.4172/neuropsychiatry.1000391>
67. Bakke KA, Larsson PG, Eriksson AS, Eeg-Olofsson O. Levetiracetam reduces the frequency of interictal epileptiform discharges during NREM sleep in children with ADHD. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:532-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.04.014>
68. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010;32:783-9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.07.003>
69. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006; 8:267-71. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.001>

70. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47:394-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x>
71. Veerappan VD, Sweetha B, Kavitha HR, Sivalingam B, Nambi S, Pauline L. Two-year follow-up of isolated epileptiform discharges in autism: An endophenotypic biomarker? *Indian J Psychol Med* 2018;40:219-24.
https://doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_555_17
72. Fan EP, Heiber G, Gerard EE, Schuele S. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy: A misnomer? *Epilepsia* 2018;59:259-68.
<https://doi.org/10.1111/epi.13963>
73. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease: A review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016;30:186-92.
<https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000134>
74. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Kamondi A. Sleep EEG Detects Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease with High Sensitivity. *J Alzheimers Dis* 2017;56:1175-83.
<https://doi.org/10.3233/jad-160994>
75. Mecarelli O, Pro S, Randi F, Dispensa S, Correnti A, Pulletano P, et al. EEG patterns and epileptic seizures in acute phase stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:191-8.
<https://doi.org/10.1159/000321872>
76. Kennedy JD, Gerard EE. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:419-28.
<https://doi.org/10.1007/s11910-012-0289-0>
77. Shelley BP, Trimble MR. "All that spikes is not fits" - mistaking the woods for the trees: the interictal spikes - an "EEG chameleon" in the interface disorders of brain and mind: a critical review. *Clin EEG Neurosci* 2009;40:245-61.
<https://doi.org/10.1177/155005940904000407>
78. Swatzyna RJ, Tarnow JD, Proler ML, Roark AJ, MacInerney EK, Kozlowski GP. Retrospective analysis of nonepileptic patients with isolated epileptiform discharges treated with anticonvulsants. *Clin EEG Neurosci* 2017;48:322-6. <https://doi.org/10.1177/1550059417695896>

ERRATUM

Az Ideggyógyászati Szemle 2020. január 30-án megjelent 1-2. számának Review of electrode placement with the Slim Modiolar Electrode: identification and management (szerzők: Balazs Dimak, Roland Nagy, Adam Perenyi, Janos Andras Jarabin, Rebeka Schulcz, Miklos Csanady, Jozsef Jori, Laszlo Rovo, Jozsef Geza Kiss) című közleményében [2020;73(1–2):53–59.] az 58. oldal nyomdai hiba következtében hibásan jelent meg. A hibátlan közlemény a kiadó honlapján szabadon olvasható (open access; <http://www.elitmed.hu/kiadvanyaink/ideggyogyaszati-szemle/perimodolaris-tipusu-elektroda-behelyezese—attekintes-es-esettanulmanyok-16396/>).



CYANOCOBALAMIN AND CHOLECALCIFEROL SYNERGISTICALLY IMPROVE FUNCTIONAL AND HISTOPATHOLOGICAL NERVE HEALING IN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Cem ALBAY¹, Oktay ADANIR², Asli KAHRAMAN AKKALP³, Vasfiye Burcu DOGAN⁴, Mehmet Akif GULEC², Ozan BEYTEMUR²

¹Metin Sabancı Baltalimanı Bone Diseases Research and Training Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul

²Bağcılar Research and Training Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Istanbul

³Izmir Katip Çelebi University Ataturk Research and Training Hospital, Department of Pathology, Izmir

⁴Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Psychiatry and Neurology Research and Training Hospital, Department of Neurology, Istanbul



English

<https://doi.org/10.18071/isz.73.0113>

www.elitmed.hu

A CIANOKOBALAMIN ÉS A KOLEKALCIFEROL SZINERGIUSÁN SEGÍTŐ FUNKCIIONÁLIS ÉS HISZTOPATOLOGIAI IDEGGYÓGYULÁST PATKÁNYMODELLBEN

Albay C, MD; Adanir O, MD; Kahraman Akkalp A, MD; Dogan VB, MD; Gulec MA, MD; Gulec MA, MD; Beytemur O, MD

Idegggyogy Sz 2020;73(3-4):113-120.

Introduction – Peripheral nerve injury (PNI) is a frequent problem among young adults. Hopefully, regeneration can occur in PNI unlike central nervous system. If nerve cut is complete, gold standard treatment is surgery, but incomplete cuts have been tried to be treated by medicines. The aim of the study was to evaluate and compare clinical and histopathological outcomes of independent treatment of each of Vitamin B12 (B12) and Vitamin D3 (D3) and their combination on sciatic nerve injury in an experimental rat model.

Materials and methods – Experimental animal study was performed after the approval of BEH Ethics Committee No. 2015/10. 32 rats were grouped into four ($n=8$) according to treatment procedures, such as Group 1 (controls with no treatment), Group 2 (intraperitoneal 1 mg/kg/day B12), Group 3 (oral 3500 IU/kg/week D3), Group 4 (intraperitoneal 1 mg/kg/day B12 + oral 3500 IU/kg/week D3). Sciatic Functional Index (SFI) and histopathological analysis were performed.

Results – SFIs of Group 2, 3, 4 were statistically significantly higher than controls. Group 2 and 3 were statistically not different, however Group 4 was statistically significantly higher than others according to SFI. Axonal degeneration (AD) in all treatment groups were statistically significantly lower than in Group 1. AD in Group 4 was

Bevezetés – A perifériás idegsérülés (PNI) gyakori probléma fiatal felnőttek körében. Reménykeltő, hogy a központi idegrendszeri sérvülésekkel ellentétben, PNI esetén lehetőséges a regeneráció. Teljes idegszakadás esetén sebészeti kezelés az aranystandard, részleges PNI esetén gyógy-szeres kezeléssel is érdemes próbálkozni. A vizsgálat célja a B12- és a D3-vitaminnal, illetve kombinációjukkal történő kezelés klinikai és hisztopatológiai eredményének értékelése és összehasonlítása volt kísérleti állatmodell (patkány) csípőidegénének sérvülése esetén.

Anyagok és módszerek – Az etikai engedély (No. 2015/10) megszerzése után 32 kísérleti állatot osztottunk be a protokoll szerinti négy csoportba: a kontrollként szolgáló 1. csoport nem részesült kezelésben, a 2. csoport B12-vitamin-kezelésben (1 mg/ttkg/nap intraperitonealisan), a 3. csoport D3-vitamin-kezelésben (3500 NE/ttkg/hét orálisan), míg a 4. csoport kombinált B12- és D3-vitamin-kezelésben (B12: 1 mg/ttkg/nap intraperitonealisan, D3: 3500 NE/ttkg/hét orálisan) részesült. Mértük a csípő-ideg funkcionális index pontszámot (Sciatic Functional Index, SFI), illetve hisztopatológiai értékelést végeztünk.

Eredmények – Az 1. csoport SFI-értékével összehasonlítva a 2., 3. és 4. csoport SFI-pontszáma szignifikánsan magasabb volt. A 2. és 3. csoport SFI-értékei nem különböztek, a 4. csoporté ezekhez képest szignifikánsan magasabb

Correspondent: Cem ALBAY MD, Metin Sabancı Baltalimanı Bone Diseases Research and Training Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology; Rumelihisarı caddesi No:62 34470 Baltalimanı, İstanbul.
Tel: +90-2123237075, fax: +90-2123237082, e-mail: cemalbay@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4063-9883>

Érkezett: 2018. november 8.

Elfogadva: 2019. április 4.

significantly lower than in Group 2 and 3; there was no significant difference between Group 2 and 3. There was no significant difference between Group 1,2 and 3 in Axonolysis (A). But A of Group 4 was significantly very much lower than all others. Oedema- inflammation (OE-I) in all treatment groups were significantly lower than in Group 1; there was no significant difference between Group 2 and group 4. OE-I in Group 2 and 4 were significantly lower than in Group 3. There were no significant differences between Group 1, 2 and 3 in damage level scores; score of Group 4 was significantly lower than of Group 1.

Conclusions – B12 and D3 were found effective with no statistically significant difference. But combined use of B12 and D3 improve nerve healing synergistically. We recommend combined use of B12 and D3 after PNI as soon as possible.

Keywords: cyanocobalamin, cholecalciferol, animal model, peripheral nerve injury, histopathologic investigation

Peripheral nerve injury (PNI) is a common problem among young adults which causes functional, social, economic and psychological problems^{1, 2}. It may result in loss of motor function and weakness, abnormal sensation such as cold intolerance and pain^{3, 4}. Fractures, crushing, cutting or stretching of nerves, ischemia, radiation, electrical, chemical and thermal injuries are several causes of PNI¹.

Complex pathophysiology including myelin destruction, axonolysis (A), axonal degeneration (AD), oedema and inflammation (OE-I) of the peripheral nerve may result in loss of motor and/or sensorial functions^{5, 6}. Whole regeneration and repair of a peripheral nerve is a complex process and not completely understood yet. There is no determined gold standard treatment but regeneration of peripheral nerve (ROP) is possibly opposed to the central nervous system^{7, 8}. Although success rate is very limited, microsurgical repairing is still the gold standard treatment in complete PNI^{1, 7}. However, surgical intervention is not preferred in incomplete PNI. Various medicines such as thymoquinone, alpha-lipoic acid, cyanocobalamin (B12) and cholecalciferol (D3) have been tried in PNI treatment with the increasing interest in ROP⁹⁻¹³.

While B12 is known in the literature to contribute positively to nerve healing, new publications of beneficial effects of D3 on nerve recovery has began to come. However, there is still no published

volt. Az axondegeneráció (AD) mértéke valamennyi kezelt csoport esetében szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az 1. csoportnál. A 4. csoport AD-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 2. és 3. csoport. A 2. és 3. csoport AD-értékei nem különböztek. Az axonolysis (A) mértékében az 1., 2. és 3. csoport esetében nem volt szignifikáns különbség; velük összehasonlítva, a 4. csoport esetében szignifikánsan alacsonyabb volt az axonolysis. Valamennyi kezelt csoport esetében szignifikánsan alacsonyabb volt az oedema-gyulladás (OE-I) mértéke, mint az 1. csoportnál. A 2. és a 4. csoport között az OE-I nem különbözött szignifikánsan, a 2. és 4. csoport OE-I-értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a 3. csoport. A sérülés mértékét tekintve (damage level score) nem volt szignifikáns különbség az 1., 2. és 3. csoport között; a 4. csoport esetében a sérülés mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az 1. csoport esetén.

Következtetések – A B12- és a D3-vitamin hatása között nem találtunk szignifikáns különbséget. A B12- és a D3-vitamin ideggyógyulást elősegítő hatása együttes alkalmazás esetén szinergikusan érvényesül, ezért PNI után minél előbbi kombinált alkalmazásukat javasoljuk.

Kulcsszavak: cianokobalamin, kolekalciferol, állatmodell, perifériás idegsérülés, hisztopatológiai vizsgálat

study of treatments in which B12 is compared with D3 or B12 is combined with D3.

The aim of this study is to evaluate and compare the independent treatments with each of B12 and D3 and combination treatment with B12 and D3 on the clinical and histopathological outcomes of sciatic nerve injury in an experimental rat model. To the best of our knowledge, our study is the first which investigates the comparison of functional and histopathological outcomes of treatments with B12, D3 and combined B12+D3 in PNI treatment in an experimental rat model.

Materials and methods

ANIMALS

2 rats were used as demo before the beginning of the study for testing the applicability of the protocol in order to prevent animal culling. Demos were observed for one week and veterinary approval was provided for the feasibility of the study with the indicated medications and doses.

32 adult, healthy, female Wistar Hannover rats, weighing 200-250 grams were included in the study. They were kept at constant temperature (22 ± 1 °C) and humidity ($50\pm5\%$) in 12-hour light/dark cycle, and ad libitum feeding was done. Their weight were measured daily. Late follow-up period was defined as 4-6 weeks.

SURGICAL PROCEDURE

Surgical interventions were carried out under anaesthesia with a premixed solution containing 70 mg/kg ketamine-HCl and 10 mg/kg xylazine-HCl. Anaesthetic solutions were applied intraperitoneally (i.p.). 5 mg/kg gentamycin was performed for antibiotic prophylaxis.

Surgical procedure was done in prone position while the legs were stabilised in abduction. 2 cm longitudinal skin incision was performed just under left iliac crest. Fascia which surrounds the junction line of musculus superficial gluteal and biceps femoris and its surface were explored with dissection, and sciatic nerve and bifurcation were exposed totally.

Left sciatic nerve was exposed and crushed at the location 1 cm proximal from the bifurcation level for 15 minutes by midpoint of an aneurysm clamp with a constant closure pressure of 50 grams (**Figure 1**). Sciatic nerve was irrigated with sterile saline solution at 5 minutes intervals to avoid dehydration. Skin incision was closed with 3/0 fine monofilament sutures. No additional dose of anaesthesia was needed during the surgical procedure. Postoperative analgesia was provided by 0.1 cc/kg subcutaneous (s.c.) carprofen. A standard procedure was implemented by one surgeon with the same equipment to create the same sciatic nerve damage. Medical treatment was administered to subjects immediately after trauma. All drugs were administered at the same time and in the same order throughout the protocol. In addition, rats were used with similar birth dates and close weights. Thus, the distance to target organ, the type of repair, the size and the duration of the injury-causing nerve damage were equalized objectively in our study. Rats were monitored for vital functions and analgesic requirements under veterinary supervision. Each rat was followed up in a separate cage for 4 days after surgery until the wound healed. No movement or diet restriction was applied postoperatively. Neither local infection nor systemic complication was detected during the follow-up period.

GROUPING THE ANIMALS AND MEDICATION

Rats were randomly divided into four groups (n=32). Sample size of each group was determined by a standard power analysis. With a significance level (α) set to 0.05 and the power (β) set to 0.8, we found that 8 animals per group would be sufficiently powerful for performing the desired analysis.

– Group 1: Control group (n=8) (without medicine)



Figure 1. Exposed and crushed left sciatic nerve

- Group 2: B12 group (n=8) (1mg/kg/day, i.p. B12 was applied for 4 weeks)
- Group 3: D3 group (n=8) (3500 IU/week p.o. D3 was applied with 15 gauge gavage needle for 4 weeks)
- Group 4: B12+D3 group (n=8) (1 mg/kg/day, i.p. B12 and 3500 IU/week p.o. D3 were applied for 4 weeks)

In order to homogenize stress factor, i.p. 0.9% sodium chloride once a day and oral water with 15 gauge gavage needle once a week were given to Group 1, p.o. water with 15 gauge gavage needle once a week was given to Group 2 and i.p. 0.9% sodium chloride once a day was given to Group 3. The applied volume of 0.9% sodium chloride was equal to the volume of 1 mg/kg/day B12 treatment, and the volume of oral water was equal to the volume of 3500 IU/kg D3. Rats were weighted and the volume of drugs were calculated daily.

WALKING TRACT ANALYSIS (WTA) AND SCIATIC FUNCTIONAL INDEX (SFI)

As medication period was over at the end of the fourth week, all rats were applied WTA in a walking corridor one by one to measure SFI. SFI is a numerical value between 100 and 0. SFI evaluates functional status of sciatic nerve relative to normal leg. It indicates the percentage of deterioration in sciatic nerve function. It is obtained by evaluating mathematical calculations of painted footprints of rats which walked on an absorbent paper in a 10x10x50 cm sized walking corridor ending with 10x40x40 cm sized dark room (**Figure 2**). 100 presents complete nerve damage and 0 presents normal function. The rats were given a trial run for a certain period of time before measurements were done, to help them determine the corridor. A variety of measurements from rat footprints were done for evaluation process such as Distance To Opposite Foot (TOF), TOF of experimental side (ETO), TOF of normal side (NTOF), Print Length (PL), PL of experimental side (EPL), PL of normal side



Figure 2. Footprints of a rat on the absorbent paper

(NPL), Intermediate Toe Spread: distance between 2nd and 4th toe (IT), IT of experimental side (EIT), IT of normal side (NIT), Toe Spread-distance between 1st and 5th toe (TS), TS of experimental side (ETS), TS of normal side (NTS) (**Figure 3**).

To assess gait, the SFI was calculated by using the following formula:

$$SFI = [(ETO - NTOF)/NTOF + (NPL - EPL)/EPL + (ETS - NTS)/NTS + (EIT - NIT)/NIT] \times 220/4$$

where E represents the injured limb and N is the control limb⁹.

All measurements were performed and recorded by the same person.

HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATIONS

The same surgical procedure was performed for both left (crushed) and right (healthy) sciatic nerve tissues of each rat for biopsy. Nerve segment between 10 mm distal and 20 mm proximal of the bifurcation was excised non-traumatically.

Parafin blocks were prepared after samples were fixed in 10% formaldehyde for 24 hours, then 4 mikrom thick sections were prepared and stained with hematoxylin-eosin dye. Toluidin blue stain was also performed for making the nerve fibers more visible.

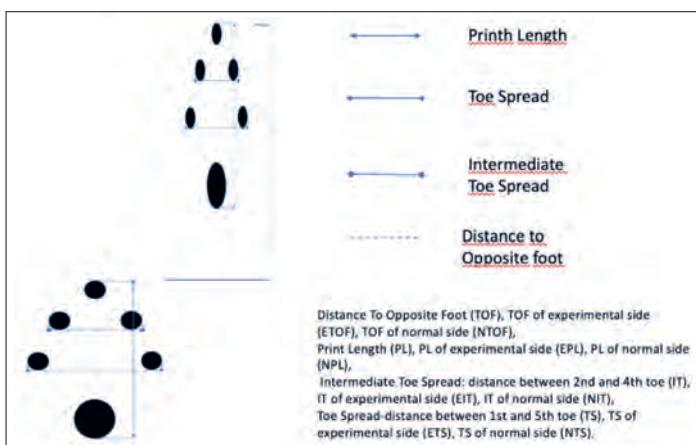


Figure 3. Measurements from rat footprints

The sections were evaluated for axonal degeneration, axonolysis (vacuolization), endoneurial oedema and inflammation in percentile and were scored according to the damage level in percentile.

No damage was scored as 0, minor damage (1-25%) was scored as 1, moderate damage (25-75%) was scored as 2, severe damage (>75%) was scored as 3¹⁴. All histopathological investigation procedures were done by the same pathologist.

ETHICS

The study was performed by following the approval of Experimental Animal Ethics Committee No. 2015/10 17.03.2015. Procedures were carried out in accordance with the principles of laboratory animal care (NIH publication No. 86-23, revised 1985) as well as specific national guidelines of the National Institute of Health Guide for animal care. Anesthesia and surgical procedures were performed according to Turkish Law on Animal Welfare. All efforts were made to minimize the number of animals and their suffering.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed by Number Cruncher Statistical System 2007 Statistical software package (Utah, USA). The results were specified as numbers and percentages. Mean, standard deviation were used as descriptive statistical methods. One-way analysis of variance was used for comparison of normal distributed variables as the parametric test. Tukey's multiple comparison test was used for comparisons in subgroups. Friedman test was used in the time comparison of the non-normal distributed data. Dunn's Multiple Comparison Test was used for comparisons in subgroups. p value<0.05 was determined to be significant and p value<0.001 was determined to be very significant.

Results

Comparison of Measurements of SFI and it's parameters among Groups is seen in **Table 1**. Mean SFI was different among all groups (p: 0.0001). Mean ETOF, NTOF, NLP, ETS, EIT, NIT levels were not different between groups (p: 0.398, p: 0.910, p: 0.514, p: 0.398, 0.764, 0.228 respectively), whereas a significant difference among all groups according to mean EPL and NTS was found (p: 0.045, p: 0.01 respectively).

Dunn's Multiple Comparison Test of SFI among groups is seen in **Table 2**. SFI was lower in Group

Table 1. Comparison of Measurements of SFI, ETOF, NTOF, ELP, NLP, ETS, NTS, EIT, NIT among Groups

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p
SFI	-36.05±9.04	-22.76±8.4	-22.02±6.29	-15.5±2.4	0.0001
ETOF	50.63±7.29	54.88±8.66	54.88±3.64	56.25±6.74	0.3980
NTOF	67.25±7.03	66.38±6.59	65.25±4.5	65.5±5.88	0.91
ELP	41±9.38	37±4.31	35.25±2.96	33±2.14	0.0450
NLP	30.75±1.91	32±2.51	30.5±2.14	30.88±1.89	0.5140
ETS	21.25±2.05	20.25±0.71	20.88±1.13	20.63±1.51	0.5680
NTS	23.88±1.46	21.75±1.04	21.88±0.99	21.38±1.06	0.0010
EIT	11.63±1.3	11.63±2.45	11.38±1.41	10.88±0.84	0.7640
NIT	12.63±1.19	12±1.31	12.13±0.99	11.38±1.19	0.2280

SFI: Sciatic Functional Index, ETOF: Distance To Opposite Foot of experimental side, NTOF: Distance To Opposite Foot of normal side, EPL: Printh Length of experimental side, NLP: Printh Length of normal side, ETS: Toe Spread-distance between 1st and 5th toe of experimental side, NTS: Toe Spread-distance between 1st and 5th toe of normal side, EIT: Intermediate Toe Spread: distance between 2nd and 4th toe of experimental side, NIT: Intermediate Toe Spread: distance between 2nd and 4th toe of normal side

1 than in Group 2, 3 and 4 (p: 0.004, p: 0.001, p: 0.001 respectively). SFI was higher in Group 4 than in Group 2 and 3 (p: 0.015, p: 0.036 respectively). But no significant difference was detected between Group 2 and 3 (p>0.05).

According to SFI all treatments were effective in PNI functional recovery compared to untreated controls. D3 was statistically as effective as B12 in functional recovery and combined treatment of B12 and D3 was more effective than B12 and D3 alone. It shows that B12 and D3 interact and improve their effects in functional recovery.

Multiple Comparison of EPL and NTS among groups is seen in **Table 3**. Average EPL of Group 1 was higher than of Group 4 (p: 0.032). A significant difference among all groups according to average NTS was found (p: 0.001). Average NTS of Group 1 was higher than of Group 2, 3, 4 (p: 0.005, p: 0.009, p: 0.001 respectively).

Comparison of percentages of AD, A, OE/I and damage level scores among groups is seen in **Table 4**. A significant difference among all groups according to level of AD, A and average level of OE-I were detected (p: 0.001, p: 0.004, p: 0.001 respectively). There was a very significant difference among all groups according to scores (p: 0.0001) (**Table 4**). Multiple Comparison of AD, A, OE-I, Score among groups are seen in **Table 5**. AD of Group 1 was higher than of Group 2, 3, 4 (p: 0.023, p: 0.006, p: 0.001 respectively). AD of Group 4 was lower than of Group 2 and 3 (p: 0.041, p=0.01). No difference was detected between Group 2 and 3 according to AD (p>0.05).

According to AD, all treatments were more effective than no treatment. D3 was as effective as B12. The combination treatment was much more effective than not only the controls but also the B12 and D3 only treatment groups.

There was no significant difference between

Table 2. Dunn's Multiple Comparison Test of SFI between groups

SFI	p
Control / B12	0,004
Control / D3	0,001
Control / B12+D3	0,001
B12 / D3	0,997
B12 / B12+D3	0,015
D3 / B12+D3	0,036

Table 3. Multiple comparison of EPL and NTS among groups

	EPL p	NTS p
Control / B12	0,474	0,005
Control / D3	0,178	0,009
Control / B12+D3	0,032	0,001
B12 / D3	0,918	0,996
B12 / B12+D3	0,474	0,914
D3 / B12+D3	0,844	0,821

Group 1 and 2 (p=0.368) and Group 1 and 3 (p=0.066) in A. A of Group 1 was higher than of Group 4 (p=0.0001). A of Group 4 was lower than of Group 2 and 3 (p: 0.011, p: 0.037 respectively). No difference was detected between Group 2 and 3 according to A (p>0.05). This shows us that only B12 and only D3 is ineffective on A, but combination of B12 and D3 is more effective than only B12, only D3 and controls on A. It shows us a synergistic interaction.

OE/I of Group 1 was higher than of Group 2, 3, 4 (p: 0.001, p: 0.027, p: 0.0001 respectively). OE/I of Group 3 was higher than of Group 2 and 4 (p: 0.0001). All treatments were more effective on OE/I than no treatment. B12 had more effect on OE/I than D3.

Table 4. Comparison of Measurements of SFI, ETOF, NTOF, ELP, NLP, ETS, NTS, EIT, NIT among Groups

Mean (%)	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p
AD	36.25±7.44	25±9.26	25±5.35	16.25±5.18	0.0001
A	15.63±4.96	11.88±5.3	10.63±4.96	6.25±2.32	0.0040
OE/I	19.38±13.21	5±0	10±0	5±0	0.0001
Score	2±0	1.5±0.54	1.5±0.54	1±0	0.0330

AD: axonal degeneration, A: axonolysis, OE/I: oedema and inflammation

Table 5. Multiple comparison of AD. A. OE/I. damage level scores among groups

	AD p	A p	OE/I p	Score p
Control / B12	0.023	0.368	0.001	0.117
Control / D3	0.006	0.066	0.027	0.117
Control / B12+D3	0.001	0.001	0.0001	0.004
B12 / D3	0.998	0.641	0.0001	0.998
B12 / B12+D3	0.041	0.011	0.998	0.117
D3 / B12+D3	0.010	0.037	0.0001	0.117

Score of Group 1 was higher than of Group 4 (p: 0.004). No difference was detected between other groups (p>0.05). Only the combination treatment was statistically effective on Score.

Specimen of normal nerve (which was not clamped) is seen in **Figure 4**. Minimal degeneration in sciatic nerve in Group 4 is seen in **Figure 5.A**, moderate AD and significant OE/I and axonal vascualisation are seen in **Figure 5.B**, Severe AD and A in controls are seen in **Figure 5.C** and **Figure 5.D**.

Discussion

PNI may result in neuropraxia, axonotmesis, neurotmesis¹⁵. Interactions among schwann cells, macrophages, neurotrophic factors and production of extracellular matrix proteins affect ROP¹⁶. First, schwann cell contacts to axons are lost which results in demyelination, then macrophages migrate to injured area, eliminate myelin residues and provide healthy area for axonal regeneration¹. The most important part of regeneration process is axonal regeneration which results in axonal sprouting, growth and reinnervation as those are necessary for functional healing of a peripheral nerve¹⁴. Attention on ROP has been increasing due to discoveries of responsible molecules such as cytokines, neuropeptides, transcription factors, inflammatory responses^{17, 18}.

Although functional healing of peripheral nerve is still poor, ROP is mostly favorable in the first days and weeks following the injury, so treatment by a surgical intervention or conservative therapy is needed to be started as soon as possible^{19, 20}.

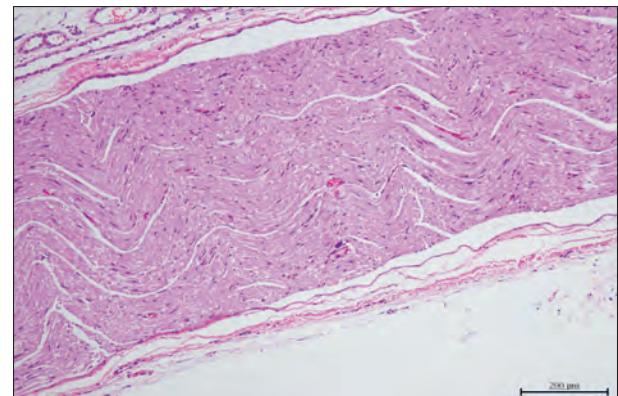


Figure 4. Specimen of the normal sciatic nerve HEX110 score 0

Many medications such as steroids, non steroid anti-inflammatory drugs, antioxidants and vitamins were used in PNI in rat models in order to accelerate ROP^{13, 21}. Vitamins play important roles in nerve conduction, axonal transport, neurotransmitter synthesis and excitation via cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) signalling pathway²². B12 has been shown to increase axonal regeneration and repair after injury as it has antioxidant, anti-apoptotic and anti-necrotic effects²³. B12 is protective on deoxyribonucleic acid, also provides muscle growth; provides growth and development of nerve cells, stimulate growth factors, formation of myelin structure, repair in case of damage, effects maintenance of continuity, and stimulates axonal development²⁴⁻²⁷. D3 stimulates expression of neurotrophins, enhance length and diameter of the axon, it may be partly responsible for increased myelination^{13, 18, 28}. Weekly 500 IU/kg/day (3500 IU/kg/week) dose of D3 treat-

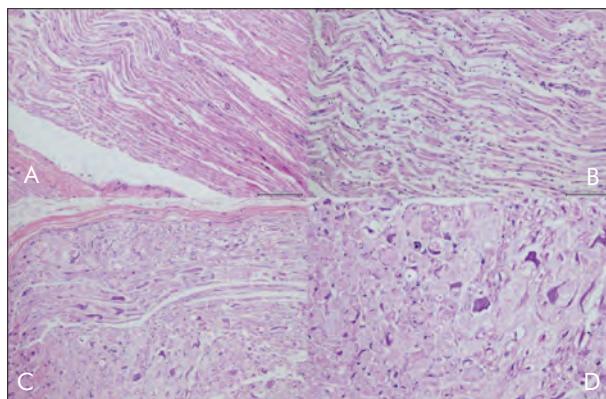


Figure 5.A. Minimal degeneration in sciatic nerve in Group B. Moderate AD, significant OE/I and axonal vascualisation C, D. Severe AD and A in controls

ment was shown to increase axon formation at the distal end of peroneal nerve, and significantly stimulated axonal myelinization¹³. Studies reported that these two vitamins' effects on nerve regeneration are multifactorial. Nowadays, it is clear that this field has progressed, but there is still a lot to learn.

Measurement of regeneration is a major problem in peripheral nerve studies²⁹. The use of electrophysiological tests in assessing nerve healing has not been shown to correlate with recovery of motor and sensory functions³⁰. It has been shown that poor results in electrophysiological tests do not correspond to poor histopathological and / or functional outcomes²⁴. With the number of axons or myelinization studies it can not be assessed whether the axon has reached the target organ³¹. Therefore, interpretation of the histomorphometric parameters and interpretation of the recovery of function of electrophysiological studies may be insufficient^{7, 32}. It is important to evaluate histopathological, electrophysiological and biochemical methods together. However, the results obtained in these studies are not sufficient for functional evaluation of nerve healing^{9, 33}. The most important criterion of ROP is the functional healing as measured by SFI in rat models. SFI assessment and histopathological examination of the damaged nerve tissue are known as the most valuable, accurate and reliable methods for evaluating regeneration and functional recovery³¹.

The significantly higher EPL scores in controls showed that forward pushing could not be performed due to the loss of motor function and controls were touching the floor not with their fingers, but with the entire long axis of the foot. The significantly higher NTS in controls shows that great majority of the load lies on normal foot and forward push is predominantly accomplished by this foot. SFI scores revealed that rats which did not receive any treatment had the worst functional outcomes. Both B12 and D3 were effective according to SFI with no difference. But rats under combination treatment with B12 and D3 had the best functional recovery.

Histopathological investigations reported that AD and A were highest in untreated rats whereas they were lowest in the combination therapy group. Although both of B12 and D3 were helpful on OE/I, interestingly D3 had lower effect than B12. This was the only weaker side of D3 as compared to B12.

Our results revealed that 1 g / kg / day i.p. B12 and 3500 IU / kg / week p.o. D3 were found to be effective in both functional recovery and histopathological improvement particularly in cell differentiation, development and structural continuity. In addition, combination treatment with 1 g/kg/day i.p. B12 and 3500 IU/kg/week p.o. D3 were found to be more effective than the effect of each of them alone, and it suggests that there is a synergistic effect between B12 and D3.

To the best of our knowledge, this study is the first to compare the effect of B12, D3 and combination therapy on functional and histopathological results in PNI. The results showed that D3 was as effective as B12, but the combination was much more effective both functionally and histopathologically. According to the current study, combination treatment of B12 and D3 is recommended as soon as possible after PNI.

ACKNOWLEDGEMENT

All authors contributed to the study. No funding source was used in this study.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Arikan M, Togral G, Hasturk AE, Horasanli B, Helvacioglu F, Dagdeviren A. Histomorphometric and ultrastructural evaluation of long-term alpha lipoic acid and vitamin B12 use after experimental sciatic nerve injury in rats. Turk Neurosurg 2016;26 (6):944-52. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.13863-14.1>
2. Somay H, Emon ST, Uslu S, Orakdogan M Meric ZC, Ince U. The histological effects of ozone therapy on sciatic nerve crush injury in rats. World Neurosurg 2017;105:702-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.161>
3. Lundborg G. 25 th Anniversary Presentation. A 25-Year

- perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 2000;25(3):391-414.
<https://doi.org/10.1053/jhsu.2000.4165>
4. Duff SV. Impact of peripheral nerve injury on sensorimotor control 2005;18(2):277-91.
 5. Li Y, Yao D, Zhang J, Liu B, Zhang L, Feng H. The Effects of epidermal neural crest stem cells on local inflammation microenvironment in the defected sciatic nerve of rats. *Front Mol Neurosci* 2017;10:133.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00133>
 6. Sundem L, Chris Tseng KC, Li H, Ketz J, Noble M, Elfar J. Erythropoietin enhanced recovery after traumatic nerve injury: myelination and localised effects. *J Hand Surg Am* 2016;10:999-1010.
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2016.08.002>
 7. Bain JR. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:129-38.
<https://doi.org/10.1097/00006534-198901000-00025>
 8. Altun I, Kurutas EB. Vitamin B complex and Vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2016;11(5):842-5.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.177150>
 9. de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 1982;77(3):634-43.
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(82\)90234-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(82)90234-5)
 10. Erkut A, Cure MC, Kalkan Y, Balik MS, Guvercin Y, Yaprak E. Protective effects of thymoquinone and alphatocopherol on the sciatic nerve and femoral muscle due to lower limb ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacy Sci* 2016;20(6):1192-202.
 11. Gladman SJ, Huang W, Lim SN, Dyall SC, Body S, Kang JX. Improved outcome after peripheral nerve injury in mice with increased levels of endogenous ω-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurosci* 2012;32(2):563-71.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3371-11.2012>
 12. Romano MR, Biagioli F, Carrizzo A, Lorusso M, Spadaro A, Micelli Ferrari T. Effects of vitamin B12 on the corneal nerve regeneration in rats. *Exp Eye Res* 2014;120:109-17.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.01.017>
 13. Chabas JF, Stephan D, Marquette T, Garcia S, Lavaut MN, Nguyen C. Cholecalciferol (vitamin D3) improves myelination and recovery after nerve injury. *Plos One* 2013;8(5):e65034.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065034>
 14. Sezer A, Guclu B, Kazanci B, Cakir M, Coban MK. Neuroprotective effects of agmatine in experimental peripheral nerve injury in rats: A prospective randomized and placebo- controlled trial. *Turk Neurosurg* 2014;24(2):196-201.
<https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.7324-12.1>
 15. Bowers MP. The management of traumatic facial nerve injuries. *J The National Med Association* 1975;67(2):103-5.
 16. Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, Mohammadi S, Rajabian M, Moayeri P. Retraction Note: Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B12 on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: An experimental study. *Diagn Pathol* 2016;11(1):109.
<https://doi.org/10.1186/s13000-016-0578-z>
 17. Makwana M, Raivich G. Molecular Mechanism in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal* 2005;272:2628-38.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04699.x>
 18. Tatagiba M, Rosahl S, Gharabaghi A, Blömer U, Brandis A, Skerra A. Regeneration of auditory nerve following complete sectioning and intrathecal application of the IN-1 antibody. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144(2):181-7.
<https://doi.org/10.1007/s007010200022>
 19. Müller-Vahl H. Traumatic nerve damage: Causes, approaches and prognosis. *Nervenarzt* 2015;86(2):142-50.
 20. Shen N, Zhu J. Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. *Microsurgery* 1995;16:552-5.
<https://doi.org/10.1002/micr.1920160809>
 21. Yuksel TN, Halici Z, Demir R, Cakir M, Calikoglu C, Ozdemir G. Investigation of the effect of telmisartan on experimentally induced peripheral nerve injury in rats. *Int J Neurosci* 2015;125(6):464-73.
<https://doi.org/10.3109/00207454.2014.948115>
 22. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song XJ. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit, thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain* 2005;114(1-2):266-77.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.027>
 23. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexame-thasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by up-regulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci* 2012;8(5):924-30.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31623>
 24. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1998;21(8):1095-7.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199808\)21:8<1095::aid-mus20>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199808)21:8<1095::aid-mus20>3.0.co;2-s)
 25. Tamaddonfar E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res (Stuttg)* 2014;(9):470-5.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1363219>
 26. Gan L, Qian M, Shi K, Chen G, Gu Y, Du W, Zhu G. Restoratives effect and mechanisms of mecobalamin on sciatic nerve crush injury in mice. *Res* 2014;9(22):1799-84.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.145379>
 27. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, de-myelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233(1-2):93-97.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.009>
 28. Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res* 2009;87(3):723-32.
<https://doi.org/10.1002/jnr.21878>
 29. Fujii K, Tsuji M, Murota K. Isolation of Peripheral Nerve Collagen. *Neurochemical Research* 1986;11(10):1439-46.
<https://doi.org/10.1007/bf00966223>
 30. Dellen AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg* 1989;23:197-202.
<https://doi.org/10.1097/00000637-198909000-00002>
 31. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1996;98:1264-71.
<https://doi.org/10.1097/000006534-199612000-00023>
 32. Carlton JM, Goldberg N. Quantitating integrated muscle function following reinnervation. *Surg Forum* 1986;37:611.
 33. Tetik C, Erol B, Çabukoglu C, Ünsal M. Siçan siyatik sinir modelinde fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinin yeni bir sistemle kar ile tırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000;34:523-7.



EFFECTS OF VALPROATE, CARBAMAZEPINE AND LEVETIRACETAM ON TP-E INTERVAL, TP-E/QT AND TP-E/QTC RATIO

Yasar ALTUN¹, Erdogan YASAR

¹Department of Neurology, Medical Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

²Department of Cardiology, Medical Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, Turkey



English

<https://doi.org/10.18071/isz.73.0121>

www.elitmed.hu

A VALPROINSAV, A CARBAMAZEPIN ÉS A LEVETIRACETAM HATÁSA A TP-E INTERVALLUMRA, VALAMINT A TP-E/QT ÉS A TP-E/QTC ARÁNYRA

Altun Y, MD; Yasar E, MD

Idegggyogy Sz 2020;73(3–4):121–127.

Aim – To evaluate P-wave dispersion before and after antiepileptic drug (AED) treatment as well as to investigate the risk of ventricular repolarization using the Tpeak-Tend (Tp-e) interval and Tp-e/QT ratio in patients with epileptic disorder.

Methods – A total of 63 patients receiving AED therapy and 35 healthy adults were included. ECG recordings were obtained before and 3 months after anti-epileptic treatment among patients with epilepsy. For both groups, Tp-e and Tp-e/QT ratio were measured using a 12-lead ECG device.

Results – Tp-e interval, Tpe/QT and Tp-e/QTc ratios were found to be higher in the patient group than in the control group ($p<0.05$, for all), while QTmax ratio was significantly lower in the patient group. After 3 months of AED therapy, significant increases in QT max, QTc max, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc were found among the patients ($p<0.05$). When the arrhythmic effects of the drugs before and after treatment were compared, especially in the valproic acid group, there were significant increases in Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc values after three months of treatment ($p<0.05$). Carbamazepine and levetiracetam groups were not statistically significant in terms of pre- and post-treatment values.

Conclusions – It was concluded that an arrhythmogenic environment may be associated with the disease, and patients who received AED monotherapy may need to be followed up more closely for arrhythmia.

Keywords: epilepsy, ECG, arrhythmia, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio

Cél – A P-hullám-diszperzió értékelése antiepileptikus kezelés (AETh) előtt és után, valamint a ventricularis repolarizáció kockázatának vizsgálata a Tpeak-Tend (Tp-e) intervallum és a Tp-e/QT arány használatával epilepsziás betegek körében.

Módszerek – Hatvanhárom, AETh-ban részesülő beteget és 35 egészséges kontrollszerződött vontunk be a vizsgálatba. Az epilepsziás betegek körében az EKG-vizsgálatot az AETh előtt és utána három hónappal végeztük. A Tp-e intervallumot és a Tp-e/QT arányt minden csoport esetében 12 elvezetéssel mértek.

Eredmények – A Tp-e intervallum hosszabbnak, a Tp-e/QT és a Tp-e/QTc arányok magasabbnak bizonyultak a betegcsoportban, mint a kontrollok között ($p < 0,05$, minden esetben), ugyanakkor a QTmax-arány szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban. Három hónap AETh után a betegek körében szignifikáns mértékben növekedett a QTmax, a QTcmax, a QTcd, a Tp-e, a Tp-e/QT és a Tp-e/QTc ($p < 0,05$). Miután értékelték az AETh arrhythmiás hatását, három hónapos kezelés után különösen a valproinsavval kezeltek esetében észlelték a Tp-e intervallum, a Tp-e/QT és a Tp-e/QTc arányok szignifikáns növekedését ($p < 0,05$). A carbamazepinnel és a levetiracetammal kezeltek esetében nem különböztek szignifikáns mértékben a terápia előtti és utáni értékek.

Következtetés – Az epilepszia arrhythmogen környezettel társulhat, és az AETh-ban részesülő betegeket szorosan monitorozni érdemes az arrhythmia kiszűrése érdekében.

Kulcsszavak: epilepszia, EKG, arrhythmia, Tp-e intervallum, Tp-e/QT arány

Correspondent: Dr. Yasar ALTUN, Department of Neurology, Medical Faculty of Adiyaman University;
Adiyaman, Turkey. Phone: +90 505 202 66 78, fax: +90 416 214 55 99

E-mail: yasaraltun02@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7013-0618>

Érkezett: 2019. február 22.

Elfogadva: 2019. március 12.

Globally, epilepsy represents one of the most prevalent and serious neurologic conditions, with a reported prevalence of approximately 1%¹. Various mechanisms have been implicated in the pathogenesis of epilepsy including dysregulation of ion channel function. Since these channels form the basis for the electrophysiological excitability of and communication between neurons, a dysfunction in them induced by mutations may directly affect the excitability of the brain and trigger epileptic seizures². For instance, there is now mounting evidence of genetic code mutations in ion channels in epileptic children, who had been previously diagnosed with idiopathic or cryptogenic seizure disorders^{3, 4}. Moreover, channelopathies play a role in the pathogenesis of cardiac rhythm disorders such as the prolonged QT syndrome^{5, 6}. Acquired long QT syndrome is characterized by the prolongation of QT interval in electrocardiography (ECG) recordings⁷. It is thought that QT dispersion (QTd) does not reflect the spatial heterogeneity of ventricular refractoriness and may be caused by projections of repolarization dipole⁸. The difference between the maximum QT (QTmax) and minimal QT (QTmin) intervals in all measurable ECG electrodes, i.e. the QTd is considered a marker of arrhythmia that also provides a non-invasive and quantitative means for identifying non-homogeneous irregularities of the myocardial repolarization⁹. Tpeak-Tend (Tp-e) interval is a practical measure for the transmural repolarization distribution in association with arrhythmogenic process¹⁰. Also, Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios are used as electrocardiographic indices of ventricular arrhythmias¹¹. QTd alterations reflecting neurological disorders have also been defined^{12, 13}. Epileptic seizures may lead to severe autonomic and cardiovascular dysfunction^{14, 15}. Epileptic seizures may trigger untoward autonomic consequences including bradycardia, asystole, and even death¹⁶. Certain AEDs and particularly carbamazepine (CBZ) have an impact on the QT interval, with consequent development of cardiac rhythm disorders¹⁷. Despite numerous studies examining QT interval and QTd in epileptic patients, to the best of our knowledge, no studies have looked at Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio specifically.

In this study, ECG assessments were performed in epileptic patients with no other known disorders and in healthy controls.

Patients and methods

Patients with established diagnosis of epilepsy and no other systemic disorder attending to the Epilepsy Outpatient Unit, Department of Neurology, of our

hospital before January 2016 and receiving monotherapy with first generation AEDs such as CBZ or valproic acid (VPA) or new generation AED levetiracetam (LEV) at any dose were included. The age at onset of seizures, disease duration, AED used, duration of AED use, seizure type, neurological exam results, and electroencephalography, cerebral imaging, and ECG findings were assessed. The diagnosis of epilepsy was based on ILAE 2017 classification¹⁸. The study protocol was approved by the Ethics Committee of our university (25th May 2016, No: 2016/4-4). Inclusion criteria were age between 18 and 50 years, presence of no conditions other than epilepsy, no regular use of medications other than AEDs, normal physical/neurological exam findings, normal cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings, and use of CBZ, VPA, or LEV for a minimum duration of 6 months. Subjects in the patient or control group were excluded from the study if they had any abnormal complete blood and blood biochemistry results. Also excluded were those with diabetes mellitus, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic renal failure, cerebrovascular disease, cardiac valvular disease, pericardial or myocardial disorders, congenital cardiac disease, rhythm or conduction disorders, anti-arrhythmic use, and use of medicines known to affect the QT interval or the activity of the sympathetic nervous system. Examples of medicines with an effect on the QT interval include primidone, rufinamide, and phenytoin^{19, 20}, none of which were used by our study participants. Patients receiving treatment with more than one AEDs were also excluded, to eliminate potential confusion regarding the cardiac effects of AEDs. ECG recordings obtained before and 3 months after the treatment were assessed in all patients. Also, ECG recordings in healthy individuals attending to the neurology outpatient unit were obtained using a 12-lead standard ECG device (Cardiofax M model 1350 K, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) at a rate of 50 mm/sec and amplitude of 1 mV/cm. ECG interval assessments in both groups were performed by a cardiology specialist (E.Y). P wave duration, PR and PR intervals, QRS duration, QT interval, and Tp-e interval were measured manually. Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were calculated from these parameters. Also, the corrected QT dispersion (QTcd) measurements were carried out based on the Bazett's formula. In short, this involves the QTc based on Bazett's formula ($QT/RR^{1/2}$) to measure the absolute QT interval in the ECG device¹². The normal QTc value for males and females should be < 0.44 and < 0.46 sec., respectively. A QTc of > 0.44 sec and > 0.46 sec for male and female patients

are considered abnormal²¹. For the calculation of dispersion values, the longest and shortest intervals in 12-lead recordings were determined, and the difference was considered as the QTcd for a given ECG recording. The Tp-e interval was measured from the peak to the end of the T wave²¹.

Pre- and post-treatment QT interval, QTd interval, and QTcd were compared within the patient group to determine the risk of dysrhythmia, and also comparisons were made with healthy controls. Furthermore, the alterations in ventricular repolarization parameters (Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio) in patients on AED therapy were investigated.

STATISTICAL ANALYSIS

All analyses were performed using SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Continuous variables were calculated as means \pm standard deviation; categorical variables were defined as percentages. The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to evaluate a normal distribution. An independent-samples *t*-test and Mann-Whitney U tests were used to compare continuous variables between the two groups. Paired *t* test and Wilcoxon tests were used to compare variables between basal and after treatment values. The c^2 test was used to compare categorical data. A *p*-value <0.05 was considered to indicate significance.

Results

A retrospective data analysis was performed in a group of patients who were on AED monotherapy. The overall patient group consisted of 63 patients (mean age 29.9 ± 10.5 years); of these 26 were female (mean age 27.0 ± 10.2 years) and 37 were male (mean age 32.0 ± 10.2 years). A total of 35 subjects (mean age 28.9 ± 8.9 years), 18 female (mean age 28.6 ± 9.8 years) and 17 male (mean age 29.2 ± 8.1 years), attending to the neurology outpatient unit with complaints of headache and somatization disorder but no history of AED, anti-depressant, or antipsychotic use served as controls (**Table 1**). Patients with diabetes mellitus, atherosclerotic cardiac disease, atrioventricular (AV) block, atrial fibrillation, cardiac pacemaker implantation, congestive heart failure, cardiomyopathy, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic renal failure, or cerebrovascular disorders were excluded, as those receiving treatment with anti-arrhythmic agents or serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors as well

Table 1. Age and gender distribution of patient and control group

	Patient (n: 63)	Control (n: 35)	P value
Age (year)	31.7 ± 13.6	28.9 ± 8.9	0.221*
Gender (male) n, %	37 (58.7%)	17 (48.6%)	0.333**

*independent sample *t* test, **chi-square test, *p* < 0.05

Table 2. Electrocardiographic values of the patient and control group

	Patient (n: 63)	Control (n: 35)	P value
HR (beats/min)	75.6 ± 9.5	71.2 ± 10.4	0.011*
QT max (ms)	369.2 ± 30.7	369.1 ± 27.6	0.985*
QTc max (ms)	416.1 ± 33.7	412.6 ± 30.9	0.036*
QTd (ms)	33.1 ± 8.6 (8.0)	28.6 ± 10.9 (10.0)	0.028**
QTcd (ms)	35.8 ± 9.3 (11.5)	32.1 ± 11.9 (10.6)	0.003**
Tp-e (ms)	75.1 ± 12.4	74.2 ± 7.5	0.036*
Tp-e/QT	0.20 ± 0.03 (0.04)	0.18 ± 0.02 (0.03)	<0.001**
Tp-e/QTc	0.23 ± 0.04 (0.06)	0.19 ± 0.03 (0.03)	<0.001**

**t* test, **Mann-Whitney *U* test, *p* < 0.05

Values are expressed as mean \pm SD. Nonparametric values that do not correspond statistically with parametric values are given as interquartile range (IQR). Abbreviations: HR: heart rate, QTc: corrected QT interval, QTd: QT dispersion, QTcd: QTc dispersion, Tp-e: peak and the end of the T wave

as those with epilepsy syndromes due to neurodegenerative conditions.

Of the 63 patients with epilepsy included in the study 21, 18, and 23 were receiving treatment with VPA, CBZ, and LEV, respectively. **Table 1** shows the demographic characteristics of the patients. Forty-three patients had partial seizures, and 20 were diagnosed with primary generalized seizures. The daily dosage ranged between 400 and 1200 mg for CBZ, while it was 500 to 1500 mg/day for patients on VPA or LEV treatment.

Patients receiving AED therapy had similar pre-treatment HR, QT, QTc, QTcd, Tp-e/QT and Tp-e/QTc values as compared to control subjects, except for QT max, which was significantly different (*p*<0.05) (**Table 2**). After 3 months of AED treatment, significant increases in QT max, QTc max, QTcd, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc were found among the patients (*p*<0.05) (**Table 3**). The difference between pre- and post-treatment HR and QTd values did not reach statistical significance (*p*>0.05) (**Table 3**).

Mean Tp-e interval was significantly longer in the patient group both before and after AED therapy as compared to controls (74.2 ± 7.5 , 75.1 ± 12.4 , and 80.1 ± 15.2 msec, *p*<0.05). Also, as compared to pre-treatment values, Tp-e/QT and Tp-e/QTc were significantly higher after 3 months of AED

Table 3. Electrocardiographic values at baseline and 3 months after AED treatment in the patient group

	Patient at baseline (n: 63)	Patient at 3rd month	P value
HR (beats/min)	75.6±9.5	77.1±10.9	0.222*
QT max (ms)	369.2±30.7	408.9±18.8	<0.001*
QTc max (ms)	416.1±33.7	443.7±37.9	0.001*
QTd (ms)	33.1±8.6 (8.0)	34.6±9.4	0.313**
QTcd (ms)	35.8±9.3 (11.5)	38.9±10.3	0.028**
Tp-e (ms)	75.1±12.4	80.0±15.1	0.013*
Tp-e/QT	0.20±0.03 (0.04)	0.22±0.04	0.006**
Tp-e/QTc	0.23±0.04 (0.06)	0.25±0.05	0.004**

*paired t test, **Wilcoxon test, p < 0.05

Values are expressed as mean±SD.

Abbreviations: HR: heart rate, QTc: corrected QT interval; QTd: QT dispersion, QTcd: QTc dispersion, Tp-e: peak and the end of the T wave

therapy (0.20 ± 0.03 , 0.22 ± 0.04 and 0.23 ± 0.04 , 0.25 ± 0.05 ; p<0.05, for all) (**Table 3**).

When the arrhythmic effects of the drugs before and after treatment were compared, especially in the VPA group, there were significant increases in Tp-e interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc values after three months of treatment (p<0.05). There was a statistically significant difference in CBZ and LEV groups before and after treatment (**Table 4**).

Discussion

Sudden cardiac death is likely to be a cause of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a minority of epilepsy patients. The exact mechanisms of SUDEP remains unknown²², although a number of factors have been implicated including cerebral electrical stimulation as well as arrhythmias such as tachycardia, bradycardia, asystole, AV block, or ventricular fibrillation²³. Certain AEDs are known to have an impact on the cardiac rhythm and conduction. Cardiac side effects represent a relatively rare complication of AED therapy, and most reports involve CBZ use^{24, 25}. On the other hand, other AEDs such as diphenyl hydantoin have anti-arrhythmic effects²⁶. Published data on the effect of AEDs on QTd is scarce, and QTc represents a useful and non-invasive means for assessing the repolarization heterogeneity of the ventricular myocardium using simple ECG recordings²⁷. VPA prolongs the recovery period of inactivated sodium channels, enhances potassium conductance and so results in hyperpolarization and inhibition of cells. Also the electrical stimulation of various sites on the brain may cause cardiac rhythm abnormalities. Increased QT dispersion has been found to indicate

an increased risk of dysrhythmia and sudden death in various disease states including cardiomyopathies, mitral valve prolapse, ischaemic heart disease and long QT syndromes^{22, 28}.

Previously, an association between seizure disorders and longer QTc interval has been reported^{27, 28}. In particular, AEDs have been implicated in QT prolongation²⁹. *Hesdorffer and Tomson* also suggested that AEDs such as lamotrigine (LTG) and CBZ may increase the risk of SUDEP³⁰. In another study, potential cardiac side effects of AEDs such as CBZ and LTG have also been underscored³¹. Also, alterations in PR and QTc intervals have been reported in epileptic patients treated with multiple AEDs in a study by *Krishnan and Krishnamurthy*, with LEV being associated with most marked effects in terms of PR and QTc prolongation³². Conversely, *Hulhoven, et al.*³³ reported a negligible effect of LEV on QT interval in healthy subjects. In a 2003 study by *Akalin, et al.*³⁴ the same drug was associated with increased QT and QTcd in epileptic children, while other anti-epileptic agents (VPA, CBZ, phenobarbital) had no effect on QTd. Again, in another study by the same authors, children and infants with breath holding spells did not exhibit any statistical differences with controls in terms of QT and QTc interval. However, significant increase in QTd and QTcd was noted among the patient group, and the authors concluded that QTd may be increased in patients with breath holding spells²⁷. In one study, *Kändler, et al.*³⁵ found longer QTc in 30 children and infants with childhood epilepsy in comparison with controls. *Doğan, et al.*³⁶ reported longer QTc and QTcd that involved the QTc interval. A study by *Siniscalchi, et al.*³⁷ comparing post-stroke epilepsy patients receiving AEDs with controls, a longer QTc was found in the former group, in addition to a significantly more marked effect of phenobarbital on prolonging QTc as compared to LEV. *Issa, et al.*³⁸ reported prolonged QT interval in a 25-year old patient receiving LEV treatment. Similar to these previous reports, patients in our study were found to have a significant increase in QTd after 3 months of medical treatment as compared to the treatment free period. Also, Tp-e interval was longer in epileptic patients during both pre-treatment and post-treatment periods as compared to controls (74.2 ± 7.5 , 75.1 ± 12.4 , and 80.1 ± 15.2 milliseconds, p<0.05). Also, as compared to pre-treatment values, Tp-e/QT and Tp-e/QTc were significantly higher after 3 months of AED therapy (0.22 ± 0.04 , 0.20 ± 0.03 and 0.25 ± 0.05 , 0.23 ± 0.04 ; p<0.05, for all). The increase in QTd in epilepsy patients probably depends on two reasons; (i) auto-

nomic dysfunction³⁹, (ii) genetic mutations that cause disorders in ion channels⁴⁰. Heart seizures, heart rate variability and blood pressure abnormalities during seizures are indicators of autonomic dysfunction.

In contrast with these findings, in a recent study by *Senol, et al.*⁴¹ involving patients with different epilepsy types, no increase in P wave dispersion was reported, although these authors did not describe AEDs used for monotherapy in their study. The authors suggested that the results may be due to the small sample size and due to the possibility that ECG may fail to rule out intermittent episodes of arrhythmia, concluding that micro-thromboembolic resulting from atrial fibrillation may not be responsible for epileptic seizures. *Kwon, et al.*⁴² also failed to observe statistically significant differences in a group of patients receiving monotherapy, CBZ/oxcarbazepine (OXC) both within the monotherapy groups, and also when compared to patients receiving multiple AEDs. Based on these observations these authors suggested that prolongation in QT interval may not predict unexpected deaths in patients with seizure disorders, despite underscoring the risk of cardiac arrhythmias in this patient group that may be triggered by a number of different causes. Furthermore, these investigators also emphasized the importance of regular ECG follow-up assessments after the initial epileptic seizure. Similarly, the observation that patients on AED therapy had significant increase in Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratio after 3 months shows the importance of regular ECG follow-ups. Conversely, *Saetre, et al.*⁴³ found a low prevalence of clinically significant ECG alterations with a slight increase in QTc interval in a group of elderly patients with epilepsy. In a recent clinical study, monotherapy with either VPA, CBZ, or OXC had no significant effects on QTd⁴⁴.

Thus, until now, studies involving epileptic patients who did or did not receive medical treatment for their condition have provided controversial results with regard to the impact on the QT interval. In the current study, we observed significant increases in Tpe interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio 3 months after initiation therapy compared to pre-treatment values in this cohort. In particular, this increase was statistically significant in the VPA group, but the difference in CBZ and LEV groups was not statistically significant. This result suggests that VPA increases ventricular repolarization.

These results may contribute to the risk of cardiovascular mortality by specifying the pathophysiological mechanisms of increased prevalence of ventricular arrhythmia and the heterogeneity of increased ventricular repolarization in evaluating clinical status and prognosis before and after medical treatment in epilepsy patients. Also, routine ECG assessments may allow identification of serious cardiovascular disorders and may help prevent adverse cardiovascular outcomes in patients with seizure disorders.

The main limitation of our study is the relatively small number of patients. The future study should include the assessment of inter-ictal and ictal electrophysiological variables in a large population of patients, including specific syndromes, to further develop the pathophysiological mechanisms of SUDEP.

Table 4. Correlation of electrocardiographic parameters with AED in the patient group

	VPA (n: 21) 3. day	baseline	P	CBZ (n: 18) 3. day	Baseline	P	LEV (n: 23) 3. day	Baseline	P
HR	80.67±10.56	79.19±8.61	0.014*	74.53±13.02	73.05±10.32	0.001*	75.87±8.78	78.09±9.25	0.006*
QT	373.47±5.68	373.61±24.40	0.983*	375.59±26.46	373.78±25.97	0.009*	359.95±27.92	361.13±30.89	0.003*
QTc	430.70±35.37	419.69±25.33	0.092*	415.88±35.16	410.98±36.72	0.020*	403.03±25.93	410.26±31.20	0.009*
QTd	34.81±7.87	30.98±9.76	0.082*	32.78±11.40	28.42±13.76	0.334**	35.82±9.15	27.26±9.42	0.023**
QTcd	40.15±8.80	33.97±11.25	0.030**	36.01±11.98	31.17±14.98	0.295**	40.08±10.13	31.08±10.73	0.036**
Tpe	82.57±15.03	74.09±11.30	0.033*	83.00±18.98	79.10±16.51	0.004*	75.30±10.28	72.69±8.60	0.884*
Tpe/QT	0.22±0.03	0.19±0.03	0.012**	0.22±0.05	0.21±0.04	0.398**	0.21±0.03	0.20±0.02	0.181**
Tpe/QTc	0.25±0.04	0.22±0.04	0.005**	0.24±0.06	0.23±0.05	0.314**	0.23±0.03	0.23±0.33	0.301**

*paired t test, **Wilcoxon test, p < 0.05

Values are expressed as mean ± SD.

Abbreviations: AED: antiepileptic drug, HR: heart rate, QTc: corrected QT interval, QTd: QT dispersion, QTcd: QTc dispersion, Tp-e: peak and the end of the T wave

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed consent written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

DISCLOSURE

All authors report no disclosures. The work dis-

cribed is consistent with the journal's guidelines for ethical publication.

Study funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Y. Altun MD. Study concept and design; acquisition of data; data analysis and interpretation; drafting manuscript; accepts responsibility for conduct of research.

E. Yasar MD. Data analysis and interpretation; editing manuscript; accepts responsibility for conduct of research.

REFERENCES

1. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. International League Against Epilepsy. International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(suppl 6):9-11. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.6.5.x>
2. Lerche H, Jurkat-Rott K, Horn FL. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106:146-59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1582>
3. Scheffer IE, Berkovic FS. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:536-42.
4. Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse. *Curr Opin Gen Dev* 2000;10:286-91.
5. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K-channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001;110:50-9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00623-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00623-9)
6. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *Am J Coll Cardiol* 2000;36:1-12.
7. Faigel DO, Metz DC, Kochman ML. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: associating with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995;90:822-4.
8. Malik M, Acar B, Gang Y, et al. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(8):835-43. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2000.tb00611.x>
9. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indices of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:746-52. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00446-w](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00446-w)
10. Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, et al. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *J Biomed Res* 2010;24:69-72. [https://doi.org/10.1016/s1674-8301\(10\)60011-5](https://doi.org/10.1016/s1674-8301(10)60011-5)
11. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmo-genesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.
12. Lazar J, Busch D, Wirkowski E, et al. Changes in QT dispersion after thrombolysis for stroke. *Int J Cardiol* 2008;125:258-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.03.114>
13. Lazar J, Manzella S, Moonjelly J, et al. The prognostic value of QT dispersion in patients presenting with acute neurological events. *J Invasive Cardiol* 2003;15:31-5.
14. Goodman JH, Stewart M, Drislane FW. Autonomic disturbances; in Engel J, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, ed 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. vol 2, chap 190, pp. 1999-2005.
15. Neufeld G, Lazar JM, Chari G, et al. Cardiac repolarization indices in epilepsy patients. *Cardiology* 2009;114:255-60. <https://doi.org/10.1159/000233236>
16. Cheung RT, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57:1685-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.12.1685>
17. Spina E, Kennebeck G, Bergfeld L, Tomson T. Prevalence of cardiac conduction disturbance during carbamazepine treatment: preliminary data. *Funct Neurol* 1987;2:563-7.
18. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-42.
19. DeSilvey DL, Moss AJ. Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Ann Intern Med* 1980;93:53-4. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-1-53>
20. Cheng-Hakimian A, Anderson GD, Miller JW. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60:1497-501. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x>
21. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72(6):23B-25B. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90036-c](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90036-c)
22. Tomson T, Surges R, Delamont R, et al. Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia* 2016;57(Suppl 1):4-16. <https://doi.org/10.1111/epi.13234>
23. Walczak TS, Lepik IE, D'Amelio M, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519-25. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.519>

24. Kaul S, Meena AK, Murthy JM. Carbamazepine induced bradycardia. *Neurol India* 2000;48:403-4.
25. Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, et al. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J* 1998;39:469-79. <https://doi.org/10.1536/ihj.39.469>
26. Syed IA, Kuzel AR, Lodhi MU, et al. Persistent bradycardia with the long-term use of phenytoin and oxycodone: First case report. *Cureus* 2018;10(2):e2169. <https://doi.org/10.7759/cureus.2169>
27. Akalin F, Turan S, Güran T, et al. Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr* 2004;93(6):770-4. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03016.x>
28. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994;71:508-10. <https://doi.org/10.1136/hrt.71.6.508>
29. Neufeld G, Lazar JM, Chari G, et al. Cardiac repolarization indices in epilepsy patients. *Cardiology* 2009;114(4): 255-60. <https://doi.org/10.1159/000233236>
30. Hesdorffer DC, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy: potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2013;27(2):113-9. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0006-1>
31. Donner EJ. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011;11(2):45-9. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.2.45>
32. Krishnan V, Krishnamurthy KB. Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29(1):240-6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.021>
33. Hulhoven R, Rosillon D, Bridson WE, et al. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo-and active controlled, four-way crossover study. *Clin Ther* 2008;30(2):260-70. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.02.002>
34. Akalin F, Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children. *Acta Paediatr* 2003;92(8):916-20. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00624.x>
35. Kandler L, Fiedler A, Scheer K, et al. Early post-convulsive prolongation of QT time in children. *Acta Paediatr* 2005;94(9):1243-7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02083.x>
36. Dogan EA, Dogan U, Yildiz GU, et al. Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-Lead ECG findings. *Epilepsy Res* 2010;90(1-2):157-63. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.04.008>
37. Siniscalchi A, Scaglione F, Sanzaro E, et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. *Clin Drug Investig* 2014;34(12):879-86. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0243-9>
38. Issa NP, Fisher WG, Narayanan JT. QT interval prolongation in a patient with LQT2 on levetiracetam. *Seizure* 2015;29:134-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.04.006>
39. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:199-204. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02933.x>
40. Donahue LM, Coates PW, Lee VH, et al. The cardiac sodium channel mRNA is expressed in the developing and adult rat and human brain. *Brain Res* 2000;887:335-43. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03033-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03033-x)
41. Senol MG, Özmen N, Yasar H, et al. P-wave dispersion doesn't increase in patients with epilepsy. *Idegyogy Sz* 2014;67(9-10):331-4.
42. Kwon S, Lee S, Hyun M, et al. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. *Pediatr Neurol* 2013;40(2):99-101. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(03\)00405-3](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(03)00405-3)
43. Saetre E, Abdelnoor M. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: A comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia* 2009;50(8):1841-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02069.x>
44. Aslan K, Deniz A, Demir T, et al. Is Cardiac Repolarization Time different between epilepsy patients on antiepileptic drugs and healthy subjects? *Epilepsia* 2018;24(1):15-20.



EVALUATION OF ANXIETY, DEPRESSION AND MARITAL RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH MIGRAINE

Ulku Figen DEMİR¹, Oya BOZKURT²

¹Neurology Department of Istanbul, Yeni Yüzyıl University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Psychiatry Department of Istanbul Yeni Yüzyıl University School of Medicine, İstanbul 34245, Turkey



English

<https://doi.org/10.18071/isz.73.0129>



SZORONGÁS, DEPRESSZIÓ ÉS A HÁZASTÁRSI KAPCSOLAT MINŐSÉGE MIGRÉNBETEGEK KÖRÉBEN

Demir UF, MD; Bozkurt O, MD

Idegygyogy Sz 2020;73(3-4):129–134.

Aim – The aim of this study was to evaluate the frequency and characteristics of attacks in patients with migraine, to determine the effects of anxiety or depressive symptoms, and to evaluate the marital relationships of patients with migraine.

Method – Thirty patients who were admitted to the neurology outpatient clinic of our hospital between July 2018 and October 2018 and were diagnosed with migraine according to the 2013 International Headache Society (IHS) diagnostic criteria were included in this cross-sectional study. Age, sex, headache frequency and severity, depressive traits, marital satisfaction and anxiety status were examined. We used the Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Maudsley Marital Questionnaire (MMQ) and Visual Analogue Scale (VAS) for measuring relevant parameters.

Results – The mean severity of migraine pain according to VAS scale was 6.93 ± 1.41 and the mean number of migraine attacks was 4.50 ± 4.24 . The mean BDI score of the patients was 12.66 ± 8.98 , the mean MMQ-M score was 19.80 ± 12.52 , the mean MMQ-S score was 13.20 ± 9.53 , the mean STAI-state score was 39.93 ± 10.87 and the mean STAI-trait score was 45.73 ± 8.96 . No significant correlation was found between age, number of migraine attacks, migraine duration, migraine headache intensity, and BDI, STAI and MMQ scores ($p > 0.05$). But there was a positive correlation between MMQ-S and scores obtained from the BDI and STAI-state scales ($p < 0.05$).

Conclusion – In this study more than half of the migraine patients had mild, moderate or severe depression. A positive correlation was found between sexual dissatisfaction and scale scores of depression and anxiety.

Keywords: migraine, marital relationship, depression, anxiety

Cél – A vizsgálat célja a migrénes betegek rohamfrekvenciájának és rohamkarakterisztikájának, továbbá a szorongásos vagy depresszív tünetek hatásának az értékelése, valamint a migrén és a házastársi kapcsolat minősége közötti kapcsolat feltárása volt.

Módszer – Keresztsmetszeti vizsgálatunkba harminc olyan migrénbeteget vontunk be, akiket 2018 júliusá és októberére között látottunk el kórházunk neuroológiai ambulanciáján; a migrén diagnosztizálását a Nemzetközi Fejfájástársaság 2013-as diagnosztikai kritériumai alapján állítottuk fel. Rögzítettük a betegek életkorát, nemét, fejfájásuk gyakoriságát és súlyosságát, depresszív jellegzetességeiket, szorongásos státfuszukat és házasságukkal való elégedettségeiket. A releváns paramétereiket Beck-féle Depresszió Kérdőível (BDI), Spielberger-féle Szorongás Kérdőível (STAI), Maudsley-féle Házassági Kérdőível (MMQ) és vizuális analóg skálával (VAS) mértük fel.

Eredmények – A migrénsúlyosság VAS szerinti középértéke $6,93 \pm 1,41$ volt, a migrénrohamok átlagos száma pedig $4,50 \pm 4,24$. BDI: $12,66 \pm 8,98$; MMQ-M-pontszám: $19,80 \pm 12,52$; MMQ-S-pontszám: $13,20 \pm 9,53$; STAI-S: $39,93 \pm 10,87$; STAI-T: $45,73 \pm 8,96$ (valamennyi középérték). Nem találtunk szignifikáns összefüggést az életkor, a migrénes rohamok száma, a rohamok időtartama, a fejfájás intenzitása, valamint a BDI-, STAI- és MMQ-pontszámok között ($p > 0,05$). Pozitív összefüggést találtunk az MMQ-S-, valamint a BDI- és STAI-S-pontszámok között ($p < 0,05$).

Következtetés – A vizsgálatunkban szereplő migrénbetegek több mint fele szenvedett enyhe, közepes vagy súlyos fokú depressziótól. Pozitív összefüggést találtunk a szexuális élettel való elégedetlenség, valamint a depressziót és szorongást mérő skálák pontszámai között.

Kulcsszavak: migrén, házastársi kapcsolat, depresszió, szorongás

Correspondent: Dr. Ulku Figen DEMİR, Neurology Department of Istanbul Yeni Yüzyıl University school of medicine, İstanbul 34245, Turkey.
E-mail:drfigendemir@gmail.com

Érkezett: 2018. december 11.

Elfogadva: 2019. február 11.

Migraine is characterized by episodic pain attacks and is an important public health problem in the world as well as a common cause of socioeconomic burden¹⁻³. In a recent systematic review and meta-analysis, the prevalence of migraine was reported to be 11.6%².

Many studies have shown that migraine is an important cause of work absence, decreases productivity while at work, and also reduces health-related quality of life⁴⁻⁷. In some studies, it has also been reported that migraine attacks cause a serious deterioration in family life due to effects concerning spouses, children and friends⁸⁻¹⁰. In a study evaluating marital satisfaction in persons who had spouses with chronic pain, a negative relationship was reported between marital satisfaction and comorbid anxiety and depression¹¹. In another study, increased migraine frequency was reported to be associated with increased negative effects on the relationship; but interestingly, overall relationship satisfaction was found to be high among spouses or partners of migraine patients¹². In general, the literature reports the existence of bi-directional relationships between marital satisfaction, anxiety-depression and pain intensity¹²⁻¹⁴. As such we aimed to contribute to the literature by examining these bi-directional relationships in migraine patients.

The aim of this study was to evaluate the frequency and characteristics of attacks in patients with migraine, to determine the effects of anxiety or depressive symptoms, and to evaluate the marital relationships of patients with migraine.

Method

This study is a non-interventional cross-sectional study performed on 30 patients with migraine who were admitted to the neurology outpatient clinic of our hospital between July 2018 and October 2018. All diagnoses were made according to the 2013 International Headache Society (IHS) diagnostic criteria¹⁵.

Inclusion criteria were: being married, being aged 18–65 years, and accepting to participate in the study. Those with any other chronic disease and those that did not complete the questionnaire form were excluded from the study. Age, gender, headache frequency and severity, depressive traits, marital satisfaction, and anxiety status were evaluated and recorded.

MEASUREMENTS

Beck Depression Inventory (BDI): This scale was developed by Beck and is used to evaluate depre-

sion severity¹⁶. There are 21 items in the scale, and the patient is asked to choose the appropriate sentence for each item, considering their situation in the last week. The highest possible score is 63. 0-9 points indicate no depression, 10-18 points indicate mild depression, 19-29 points indicate moderate depression and scores higher than 30 points indicate severe depression.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI): It was developed by *Spielberger et al.* to separately determine state anxiety (about a specific event) and trait anxiety (personal characteristic) levels in patients¹⁷. The total score obtained from the scale may vary between 20 and 80 points. A high score indicates a high level of anxiety.

Maudsley Marital Questionnaire (MMQ): MMQ is a scale that includes items related to satisfaction in marriage (MMQ-M) and sexual life (MMQ-S). There are 10 questions in the marital satisfaction section with total score ranging from 0 to 80, while there are 5 questions in the sexual satisfaction section with a total score range of 0–40 points. As the score obtained from the scale increases, the marital relationship and sexual satisfaction of spouses get worse.

Visual Analogue Scale (VAS): It is a visual numerical scale (0–10) used for subjective pain determination by patients. Zero means there is no pain, 5 means moderate pain and 10 indicates the most severe pain the patient had suffered in their life. Patients were asked to fill the VAS according to their perception of pain in their last attack.

The total response time of the scales was about 1 hour. The scales were filled by the patients themselves without any help and without interruption.

STATISTICALLY ANALYSIS

All data were evaluated in SPSS v20 program. Variables were given as mean \pm standard deviation or frequency (percentage). Pearson Correlation Analysis was used to evaluate the correlation between migraine characteristics and scale results. The independent samples t-test was used to compare continuous variables. A P value lower or equal to 0.05 was considered significant.

Results

Six (20.0%) of the study group were male and 24 (80.0%) were female. Mean age was 39.0 ± 8.26 years. Eleven (36.7%) patients were university graduates and 8 (26.7%) patients did not work (independent of migraine). Only 3 (10.0%) patients

were without children. Sixteen (53.3%) patients were smoking (**Table 1**).

The mean age at migraine onset was 25.43 ± 8.69 years. The mean severity of migraine pain according to VAS was 6.93 ± 1.41 . The mean number of days with migraine attack in the last month was 7.36 ± 5.28 days and the mean number of migraine attacks was 4.50 ± 4.24 (**Table 1**).

In this study, no depression was found in 13 (43.3%) patients according to BDI. 10 (33.3%) patients had mild, 6 (20.0%) patients had moderate and 1 (3.3%) had severe depression. The mean BDI score of the patients was 12.66 ± 8.98 , the mean MMQ-M score was 19.80 ± 12.52 , the mean MMQ-S score was 13.20 ± 9.53 , the mean STAI-state score was 39.93 ± 10.87 and the mean STAI-trait score was 45.73 ± 8.96 .

When patient groups that were formed according to sex, smoking status, presence/absence of children, and current migraine treatment were compared, there were no differences in terms of VAS, BDI, STAI, MMQ scores and number of migraine attacks ($p>0.05$) (**Table 2**). No significant correlation was found between age, number of migraine attacks, migraine duration, migraine headache intensity and BDI, STAI and MMQ scores ($p>0.05$) (**Table 3**).

On the other hand, when scores were compared with each other there was a positive correlation between MMQ-S score and the scores obtained from BDI and STAI-state scales ($p<0.05$).

Discussion

We evaluated the relationship between migraine characteristics, BDI, STAI and MMQ scores in migraine patients. There was no correlation between number of migraine attacks per month, migraine duration (years), migraine headache intensity and both MMQ-M and MMQ-S scores.

In the literature, we could not find a study evaluating marriage satisfaction with MMQ in migraine patients, but variable results were reported in studies evaluating different methods. A study, in which the effects of migraine frequency on relationships were investigated, reported, that as the frequency of migraine increased the negative impacts on the relationship also increased¹². However, the same study stated that the relationship satisfaction of those with a spouse or partner who had migraine were interestingly high.

Another study reported that the majority of patients stated that they were less prone to communicate with their partner due to having migraine;

Table 1. Distribution of socio-demographic and migraine characteristics of migraine patients

Variables	n=30
Gender, n (%)	
Male	6 (20.0)
Female	24 (80.0)
Age, Mean (SD)	39.0 \pm 8.26
Educational status	
Primary education (1–8)	8 (26.7)
Secondary education (8–12)	11 (36.7)
University	11 (36.7)
Working	
Yes	22 (73.3)
Not working independently of migraine	8 (26.7)
Smoking	
Present	16 (%53.3)
Absent	14 (46.7)
Having Child	
Present	27 (90.0)
Absent	3 (10.0)
Migraine history, mean (SD)	
Migraine attack frequency per month	4.50 \pm 4.24
Migraine headache intensity	6.93 \pm 1.41
Migraine duration years	13.56 \pm 12.93

furthermore, they believed that if they were not suffering from migraine, they would be a better partner¹⁸. Similarly, in a study evaluating marital relationships of couples with and without chronic headache, couples with headaches reported more marriage conflicts than the control group¹⁹. However, these studies compared migraine patients with a control group; therefore, their results indicate that family or partner relationships are adversely affected in the presence of migraine. We did not enroll a no-migraine control group in this study, as our aim was to determine the effects of migraine severity, frequency, or migraine duration on marital satisfaction. We did not find any relationships between the analyzed parameters, which may indicate that migraine severity has lesser effect on marital satisfaction compared to the presence of migraine.

In our study, we also examined sexual satisfaction with MMQ-S. We found no significant relationships between migraine frequency, headache intensity, migraine duration and sexual satisfaction. However, we found a positive correlation between MMQ-S scores and BDI and STAI state scores. In other words, depression and anxiety levels were found to be higher in migraine patients with poor sexual satisfaction. Similar to our study, Eraslan et al. reported no significant correlation between migraine disability assessment scale scores and sexual dysfunction; in addition, they

Table 2. Distribution of VAS, BDI, STAI, MMQ scores averages according to some characteristics of patients

	VAS	BDI	STAI-State	STAI-Trait	MMQ-M	MMQ-S
Gender						
Male	7.33±1.03	13.00±9.98	39.83±9.60	42.50±5.85	18.33±8.43	11.50±6.44
Female	6.83±1.49	12.58±8.94	39.95±11.35	46.54±9.51	20.16±13.48	13.62±10.22
p	0.448	0.921	0.980	0.332	0.755	0.634
Smoking						
Present	6.75±1.29	15.25±10.24	43.31±10.01	48.68±8.12	18.93±11.55	13.18±10.85
Absent	7.14±1.56	9.7±6.42	36.07±10.85	42.35±8.95	20.78±13.93	13.21±8.16
p	0.457	0.093	0.068	0.052	0.694	0.994
Working						
Yes	6.72±1.38	12.31±9.64	39.50±11.63	46.18±8.91	20.36±9.88	13.36±9.09
No	7.50±1.41	13.62±7.32	41.12±9.01	44.50±9.62	18.25±18.80	12.75±11.31
p	0.190	0.731	0.724	0.658	0.690	0.879
Having Children						
Yes	6.88±1.45	12.11±8.80	39.33±11.28	45.70±9.39	20.00±12.89	13.14±6.50
No	7.33±1.15	17.66±11.01	45.33±3.05	46.00±4.35	18.00±10.39	13.66±6.50
p	0.614	0.318	0.374	0.958	0.798	0.931
Migraine treatment						
Present	7.04±1.52	13.13±9.76	40.50±9.79	46.31±9.54	18.72±11.46	12.31±10.01
Absent	6.62±1.06	11.37±6.78	38.37±14.07	44.12±7.47	22.75±15.56	15.62±7.74
p	0.481	0.643	0.644	0.563	0.446	0.410

Table 3. The correlation between migraine characteristics and BDI, STAI and MMQ scores

	BDI		STAI-State		STAI-Trait		MMQ-M		MMQ-S	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Migraine attack frequency	0.085	0.655	0.349	0.059	0.180	0.342	0.084	0.654	0.157	0.407
Migraine headache intensity (VAS)	0.066	0.728	-0.052	0.785	-0.222	0.238	-0.075	0.694	-0.073	0.700
Migraine duration years	-0.265	0.157	-0.121	0.525	-0.109	0.568	-0.002	0.991	0.017	0.929

reported that sexual satisfaction correlated with depression, but not with anxiety²⁰. In the current study, we found significant correlations between sexual satisfaction and both depression and anxiety. Generally, it has been reported that sexual life has been adversely affected in migraine patients^{8, 20, 21}. However, in our study we did not find a direct relationship between migraine characteristics and sexual satisfaction. At this point, it may be feasible to suggest that the presence of depression or anxiety in patients with migraine may adversely affect sexual satisfaction, regardless of migraine characteristics.

Previous studies have reported that depression and anxiety occur quite frequently in migraine patients^{20, 22–25}. However, in a study, it was reported that tendency to depression or mood disorders changes among different personal characteristics²⁶. In our study, 56.7% of migraine patients had mild, moderate or severe depression and the mean STAI-state score was 39.93 ± 10.87 and the mean STAI-

trait score was 45.73 ± 8.96. However, no significant correlation was found between migraine frequency, headache intensity, migraine duration, and BDI and STAI scores. In our study, the mean BDI score was 12.66 ± 8.98 and it was lower compared to previous studies in the literature^{20, 27, 28}. We also found that sexual satisfaction decreased with worse BDI scores. Eraslan et al. have also obtained similar results, and suggested that depression was increased among migraine patients and this caused adverse effects on sexual functions²⁰.

The lack of a control group without migraine is one of the limitations of this study, causing the absence of comparisons in terms of marital satisfaction, depression or anxiety. However, our aim was to evaluate the effects of migraine characteristics on marital relationship; therefore, methodologically speaking, our study did not require a control group. In addition, the small number of patients in the study group prevents the generalization of our results.

Conclusion

We could not find any significant correlation between the frequency and severity of migraine pain or migraine duration and parameters of marital satisfaction, depression and anxiety. However, more than

half of the migraine patients had mild, moderate or severe depression. A positive correlation was found between depression and anxiety scores and sexual dissatisfaction. With the help of prospective studies to be carried out with a large sample and control group, clearer information can be obtained on this subject.

REFERENCES

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(6 Suppl 4):S17-23.
2. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;372:307-15.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed M, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343-9.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
4. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware Jr JE. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1994;34(6):337-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3406337.x>
5. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner T, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression a population-based case-control study. *Neurology* 2000;55(5):629-35.
<https://doi.org/10.1212/wnl.55.5.629>
6. Terwindt G, Ferrari M, Tijhuis M, Groenen S, Picavet H, Launer L. The impact of migraine on quality of life in the general population The GEM study. *Neurology* 2000;55(5):624-9.
<https://doi.org/10.1212/wnl.55.5.624>
7. Stewart W, Lipton R, Simon D. Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalalgia* 1996;16(4):231-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604231.x>
8. Smith R. Impact of migraine on the family. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1998;38(6):423-6.
9. Holmes WF, MacGregor EA, Dodick D. Migraine-related disability impact and implications for sufferers' lives and clinical issues. *Neurology*. 2001;56(suppl 1):S13-S9.
https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_1.s13
10. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson R, Murray T. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1993;20(2):131-7.
<https://doi.org/10.1017/s0317167100047697>
11. Leonard MT, Cano A. Pain affects spouses too: Personal experience with pain and catastrophizing as correlates of spouse distress. *Pain* 2006;126(1-3):139-46.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.022>
12. Wachholz A, Bhowmick A, Herbert L, Marcus D. More is not always better: An epidemiological assessment of migraine frequency and the impact on relationships. *Journal of Pain Management & Medicine* 2017;3(2).
<https://doi.org/10.35248/2684-1320.17.3.126>
13. Cano A, Johansen AB, Leonard MT, Hanawalt JD. What are the marital problems of patients with chronic pain? *Current Pain and Headache Reports* 2005;9(2):96-100.
<https://doi.org/10.1007/s11916-005-0045-0>
14. Leonard MT, Cano A, Johansen AB. Chronic pain in a couples context: a review and integration of theoretical models and empirical evidence. *The Journal of Pain* 2006;7(6):377-90.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.01.442>
15. Society HCCotIH. The international classification of headache disorders, (beta version). *Cephalgia* 2013;33(9):629-808.
<https://doi.org/10.1177/03310241348568>
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961;4(6):561-71.
17. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Rodriguez LG, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy A case-control study. *Neurology* 2002;58(9):1333-7.
<https://doi.org/10.1212/wnl.58.9.1333>
18. Lipton RB, Bigal M, Kolodner K, Stewart W, Liberman J, Steiner T. The family impact of migraine: Population based studies in the USA and UK. *Cephalgia* 2003;23(6):429-40.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00543.x>
19. Basolo-Kunzer M, Diamond S, Maliszewski M, Weyermann L, Reed J. Chronic headache patients' marital and family adjustment. *Issues in Mental Health Nursing* 1991;12(2):133-48.
<https://doi.org/10.3109/01612849109040509>
20. Eraslan D, Dikmen PY, Aydinlar EI, ncesu C. The relation of sexual function to migraine-related disability, depression and anxiety in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2014;15(1):32.
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-32>
21. Ifergane G, Ben-Zion IZ, Plakht Y, Regev K, Wirguin I. Not only headache: higher degree of sexual pain symptoms among migraine sufferers. *The Journal of Headache and Pain* 2008;9(2):113-7.
<https://doi.org/10.1007/s10194-008-0028-8>
22. Lantéri-Minet M, Radat F, Chautard M-H, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 2005;118(3):319-26.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.010>
23. Bruti G, Magnotti M, Iannetti G. Migraine and depression: bidirectional co-morbidities? *Neurological Sciences* 2012;33(1):107-9.
<https://doi.org/10.1007/s10072-012-1053-6>
24. Yalug I, Selekler M, Erdogan A, Kutlu A, Dundar G, Ankarali H, et al. Correlations between alexithymia and pain severity, depression, and anxiety among patients with chronic and episodic migraine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010;64(3):231-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02093.x>

25. *Güngen B, Yıldırım A, Aras YG, Acar BA, Tekeşin A, Ayaz AB.* Effect of maternal migraine on children's quality of sleep. *Ideggogy Sz* 2017;70(11-12):417-23.
<https://doi.org/10.18071/isz.70.0417>
26. *Magyar M, Gonda X, Pap D, Edes A, Galambos A, Baksa D, et al.* Decreased Openness to Experience Is Associated with Migraine-Type Headaches in Subjects with Lifetime Depression. *Frontiers in Neurology* 2017;8:270.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00270>
27. *Jelinski SE, Magnusson JE, Becker WJ, Group CS.* Factors associated with depression in patients referred to headache specialists. *Neurology* 2007;68(7):489-95.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253183.57001.b3>
28. *Mercante JPP, Peres MFP, Guendler V, Zukerman E, Bernik MA.* Depression in chronic migraine: severity and clinical features. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2005;63(2A):217-20.
<https://doi.org/10.1590/s0004-282x2005000200005>



TO HANDLE THE HANDL SYNDROME THROUGH A CASE: THE SYNDROME OF HEADACHE WITH NEUROLOGIC DEFICITS AND CEREBROSPINAL FLUID LYMPHOCYTOSIS

Eda ÇOBAN, Serap Ruken TEKER, Helin SERİNDAĞ, Nazan SAKALLI, Aysun SOYSAL

Bakırköy Education & Training Hospital of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, İstanbul, Turkey



English

<https://doi.org/10.18071/isz.73.0135> | www.elitmed.hu

A HANDL SZINDRÓMA – FEJFÁJÁS NEUROLÓGIAI HIÁNYTÜNETEKKEL ÉS A CEREBROSPINALIS FOLYADÉK LYMPHOCYTOSISÁVAL – KEZELÉSE

Çoban E, MD; Teker SR, MD; Serindağ H, MD; Sakalli N, MD; Soysal A, MD

Idegggyogy Sz 2020;73(3–4):135–139.

The syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) is a rare entity. This disease has been related to migraineous headaches. It is a benign, self-limited disorder, which is characterized by fluctuating neurological symptoms and cerebrospinal fluid lymphocytosis.

We describe a case of a 47 years old man with acute onset of headache and aphasia. Cerebrospinal fluid analysis revealed a lymphocytic pleocytosis (25 cells/ μ l, 100% lymphocytes). Electroencephalogram showed moderate slow rhythm in the left hemisphere, with temporoparietal predominance, and without epileptiform activity. His blood tests as well as magnetic resonance imaging (MRI) results were normal. With the diagnosis of HaNDL syndrome the patient was accepted in the Department of Neurology and discharged with full recovery.

Keywords: The HaNDL syndrome, headache, migraine, lymphocytosis

A HaNDL szindróma – fejfájás fluktuáló neurológiai hiánytünetekkel és a cerebrospinalis folyadék lymphocytosisával – ritka entitás. A betegséget összefüggésbe hozták migrénes fejfájással. Jóindulatú betegség, a tünetek maguktól megszűnnék.

Bemutatjuk egy 47 éves férfi beteg esetét, aki nél akut kezdetű migrén és aphasia jelentkezett. A cerebrospinalis folyadék elemzése lymphocytás pleocytosist (25 sejt/ μ l, 100% lymphocyte) mutatott. Az elektroenzefalogram tempoparietalis predominanciájú mérsékelt lassú ritmust mutatott a bal hemisphaeriumban, epileptiform aktivitás nélkül. A vértesztek és a mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) eredménye normális volt. A beteg HaNDL szindróma diagnózissal vettük fel a neurológiai osztályra, majd tünetmentesen bocsátottuk otthonába.

Kulcsszavak: HaNDL szindróma, fejfájás, migrén, lymphocytosis

Correspondent: Dr. Eda ÇOBAN, Bakırköy Education & Training Hospital of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; İstanbul, Turkey. E-mail: edacoban@bakirkoyruhsinir.gov.tr.

Érkezett: 2018. október 11. Elfogadva: 2019. január 3.

Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL syndrome) is described as “headache attributed to noninfectious inflammatory disease”. It mimics migraine in addition to neurologic symptoms such as hemiparesis, hemiparesthesia and aphasia¹. It is characterized by one or more episodes of severe headache, transient neu-

rologic deficits and lymphocytic pleocytosis in the cerebrospinal fluid (CSF). Diagnosis of HaNDL syndrome is confirmed after ruling out other diseases of the central nervous system according to the diagnostic criteria showed in **Table 1**¹. Prognosis of these patients is benign, and medical treatment is only necessary to control the headache.

Table 1. Diagnostic criteria of the syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis, according to the International Headache Society

A. Episodes of migraine-like headache fulfilling criteria B and C
B. Both of the following:
- Accompanied or shortly preceded by the onset of at least one of the following transient neurological deficits lasting > 4 hours
a. Hemiparesthesia
b. Dysphagia
c. Hemiparesis
- Associated with cerebrospinal fluid (CSF) lymphocytic pleocytosis (>15 white cells/mL) with negative etiological studies
C. Evidence of causation demonstrated by either or both of the following:
- Headache and transient neurological deficits have developed or significantly worsened in temporal relation to the CSF lymphocytic pleocytosis or led to its discovery.
- Headache and transient neurological deficits have significantly improved in parallel with improvements in the CSF lymphocytic pleocytosis.
- Not better accounted by another International Classification of Headache Disorders, 3rd edition diagnosis.

Here in, we describe a case of HaNDL syndrome with a short review of the literature. We want to point out that it is probably not as rare as commonly thought, and with awareness of the disease's existence we can avoid unnecessary and potentially harmful investigations and therapies.

Case

A 47 year old male with a history of migraine was admitted in our Emergency Department reporting acute onset of headache with associated aphasia

lasting two days. He had a past medical history of frequent attacks of migraine with aura for few years. He had a migraine diagnosis and he was in routine polyclinic control. His migraine attack frequency was one or two per year with an aura of aphasia and confusion. At admission to emergency department, he complained of throbbing headache associated with confusion, right side numbness. He was on no medication. Neurological examination revealed speech disturbance (motor aphasia) and right hemihypoesthesia. Meningial signs were not observed.

During his admission, a blood test was performed revealing only discrete leukocytosis with left deviation ($10.8 \times 1000/\mu\text{L}$, with 75.4% neutrophilia). Computed tomography (CT) scan was performed to exclude intracerebral hemorrhage, and magnetic resonance imaging (MRI) did not show any pathology. Lumbar puncture was performed, and in the CSF analysis there was an isolated elevation in WBC at $25/\mu\text{L}$ (100% lymphocytosis), with 39.5 mg/dL total protein and 84 mg/dL glucose. CSF was negative for Herpes Simplex virus (HSV), venereal disease research laboratory (VDRL), Brucella and Lyme antibodies. Electroencephalogram (EEG) showed moderate slow rhythm in the left hemisphere with temporoparietal predominance, and there was no epileptiform activity (**Figure 1**). He was empirically started on acyclovir for concerns of HSV encephalitis until the CSF test results learned.

On day 3 after admission, patient reported complete resolution of his symptoms with full recovery without any additional medication. His lumbar

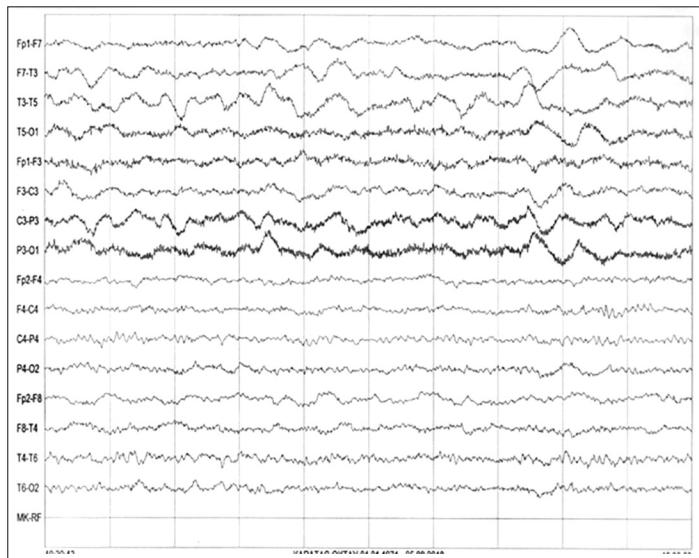


Figure 1. Moderate slow rhythm in the left hemisphere with temporoparietal predominance in EEG

puncture and EEG were repeated. His CSF analysis and EEG were normal (**Figure 2**), and acyclovir was discontinued. As his clinical status improved without additional therapy (corticosteroids, antibacterial agents etc.) in 3 days, central nervous system vasculitis or granulomatous/neoplastic arachnoiditis were excluded. He was discharged home on the seventh day with full recovery. 3 months later he had no complaints, and did not have a new migraine attack.

The patient was diagnosed with HandL syndrome; he had previous migraine diagnosis with confusion and aphasia attacks lasting for few days with full recovery without any medication. During his attacks CSF analysis revealed lymphocytic pleocytosis, EEG showed slow rhythm and then returned to normal spontaneously. The imaging techniques showed no abnormality, and other central nervous system pathologies were excluded.

Discussion

HaNDL syndrome which is also called pseudomigraine was first described in the literature in the early 1980s².

The diagnostic criteria of the syndrome according to the International Headache Society is shown in **Table 1**¹. HaNDL is most frequently observed during the third and fourth decades of life, with no consistent gender predominance^{3,4}. It is the fluctuation of neurological symptoms with severe headache. Neurological symptoms include hemiparesis and hemisensory deficits, aphasia, nausea, vomiting, visual disturbance, acute confusional state, less commonly elevated intracranial pressure and papilledema^{5,6}. Neurologic deficits typically last 15–120 minutes. The patients are usually asymptomatic between episodes, however the neurological deficits can last up to 7 weeks⁷.

The headache of HaNDL is moderate to severe, and is usually throbbing in quality. It may be hemispherical or holocranial, and pulsatile. Its duration is variable, and the headache usually limits itself in few hours⁸.

HaNDL has been regarded by some authors as an atypical form of migraine. SPECT studies have demonstrated focal or widespread areas of decreased blood flow on the side of origin of the neurologic deficits, suggestive of the spreading depression-like mechanism similar to migraine^{3,9–11}. Also transcranial Doppler in two patients showed asymmetrical fluctuations in middle cerebral arterial blood flow velocity and pulsality, indicative of intracranial vasomotor changes resembling those



Figure 2. Normal EEG at discharge

seen in migraine^{12,13}. Although the symptoms of HaNDL may resemble those of familial hemiplegic migraine, CACNA1A gene mutations could not be identified in eight patients with HaNDL¹⁴. Specifically, a recent study has demonstrated autoantibodies to the subunit of the T-type voltage-gated calcium channel called CACNA1H, and it has been linked to HaNDL syndrome¹⁵.

Unlike migraine, HaNDL syndrome is a monophasic illness, and is more frequent in men. The duration of the deficits is longer than in classical migraine and their characteristics are different from typical aura^{6,17}. CSF analysis universally shows isolated pleocytosis, and CSF protein is frequently elevated⁷. This is in contrast with familial hemiplegic migraine, which likewise holds the features of hemiparesis and migraine headache but with normal CSF analysis. Furthermore, patients with HaNDL syndrome do not have a familial history¹⁸.

The association between HaNDL syndrome and acute ischemic stroke has also been examined in the literature, where diffusion-weighted (DWI) MRI images were normal in all cases despite the presence of neurologic deficits in HandL syndrome^{19–21}. Also conventional brain MRI is, as a rule, normal. In HandL syndrome the opening pressure of CSF was high (100–400 mm H₂O) in >50% of cases as well as protein levels were high (20–250 mg/dl) in >90% of cases. There was lymphocytosis (10–760 cells/ml), normal glucose and no oligoclonal bands were observed. The CSF pleocytosis resolves with time^{3,22}. EEG done during the symptomatic period in HaNDL is usually abnormal. It shows transient focal slowing in the clinically affected hemisphere in 70–80% of the cases^{3,23}. The EEG changes disappear after recovery. Epileptiform abnormalities have not been reported.

Diagnosis of HaNDL syndrome is confirmed after ruling out other diseases of the central nervous system. The differential diagnosis is broad and encompasses familial hemiplegic migraine, Lyme's disease, neurosyphilis, neurobrucellosis, encephalitis, central nervous system vasculitis, meningitis (including HIV-related), and neurolupus. Prognosis of the syndrome is benign. It is usually self limited, medical treatment is only necessary to control headache²⁴. However corticosteroids, calcium channel blockers and acetazolamide have been previously used in treatment^{25, 26}.

In conclusion, HaNDL syndrome is a benign condition characterized by headache, transient neurologic symptoms and CSF lymphocytosis. While its pathophysiology is not entirely known, possible

relationships to stroke and migraine have been studied in the literature. HaNDL is regarded as a rare syndrome, probably because it is underreported or misdiagnosed. Because of the rarity of this syndrome and difficulty in confirming the diagnosis, it poses a challenge for physicians, especially in acute setting. Although its clinical manifestations may be quite dramatic, the prognosis is good. So with awareness of its existence unnecessary and potentially harmful investigations and therapies can be avoided.

ACKNOWLEDGEMENTS

Competing interests: None.

Patient consent: Not obtained.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013;33:629-808.
<https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
2. *Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP.* A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981;31:1257-62.
<https://doi.org/10.1212/wnl.31.10.1257>
3. *Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ.* Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain* 1997;120:1105-13.
<https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1105>
4. *Filina T, Feja KN, Tolan RW.* An adolescent with pseudomigraine, transient headache, neurological deficits, and lymphocytic pleocytosis (HaNDL Syndrome): case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52:496-502.
<https://doi.org/10.1177/0009922813483358>
5. *Mulroy E, Yap J, Danesh-Meyer H, Anderson N.* Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HANDL). *Pract Neurol* 2017;17:145-8.
<https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001539>
6. *Lo Re M, di Sazio A, Malentacchi M, Granieri L, Bertolotto A.* Acute confusional state in HaNDL syndrome (transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis). *Neurol Sci* 2015;36:477-8.
<https://doi.org/10.1007/s10072-014-2017-9>
7. *Ropper AH, Brown RH.* Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th Edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2005.
8. *Martín-Cascón M, Villaverde-González R, Espinosa-Parra FJ, Meseguer-Noguera R.* Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Rev Clin Esp* 2015;215:246-7.
<https://doi.org/10.1016/j.rce.2014.12.002>
9. *Caminero AB, Pareja JA, Arpa J.* Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings. *Headache* 1997;37:511.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3708511.x>
10. *Fuentes B, Diez-Tejedor E, Frank A.* Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: a spreading depression mechanism? The role of SPECT. *Headache* 1998;38:324.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3804324.x>
11. *Fuentes B, Diez-Tejedor E, Pascual J.* Cerebral blood flow changes in pseudomigraine with pleocytosis and analyzed by SPECT. A spreading depression mechanism? *Cephalgia* 1998;18:570.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808570.x>
12. *Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K.* Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990;30:209.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3004209.x>
13. *Totaro R, De Matteis G, Marini C, Prencipe M.* Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial doppler sonography study. *Headache* 1992;32:446.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3209446.x>
14. *Chapman KM, Szczygierski BI, Toth C.* Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familiar hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache* 2001;43:892.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03168.x>
15. *Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, et al.* CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalgia* 2013;33:123-9.
<https://doi.org/10.1177/0333102412463494>
16. *Schraeder PL, Burns RA.* Migraine associated with an aseptic meningeal reaction. *Arch Neurol* 1980;37:377-9.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500550079013>
17. *Day TJ, Knezevic W.* Cerebrospinal-fluid abnormalities associated with migraine. *Med J Aust* 1984;141:459-61.

18. *Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, et al.* The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001;345:17-24.
<https://doi.org/10.1056/nejm200107053450103>
19. *Gekeler F, Holtmannspotter M, Straube A, Klopstock T.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging during the aura of pseudomigraine with temporary neurologic symptoms and lymphocytic pleocytosis. *Headache* 2002; 42:294-6.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02086.x>
20. *Segura T, Hernandez-Fernandez F, Sanchez-Ayaso P, Lozano E, Abad L.* Usefulness of multimodal MR imaging in the differential diagnosis of HaNDL and acute ischemic stroke. *BMC Neurology* 2010;10:120.
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-120>
21. *Vallet A, Desestret V, Tahon F, Cho T, Nighoghossian N.* Acute perfusion MR imaging in a HaNDL-like syndrome. *Cerebrovascular Diseases* 2009;29:98-100.
<https://doi.org/10.1159/000259619>
22. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.* The international classification of headache disorders, 2nd Edn. *Cephalalgia* 2004;24:9-160.
23. *Martin-Balbuena S, Arpa-Gutierrez FJ.* Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache, temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historical review. *Rev Neurol* 2007;45:624-30.
24. *Cifelli A, Vaithianathan L.* Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HANDL). *BMJ Case Reports* 2011;1-5.
<https://doi.org/10.1136/bcr.03.2010.2862>
25. *Tsang BK, Kwong JC, Dewey HM.* Case of syndrome of headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) with focal slowing on electroencephalogram. *Intern Med J* 2012;42:944-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02856.x>
26. *Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, et al.* Abnormal MRI in a patient with ‘headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)’. *Cephalalgia* 2010;30:615-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01950.x>



CANOMAD SYNDROME WITH RESPIRATORY FAILURE

András SALAMON¹, Lívia DÉZSI¹, Bence RADICS², Edina Tímea VARGA¹, Tibor HORTOBÁGYI², Adrienn TÖMÖSVÁRI³, László VÉCSEI^{1, 4}, Péter KLIVÉNYI¹, Cecília RAJDA¹

¹Department of Neurology, University of Szeged, Szeged

²Department of Pathology, University of Szeged, Szeged

³Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, University of Szeged, Szeged

⁴MTA-SZTE Neuroscience Research Group, University of Szeged, Szeged



English

<https://doi.org/10.18071/isz.73.0141>

www.elitmed.hu

LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉGGEL JÁRÓ CANOMAD SZINDRÓMA

Salamon A, MD; Dézsi L, MD; Radics B, MD; Varga ET, MD, PhD; Hortobágyi T, MD, PhD; Tömösvári A, MD; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Klivényi P, MD, PhD, DSc; Rajda C, MD, PhD

Idegggyogy Sz 2020;73(3–4):141–144.

CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, M-protein agglutination, disialosyl antibodies) syndrome is a rare polyneuropathy. IgM paraproteins react with ganglioside-containing disialylated epitopes resulting in dorsal root ganglionopathy and B-lymphocyte infiltration of cranial and peripheral nerves. Clinical features include ataxia, slight muscle weakness, areflexia, sensory- and cranial nerve symptoms. Case studies have reported the efficacy of rituximab and intravenous immunoglobulin (IVIg) treatments.

We present the case of a 57-year-old man, who had difficulty walking, with numbness and clumsiness in all limbs. He had areflexia, vibratory sensation loss and ataxia. Laboratory tests showed IgM monoclonal components and disialosyl antibodies in the serum. Nerve conduction studies indicated severe sensorimotor demyelinating polyneuroradiculopathy. Despite IVIg and rituximab treatments, the patient's disease course gradually worsened and he died of respiratory failure. Neuropathological examination revealed dorsal column- and dorsal root atrophy with mixed mononuclear cell infiltration. This article aims to draw attention to this syndrome, and the use of early potent immunosuppressive treatment to improve patients' quality of life.

A CANOMAD (krónikus ataxiás neuropathia, ophthalmoplegia, M-protein-agglutináció, diszialozil-antitestek) szindróma ritka polyneuropathia, melyben IgM-paraproteinek lépnek reakcióba a diszializált epitópokat tartalmazó ganglioizidokkal. Ezen folyamat hátsó gyöki ganglionopathiához, valamint a cranialis és a perifériás idegek B-lymphocita-mediált infiltrációjához vezet. A betegség klinikai képét ataxia, enyhe fokú izomgyengeség, areflexia, valamint szenzoros eltérések és agyidegtünetek dominálják. A rituximab-, valamint az intravénás immunoglobulin (IVIg-) kezelés hatékonyságát esettanulmányok támasztják alá.

Közleményünkben egy 57 éves férfi beteg járásnehezűtésséggel, négy végtagi zsibbadással és ügyetlenséggel járó esetét mutatjuk be. Neurológiai státuuszában areflexia, vibrációérzés-csökkenés, valamint ataxia volt megfigyelhető. A laboratóriumi vizsgálatok a szérumban IgM monoklonális komponens és diszialozil-antitestek jelenlétéit igazolták. A beteg részletes elektrofiziológiai kivizsgálása során szenzomotoros demyelinisatiós polyneuroradiculopathia igazolódott. Az alkalmazott IVIg- és rituximab-kezelés ellenére a beteg állapota fokozatosan romlott, majd légzési elégtelenség következetében elhunyt. Az elvégzett neuropatológiai vizsgálatok hátsó kötegi és gyöki atrophiát, valamint kevert mononukleáris sejtes infiltrációt mutattak.

A jelen közlemény célja, hogy felhívja a figyelmet a szindrómára, ezáltal elősegítse a betegek életminőségét potenciálisan javító immunszuppresszív kezelés mielőbbi bevezetését.

Kulcsszavak: CANOMAD szindróma, rituximab, légzési elégtelenség, ataxiás neuropathia

Keywords: CANOMAD syndrome, rituximab, respiratory failure, ataxic neuropathy

Correspondent: Cecília RAJDA MD, PhD, Department of Neurology, University of Szeged; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Phone: (06-62) 545-348, fax: (06-62) 545-597. E-mail: rajda.cecilia@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2019. december 4. Elfogadva: 2020. január 24.

CANOMAD (chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia M-protein agglutination disialosyl antibodies) syndrome is a rare, chronic, immune-mediated demyelinating polyneuropathy¹. About thirty cases can be found in the literature². The syndrome is caused by the presence of a specific IgM paraprotein, which reacts with ganglioside-containing disialylated NeuAc(α2-8)NeuAC(α2-3)Gal neural epitopes³. There are two main neuropathological features: dorsal root ganglionopathy and a B-lymphocyte-mediated endoneurinal infiltration of cranial and peripheral nerves^{4, 5}. The symptoms begin in the 5th-6th decade with a male predominance¹. Typical clinical presentation includes ataxia, muscle weakness, areflexia, sensory symptoms, pseudoathetoid movements and cranial nerve symptoms⁶. Rarely, it can be associated with respiratory failure². The elevation of IgM protein levels in the serum is characteristic; these paraproteins are often cold agglutinins^{1, 7}. The most frequently seen anti-disialosyl antibodies are GD1b, GD3, GT1b and GQ1b³. Electrophysiological tests show sensorimotor demyelinating features, with signs of axonal degeneration³. The optimal treatment of the disease is unclear. Some case studies have reported the efficacy of rituximab and intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment^{1-3, 6, 8, 9}.

Case report

A 57-year-old man was admitted to our clinic in 2008, with numbness in all limbs, clumsiness and difficulty walking. The only past medical history that was significant was hypertension. Initial neurological examination showed areflexia, vibratory sensation loss and four limb ataxia. Laboratory tests showed slightly elevated creatine kinase levels (210-293 IU/L; normal range: < 195 IU/L) and IgM lambda monoclonal components in the serum. Brain and neck magnetic resonance imaging were normal. Results of multiple repeated electrophysiological studies were compatible with severe sensorimotor demyelinating polyneuropathy. The cerebrospinal fluid revealed a slightly increased total protein (0.51 g/l) and 7 lymphocytes/mm³. A detailed hematological examination excluded multiple myeloma (no severe proteinuria, lack of Bence Jones protein in the urine, no plasma cell proliferation in bone marrow, lack of osteolytic lesions). The patient would be classified as “definite” CIDP as defined by EFNS/PNS diagnostic criteria¹⁰. Due to the lack of signs indicating motor neuron disease, needle exam was not performed early in the course of disease. During the period of

acute worsening, the critical condition of the patient did not permit the examination, which would have been informative in order to evaluate axonal loss and rule out motor neuron disease. Following the lack of effect of steroid treatment (100 mg oral prednisone daily, with a gradually decreasing dose, was associated with an inability to walk) and azathioprine treatment (25 mg starting dose; discontinued due to hepatotoxicity), IVIg treatment (0.4 g/kg/day for 5 days every 6 weeks) was initiated. After a moderate improvement (numbness and clumsiness decreased), the patient’s disease course slowly worsened (slight all limbs paresis appeared).

Eight years after disease onset, a relapse with autonomic dysfunction, external and internal ophthalmoparesis, hearing loss and finally severe respiratory failure developed. The patient was admitted to the intensive care unit (ICU), due to the need for mechanical ventilation. The patient’s neurological symptoms temporarily improved after plasma exchange and IVIg treatment, but shortly thereafter repeated respiratory insufficiency developed. In the ICU, the patient’s fingers became pale and cold, suggestive of Raynaud’s syndrome and the presence of cold agglutinins. Laboratory tests showed the presence of anti-H cryoglobulins and anti-ganglioside antibodies (positive for GD1b, GD2, GD3, and GT1b) supporting the CANOMAD syndrome. The functions of the third, fourth and sixth cranial nerves (ptosis, gaze weakness) improved, but due to repeated severe respiratory failure, after 72 days, the patient died.

Neuropathological findings

The autopsy of our patient showed severe bronchopneumonia as cause of death. Detailed neuropathological examination was performed. Routine sections from the brain, spinal cord, dorsal root ganglia, trigeminal ganglia, 7th cranial nerve, sural nerve, adrenals, skeletal muscles, internal organs, skin and bone marrow were analyzed (**Figure 1**). Semi-thin sections were made from the sural nerve, triceps surae muscle and parietal cortex, and studied by electron microscopy. Immunohistochemistry was performed to identify helper and cytotoxic T-lymphocytes, B-lymphocytes, plasma cells and macrophages (**Figure 2**). Severe dorsal column and dorsal root atrophy (**Figure 1.A**) were found. Mild neuronal loss was observed within the dorsal root ganglia (DRG) accompanied by mixed mononuclear cell infiltration (**Figure 1.B** and **2.A, B, C**). No B-lymphocytes were found in the DRG (**Figure 2.D**). Moderate axonal loss was identified in the

cross-sections of the sural nerve with no signs of acute demyelination, necrosis or vasculitis (**Figure 1.C**). Congo-red staining excluded local and systemic amyloidosis as the cause of neuropathy. No ultrastructural abnormalities were found on the myelin-sheaths. Skeletal muscles exhibited global, but not typical selective type II atrophy (**Figure 1.D**). Histological examination excluded neurodegenerative diseases of the brain. Neither hematopoietic or lymphoid tumor, nor systemic amyloidosis was found.

Discussion and conclusion

Earlier described CANOMAD cases reported patients with optic nerve involvement, extramembranous glomerulonephritis, and a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)^{2, 11–14}. Cases without ophthalmoplegia, furthermore, with temporary respiratory failure associated with facial involuntary movements were also mentioned^{2, 11–14}. We report a case of CANOMAD syndrome with severe respiratory failure followed by neuropathological evaluation. In another case described in the literature, acute respiratory failure was resolved with IVIg treatment². Despite the stabilization of symptoms after IVIg administration in our patient, persistent severe respiratory failure required additional therapeutic steps (rituximab). One month after the rituximab treatment, the cranial nerve symptoms were partially resolved. The absence of B-lymphocytic infiltration in the peripheral nerves suggests that rituximab may be effective at the histological level. We assume that the patient's death could be explained by the long disease course, and the long stay in ICU, complicated with infections.

In summary, CANOMAD syndrome is a rare sensorimotor, slowly developing polyneuropathy, which predominantly affects middle-aged men and it can be fatal. In the case of a patient with immune-mediated neuropathy, cranial nerve symptoms and Raynaud phenomenon, the physician should consider CANOMAD syndrome. A quick, precise diagnosis allows more rapid initiation of potent immunosuppressive treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding of the studies reported in the paper: GINOP-2.3.2.-15.2016-00034.

CONFLICT OF INTEREST

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

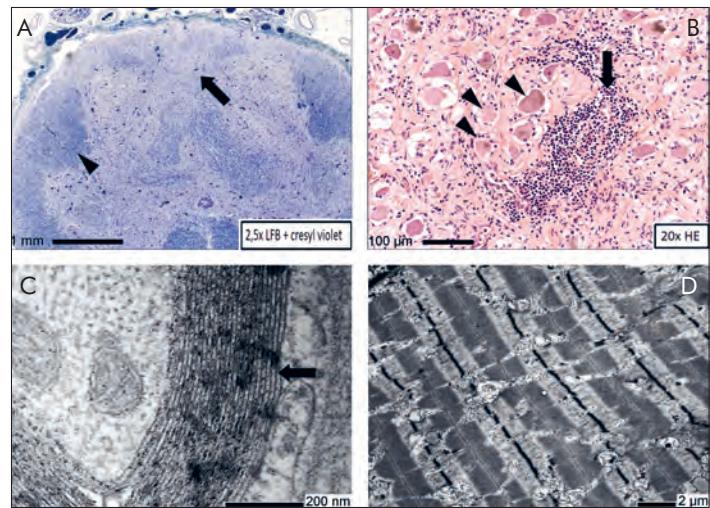


Figure 1. Neuropathological features of CANOMAD syndrome. **A** Light microscope image from the spinal cord. Note the general atrophy of the dorsal column (arrow) in the transverse section of the sacral spinal cord. Loss of myelinated fibers results in faint staining of the gracile fascicle, while the pyramidal tract (arrowhead) is preserved. (Luxol Fast Blue stain + cresyl-violet, magnification 2.5x). **B** Mononuclear cell infiltrate (arrow) in the center of a dorsal root ganglion, accompanied by focal loss of ganglion cells. Preserved ganglion cells (arrowhead) are visible around the inflammatory infiltrate. (HE stain, 20x magnification). **C** Regular myelin sheath (arrow) around an axon from the sural nerve. No immunocomplex deposits, amyloid fibrils or structural alterations of the myelin sheath were found (x200 nm). **D** Electron microscopy of the skeletal (intercostal) muscle – global muscle atrophy (x2 µm). (CD – cluster of differentiation)

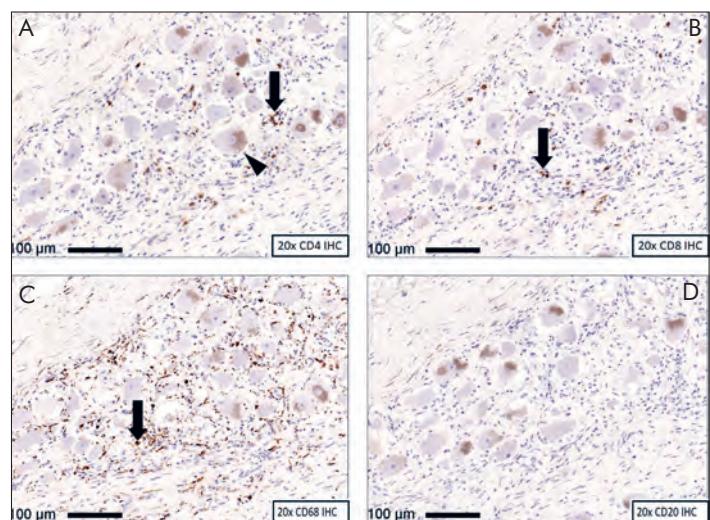


Figure 2. Mixed mononuclear infiltration of the dorsal root ganglia. **A** CD4+ immunohistochemistry reveals helper T-lymphocytes (arrow). Brown granules in the ganglion cells are intracytoplasmic melanin and lipofuscin pigments (arrowhead). **B** CD8+ immunohistochemistry shows cytotoxic T-lymphocytes (arrow). **C** Most of the mononuclear cells are CD68+ macrophages (arrow). **D** CD20+ B-lymphocytes were not found. (CD – cluster of differentiation)

REFERENCES

1. Garcia-Santibanez R, Zaidman CM, Sommerville RB, et al. CANOMAD and other chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies (CANDA). *J Neurol* 2018;265:1402-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8853-4>
2. Johnson K, Malkan A, Shaffi M. Facial involuntary movements and respiratory failure in CANOMAD, responsive to IVIg therapy. *Case Rep Med* 2015;170543. <https://doi.org/10.1155/2015/170543>
3. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;124:1968-77. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.1968>
4. McKelvie PA, Gates PC, Day T. Canomad: report of a case with a 40-year history and autopsy. Is this a sensory ganglionopathy with neuromuscular junction blockade? *Muscle Nerve* 2013;48:599-603. <https://doi.org/10.1002/mus.23897>
5. Obi T, Murakami T, Takatsu M, et al. Clinicopathological study of an autopsy case with sensory-dominant polyradiculoneuropathy with antiganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 1999;22:1426-31. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199910\)22:10<1426::aid-mus13>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199910)22:10<1426::aid-mus13>3.0.co;2-h)
6. Krenn M, Keir G, Wiesmann UC. CANOMAD responding to weekly treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). *BMJ Case Rep* 2014;2014. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202545>
7. Jacobs BC, O'Hanlon GM, Breedland EG, Veitch J, van Doorn PA, Willison HJ. Human IgM paraproteins demonstrate shared reactivity between *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides and human peripheral nerve disialylated gangliosides. *J Neuroimmunol* 1997;80:23-30. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(97\)00130-6](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(97)00130-6)
8. Löscher WN, Woertz A, Wallnöfer M, Wanschitz JV, Luef G. Successful treatment of CANOMAD with IVIg and rituximab. *J Neurol* 2013;260:1168-70. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6867-5>
9. Delmont E, Jeandel PY, Hubert AM, Marcq L, Boucraut J, Desnuelle C. Successful treatment with rituximab of one patient with CANOMAD neuropathy. *J Neurol* 2010;257:655-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5412-z>
10. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010;17:356-63. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>
11. Iorio R, Capone F, Iannaccone E, et al. SIADH in a patient with sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl antibodies (CANOMAD). *J Neurol* 2009;256:1177-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5071-0>
12. Sanvito L, Rajabally YA. Optic neuropathy associated with CANOMAD: description of 2 cases. *Muscle Nerves* 2011;44:451-5. <https://doi.org/10.1002/mus.22157>
13. Kam C, Balaratnam MS, Purves A, et al. Canomad presenting without ophthalmoplegia and responding to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2011;44:829-33. <https://doi.org/10.1002/mus.22167>
14. Delval A, Stojkovic T, Vermersch P. Relapsing sensorimotor neuropathy with ophthalmoplegia, antidisialosyl antibodies, and extramembranous glomerulonephritis. *Muscle Nerve* 2006;33:274-7. <https://doi.org/10.1002/mus.20452>