

CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2021. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A Parkinson-kór gyógyszeres kezelésének kérdéseiről (Hungarian)

Nagy Ferenc

A fájdalomélmény kialakulásának korszerű megközelítése (Hungarian)

Gyulaházi Judit

Transcranialis egyenáram-stimuláció a kognitív idegtudományban – buktatók és megoldások (Hungarian)

Pesthy Orsolya, Janacsek Karolina, Németh Dezső

A Beteg Egészségi Állapot Kérdőív Testi Tünet Skála (PHQ-15) magyar verziójának vizsgálata (English)

Stauder Adrienne, Michael Witthöft, Köteles Ferenc

Új módszer a vékony perimodioláris cochlearis implantátumelektroda ideális bevezetési irányának meghatározására (English)

Horváth Bence, Perényi Ádám, Molnár Fiona Anna, Csanády Miklós, Kiss József Géza, Rovó László

A percutan endoszkópos interlamináris lumbalis discectomia és a microdiscectomia direkt költségeinek összehasonlítása: török eredmények (English)

Ülkün Ünlü Ünsal, Salim Şentürk

Porcembolia okozta fatális kimenetelű cervicalis myelopathia. Spinalis vascularis károsodás ritka kóroka (English)

Folyovich András, Havas László, Vadász Gizella, Fehér Ágnes, Vadasdi Károly, Szabó Zsolt, Tóth Kornélia, Béres-Molnár Katalin Anna, Toldi Gergely

Krónikus dialízis kapcsán kialakult destruktív cervicalis spondylarthropathia esete (Hungarian)

Berta Balázs, Komáromy Hedvig, Schwarcz Attila, Kajtár Béla, Büki András, Kuncz Ádám

The questions of the treatment of Parkinson's disease (Hungarian)

Ferenc Nagy

The experience of pain: A review of the new results of pain research (Hungarian)

Judit Gyulaházi

Transcranial direct current stimulation in neuroscientific researches – pitfalls and solutions (Hungarian)

Orsolya Pesthy, Karolina Janacsek, Dezső Németh

Validation of the Hungarian PHQ-15. A latent variable approach (English)

Adrienne Stauder, Michael Witthöft, Ferenc Köteles

A new method to determine the optimal orientation of Slim Modiolar cochlear implant electrode array insertion (English)

Bence Horváth, Ádám Perényi, Fiona Anna Molnár, Miklós Csanády, József Géza Kiss, László Rovó

Comparison of direct costs of percutaneous full-endoscopic interlaminar lumbar discectomy and microdiscectomy: Results from Turkey (English)

Ülkün Ünlü Ünsal, Salim Şentürk

Fatal outcome of cervical myelopathy caused by fibrocartilaginous embolism. Rare cause of spinal vascular damage (English)

András Folyovich, László Havas, Gizella Vadász, Ágnes Fehér, Károly Vadasdi, Zsolt Szabó, Kornélia Tóth, Katalin Anna Béres-Molnár, Gergely Toldi

A case of destructive cervical spondylarthropathy related to chronic dialysis (Hungarian)

Balázs Berta, Hedvig Komáromy, Attila Schwarcz, Béla Kajtár, András Büki, Ádám Kuncz

CLINICAL NEUROSCIENCE

74. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2021. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csepány 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 Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai 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 Ideggyógyászati Társaság)
Folyovich András (Horányi Béla Klinikai Ideggyógyászati Társaság)
Sas Katalin (Magyar Stroke Társaság)
Szapáry László (Magyar Stroke Társaság)
Réthelyi János (Magyar Ideggyógyászati Társaság)

Tanácsadói szerkesztőség

Bereczki Dániel (Budapest)
Bodósi 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)
Mirnic Károly (Omaha)
Patay Zoltán (Memphis)
Pelok Benedek György (Székelyudvarhely)
Reisch Róbert (Zürich)
Solymosi László (Würzburg)
Szatmári Szabolcs (Marosvásárhely)
Záborszky László (Newark)

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
Impakt faktor: 0,337 (2019)



ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
Dr. Kovács Tibor/Tibor Kovács MD
Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika/Department of
Neurology, Semmelweis University
Telefon: (36-1) 210-0337; fax: (36-1) 210-1368;
e-mail: clinical.neuroscience@med.semmelweis-univ.hu,
kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati Szemlében
közölt hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év

Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év

Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft + áfa/év

Csak online előfizetés:

Intézményi 9000 Ft + áfa/év

Egyéni bruttó 6000 Ft/év

A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti:

30
éve

LITERATURA MEDICA
ANNO 1990

az orvostudomány
szolgálatában

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

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A Parkinson-kór gyógyszeres kezelésének kérdéseiről (Hungarian) 151
Nagy Ferenc

A fájdalomélmény kialakulásának korszerű megközelítése (Hungarian) 157
Gyulaházi Judit

Transcranialis egyenáram-stimuláció a kognitív idegtudományban – buktatók és megoldások (Hungarian) 171
Pesthy Orsolya, Janacsek Karolina, Németh Dezső

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A Beteg Egészségi Állapot Kérdőív Testi Tünet Skála (PHQ-15) magyar verziójának vizsgálata (English) 183
Stauder Adrienne, Michael Witthöft, Köteles Ferenc

Új módszer a vékony perimodioláris cochlearis implantátumelektróda ideális bevezetési irányának meghatározására (English) 191
Horváth Bence, Perényi Ádám, Molnár Fiona Anna, Csanády Miklós, Kiss József Géza, Rovó László

A percutan endoszkópos interlamináris lumbalis discectomia és a microdiscectomia direkt költségeinek összehasonlítása: török eredmények (English) 197
Ülkün Ünlü Ünsal, Salim Şentürk

ESETISMERTETÉSEK

Porcembolia okozta fatális kimenetelű cervicális myelopathia. Spinalis vascularis károsodás ritka kóroka (English) 207
Folyovich András, Havas László, Vadász Gizella, Fehér Ágnes, Vadasdi Károly, Szabó Zsolt, Tóth Kornélia, Béres-Molnár Katalin Anna, Toldi Gergely

Krónikus dialízis kapcsán kialakult destruktív cervicális spondylarthropathia esete (Hungarian) 211
Berta Balázs, Komáromy Hedvig, Schwarcz Attila, Kajtár Béla, Büki András, Kuncz Ádám

REVIEW ARTICLES

The questions of the treatment of Parkinson's disease (Hungarian) 151
Ferenc Nagy

The experience of pain: A review of the new results of pain research (Hungarian) 157
Judit Gyulaházi

Transcranial direct current stimulation in neuroscientific researches – pitfalls and solutions (Hungarian) 171
Orsolya Pesthy, Karolina Janacsek, Dezső Németh

ORIGINAL ARTICLES

Validation of the Hungarian PHQ-15. A latent variable approach (English) 183
Adrienne Stauder, Michael Witthöft, Ferenc Köteles

A new method to determine the optimal orientation of Slim Modiolar cochlear implant electrode array insertion (English) 191
Bence Horváth, Ádám Perényi, Fiona Anna Molnár, Miklós Csanády, József Géza Kiss, László Rovó

Comparison of direct costs of percutaneous full-endoscopic interlaminar lumbar discectomy and microdiscectomy: Results from Turkey (English) 197
Ülkün Ünlü Ünsal, Salim Şentürk

CASE REPORTS

Fatal outcome of cervical myelopathy caused by fibrocartilaginous embolism. Rare cause of spinal vascular damage (English) 207
András Folyovich, László Havas, Gizella Vadász, Ágnes Fehér, Károly Vadasdi, Zsolt Szabó, Kornélia Tóth, Katalin Anna Béres-Molnár, Gergely Toldi

A case of destructive cervical spondylarthropathy related to chronic dialysis (Hungarian) 211
Balázs Berta, Hedvig Komáromy, Attila Schwarcz, Béla Kajtár, András Büki, Ádám Kuncz



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Biogen Hungary Kft. (2. borítóoldal), Sanofi-Aventis Zrt. (147. oldal), Novartis Hungária Kft. (148. oldal), Sandoz Hungária Kft. (150. oldal), Sager Pharma Kft. (156. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (196. oldal), Merck Kft. (206. oldal), Roche Magyarország 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

A PARKINSON-KÓR GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEIRŐL

NAGY Ferenc

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0151> | www.elitmed.hu

THE QUESTIONS OF THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Nagy F, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2021;74(5-6):151-155.

Annak ellenére, hogy a Parkinson-kór diagnosztikája és kezelése az elmúlt években is folyamatosan fejlődött és új terápiás lehetőségek jelentek meg, a Parkinson-kórral élők kezelése és gondozása, különösen az előrehaladott szakaszban, továbbra is nagy kihívást jelent a mozgászavarral foglalkozó neurológusok számára. A Parkinson-kór kezelését több tényező is kedvezőtlenül befolyásolja: a betegség megállíthatatlanul halad előre, a betegek tünettana és a progresszió gyorsasága, az egyéb kísérő nem motoros tünetek és a kezelés okozta komplikációk megjelenése nagy heterogenitást mutatnak. Mindezek alapján nehéz az egységes rutin terápiás elv kidolgozása és alkalmazása. Ez az összefoglaló a szakmai kollégiumi ajánlás és a szakirodalom adataira támaszkodva próbálja megvilágítani a Parkinson-kór kezelésének szempontjait, különös tekintettel az előrehaladott stádiumú esetekre.

Kulcsszavak: levodopa, COMT, dyskinesia, motoros fluktuáció, folyamatos dopaminerg stimuláció

Despite the continuous development of diagnosis and treatment of patients with Parkinson's disease and the arrival of new therapeutic options in recent years the treatment and care of people with Parkinson's disease especially in the advanced stage remains a major challenge for neurologists specialized in movement disorders. The treatment of Parkinson's disease is adversely affected by several factors: the disease progresses relentlessly, the symptoms and rate of progression, other concomitant non-motor symptoms, and the appearance of complications caused by treatment show great heterogeneity. Based on all these factors it is difficult to develop and apply a uniform routine therapeutic guideline. This summary seeks to shed light on aspects of the treatment of Parkinson's disease particularly in advanced-stage cases drawing on data from a professional college recommendation and the literature.

Keywords: levodopa, COMT, dyskinesia, motor fluctuation, continuous dopaminerg stimulation

Levelezési cím (correspondence): Dr. NAGY Ferenc, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Neurológiai Osztály; 7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20-32. E-mail: nagyferenckaposvar@gmail.com

Érkezett: 2021. február 11.

Elfogadva: 2021. április 22.

„Több éve szedem már Parkinson-betegségemre a gyógyszereimet, de nem vagyok biztos abban, hogy reggel gyorsabban tudok felkelni az ágyból, mint amikor még nem szedtem azokat!” – mondta a rendelésen hangjában nem kis keserűséggel egy Parkinson-beteg. Az elhangzott mondat számos olyan kérdést vet fel, amelyek ugyanúgy foglalkoztatják a betegeket, mint az őket kezelő orvosokat. Vajon tudjuk-e befolyásolni ennek a több mint 200 éve ismert betegségnek a lefolyását? Hogyan kerülhetők el a kezelés okozta szövődmények? Vajon kellően hatékony-e a kezelés, kinek melyik kezelés a leghatékonyabb?

A már több mint 50 éve bevezetett levodopa/decarboxiláz inhibitor terápia forradalmasította ugyan a Parkinson-betegek tüneteinek enyhítését, de a terápia kezdeti időszakában észlelhető „honeymoon” időszak után szövődmények jelentkeznek, amik megelőzése és kezelése máig tudományos viták tárgyát képezi.

Közben számos újabb gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés bizonyult hatékonynak a betegség tüneteinek csökkentésére, azonban a mai napig a levodopa a Parkinson-kór leghatásosabb kezelése¹, a terápia „arany mértéke”. A levodopa kedvezően módosítja a betegek várható élettartamát, de

sajnos a betegség progresszióját megakadályozni nem tudja. A hosszú távú levodopakezelés során számos, a gyógyszereléshez köthető olyan tünet jelentkezik, ami komoly életminőségbeli problémát eredményez. A gyógyszer a hatástartam csökkenésével a betegek motoros és nem motoros tüneteinek fluktuációját, továbbá dyskinesiak és dystoniák megjelenését okozhatja; ezen tünetek befolyásolása komoly kihívás orvosnak, betegnek egyaránt.

A dyskinesia kifejezést elsősorban a dopaminerg terápia során kialakuló túlmozgások megjelölésére használjuk. A levodopakezelés során az idiopathiás Parkinson-szindrómában szenvedő betegek nagy része átlagosan 3–5 év után motoros fluktuációtól és túlmozgásoktól szenved. A dyskinesia nem alakul ki, ha egészségeseknek adagolnak levodopát, de kialakulhat Parkinson-betegnél levodopakezelés nélkül is, például dopaminagonista monoterápiás kezelés után. A dyskinesia kialakulásának pontos mechanizmusa máig ismeretlen.

Korábban a dyskinesias jelenségeket a poszt-színaptikus dopaminreceptorok denervációs túlérzékenységgel és hiperstimulációjával magyarázták. Később a pulzatis receptorstimulációt, illetve a motoros szabályozó körök funkcionális egyensúlyának felborulását tartották döntőnek a jelenség kialakulásában. Bármelyik mechanizmus is az ok, a betegség-tartam mellett a levodopakezelés egészen biztosan szerepet játszik a dyskinesia kialakulásában.

A betegség kezdetén a szubsztitúció hatására a bélből felszívódott levodopa a substantia nigra idegsejtjeiben alakul át dopaminná. Ilyenkor a dopaminfelszabadulás még az élettanihoz hasonlóan egyenletes, és a hiányzó dopamin szubsztitúcióval történő pótlása a tüneteket hatásosan enyhíti. A betegség előrehaladtával a striatalis neuronok hiányában a dopamin már nem a neuronokban, hanem a striatalis gliasejtekben termelődik. Mivel a gliasejték nem tudják tárolni a dopamint, a striatumban felszabaduló dopamin mennyiségét a bélből felszívódott és az agyba jutott levodopa mennyisége fogja meghatározni. Mindez a striatalis dopaminreceptorok pulzatis stimulációjához, majd a striatalis dopaminreceptorok túlérzékenységéhez, diszregulációjához vezet.

A fenti mechanizmust támogatják azok az állatkísérletes Parkinson-modelleken végzett megfigyelések, amelyekben elpusztították a substantia nigra dopaminsejtjeit. Ezekben az állatokban szinte azonnal dyskinesiat okozott a levodopa és a dopaminagonisták alkalmazása is. Ugyanakkor a szubsztituált és már dyskinesias Parkinson-betegeknél a dopaminergias stimuláció egyenletesebbé tételével a túlmozgások intenzitása is csökken.

Megfigyelhető az is, hogy a dopamin hatékonysága a betegség lefolyása alatt alig változik, míg a dyskinesiaküszöb folyamatosan csökken. Ez a jelenség a magyarázata a „terápiás ablak” jelentős beszűkülésének.

A levodopaterápia alatt, valószínűleg a pulzatis stimuláció következtében, a glutamaterg pályák túlműködése is kimutatható, valószínűleg a striatalis NMDA-receptorok érzékenységének megváltozása következtében. Ez lehet a magyarázata a glutamát-antagonisták dyskinesiat csökkentő hatásának.

A dyskinesiak kialakulását számos további tényező provokálhatja: életkor, a betegség időtartama, súlyossága és az alkalmazott levodopa dózisa és időtartama. A dyskinesiak a klinikai tüneteket először mutató oldalon hamarabb lépnek fel és sokkal kifejezettebbek. Továbbá azt is tapasztalhatjuk, hogy a fizikai aktivitás megtartása érdekében magas levodopadózist alkalmazó betegeknél vagy gyors felszívódású levodopakészítmény gyakori alkalmazása után a túlmozgások is sokkal hamarabb megjelennek.

A Parkinson-kór korai szakaszában lévő beteg kezelése

Ebben a szakaszban a gyógyszerválasztás szempontjai közül legfontosabbnak azt kell szem előtt tartanunk, hogy a motoros komplikációk megjelenése elsősorban a levodopaadagolás megkezdéséhez köthető. Ezért a szubsztitúció halasztása lenne kívánatos minden olyan esetben, amikor az lehetséges. A levodopakezelés későbbre halasztása függ a beteg állapotától, életkorától, kísérő tüneteitől, valamint a nem szubsztitúciós gyógyszeres kezelésre adott terápiás választától. De ne vegyük el a jó éveket: ha a funkciózavar indokolja, kezdjük el a levodopakezelést!

A levodopakezelés késleltetése a motoros komplikációk megjelenését is késleltetheti. A levodopakezelés okozta motoros szövődmények elkerülésében ezért az egyik legfontosabb a megelőzés lehetne. Mindazonáltal, a levodopakezelés Parkinson-kórban elkerülhetetlen lesz a betegség lefolyása során, és idővel a motoros szövődmények is törvényszerűen meg fognak jelenni. A megelőzés hatékony módszere lehet, hogy a korai fázisban a rendelkezésünkre álló kezelési stratégiákat helyesen alkalmazzuk. Ezek a levodopakezelés bevezetésének optimális halasztása, minimálisan szükséges dózis alkalmazása, optimális dózisfrakcionálás, elhúzódo vagy transzdermalis felszívódású gyógyszeradagolás, a szükségesnél nagyobb dózis beállít-

tásának és a gyors hatású készítmények használatának lehetőség szerinti kerülése, kombinációs kezelések alkalmazása ellentétben a monoterápiával; ez utóbbi stratégiák mind-mind segíthetnek abban, hogy a levodopakezelés megkezdését késleltessük.

A korai fázisban első szerként dopaminagonistát alkalmazhatunk, de a betegség elején kezdeti terápiaként MAO-B-inhibitor is választható, amihez később dopaminagonista vagy levodopa adható.

A klinikai tünetek függvényében emelhető a dózis, mellékhatások esetén változtatható a dopaminagonista hatóanyaga, illetve elkezdhető a levodopakezelés. Idősebb, esetleg komolyabb neurokognitív zavarban szenvedő betegeknél levodopa-monoterápiával is kezdhethük a kezelést. Wearing-off esetén adható MAO-B-inhibitor, emelhető a levodopadózis, vagy hozzáadható COMT-gátló, például entacapon.

Tremordomináns betegeknél, különösen, ha a tremor mértéke befolyásolja az életminőséget, antikolinerg szer alkalmazását is megfontolhatjuk, adjuvánsként és alacsony dózisban, óvatosan.

A kezdeti szakaszban parenterális gyógyszerelés dopaminagonista rotigotintartalmú tapasszal lehetséges¹.

A Parkinson-kór motoros komplikációs szakaszában lévő, előrehaladott Parkinson-beteg kezelése

Jelenleg nincs egyértelmű konszenzus a Parkinson-kór stádiumainak meghatározására. Már az is előrehaladott állapotra utal, ha bármely motoros komplikáció észlelhető. A részletesebb és pontosabb diagnosztikus stádiumbeosztást újabban a Delphi-módszerrel végzik². A Delphi-kritériumok szerint előrehaladottnak tartjuk a Parkinson-kórt, ha a következő tünetek közül bármelyik jelen van: 1. közepes vagy súlyos zavaró motoros fluktuációk; 2. az ébrenlét alatt 2–4 alkalommal vagy több mint 4 órában „off” tünetek; 3. közepes vagy súlyos éjszakai alvászavar; 4. naponta 2-3 alkalommal, vagy több mint 3 órában zavaró dyskinesia; 5. a nem motoros tünetek fluktuációja; 6. legalább 3 óránként kialakuló „off” periódus; 7. naponta öt vagy több alkalommal alkalmazott orális levodopaadag; 8. közepes vagy súlyos fokú korlátozottság a mindennapi tevékenységekben; 9. gyakori elesések; 10. közepes vagy súlyos demencia; 11. közepes vagy súlyos pszichózis.

Mivel az L-dopa-szubsztitúció krónikus alkalmazása a betegek csaknem mindegyikében motoros

komplikációk megjelenését okozza, azokra részben gyógyszeres kezelésünk mellékhatásaként tekinthetünk. Valószínű, hogy a betegek életében ez az előrehaladott betegségszakasz hosszabb lesz a kezdeti szakasznál.

A levodopakezelés során kialakuló motoros tünetek hátterében legnagyobb valószínűséggel – mint korábban láttuk – a nigrostriatalis rendszernek a fiziológiással ellentétben nem egyenletes, hanem pulzatilis dopaminerg stimulációja áll. Fiziológiás körülmények között a substantia nigra pars compacta dopaminneuronjai folyamatosan tüzelnek, ami a striatalis dopaminszintet viszonylag állandó szinten tartja. Mivel az L-dopa felezési ideje viszonylag rövid (60–90 perc), a szakaszosan felszívódó adagok csak a betegség legelején képesek helyreállítani a fiziológiásan egyenletes striatalis dopaminszintet. Az ELLDOPA tanulmány bizonyította, hogy a nagyobb adag levodopa hatékonyabb ugyan, de a motoros szövődmények is nagyobb számban jelentkeznek a nagyobb dózis esetén. A kontrollált felszívódású készítmények bevezetése sem befolyásolta kedvezően a dyskinesiak megjelenését a standard készítményekhez képest³.

A szubsztituált betegek egyenletesebb szérumlevodopa-szintje, illetve a következményes egyenletesebb striatalis dopaminstimuláció elérésére tett próbálkozás volt a COMT-gátló kezelés bevezetése. Az első, klinikumban alkalmazott centrálisan és perifériásan is ható COMT-gátló a tolcapon volt, bevezetése már több mint 20 évre tekint vissza. A tolcapon a potenciálisan halálos kimenetelű mellékhatás (akut májkárosodás) lehetősége miatt nem alkalmazható a levodopa/benserazid, illetve a levodopa/carbidopa kezelés első vonalbeli kiegészítő kezeléseként. A klinikai gyakorlatba már 15 éve bevezetésre került az entacapon is. Mivel az entacapon nem lép át sem a bél-vér, sem a vér-agy gáton, alkalmazásának kizárólag levodopával együtt adva van értelme, monoterápiás alkalmazása hatástalan. Az entacapont tanulmányozó vizsgálatok megerősítették, hogy hatására csökken a perifériás levodopaszint ingadozása és ezen keresztül a striatalis dopaminszint fluktuációja is. Mindennek valódi terápiás hatása is van⁴. A harmadik generációs perifériás szelektív COMT-gátlót, az opicapont öt éve törzskönyvezték, hazánkban azonban nem forgalmazott a készítmény. Nagy előnye, hogy a szubsztitúció kezeléséhez kiegészítő kezelésként elegendő naponta csak egyszer alkalmazni.

A katechol-O-metiltransferáz (COMT) enzim katalizálja perifériásan a levodopa, centrálisan a dopamin átalakulását az inaktív 3-O-metil-dopává. A perifériás hatás következménye, hogy a felszívó-

dott levodopa szintje hosszabb és egyenletesebb lesz a szérumban, ami egyenletesebb striatalis dopaminfelszabadulást is eredményez. A centrálisan is ható COMT-gátló kezelés még ennél is ideálisabb kezelés lehetne, mivel az az agyi dopamin lebontását is gátolja. Jelenleg azonban ilyen, az orvosi gyakorlatban biztonságosan alkalmazható centrálisan is ható COMT-gátló kezelés nem áll rendelkezésünkre.

A fentiek alapján logikusan merül fel a kérdés, hogy vajon miért nem alkalmazunk már a betegség kezdetén, a szubsztitúció megkezdésének időpontjától kezdve COMT-gátlást. A levodopa/carbidopa/entacapon hármas kombinációs kezelés pontosan azzal a céllal került kifejlesztésre, hogy a striatum dopaminszintjének hullámzását csillapítsuk. Ezt a kérdést tanulmányozta a 2010-ben végzett STRIDE-DP vizsgálat. A tanulmány a várttal ellentétes eredményt hozott: a COMT-gátlás korai betegségstádiumban történő alkalmazása a motoros szövődmények gyakoriságának emelkedését mutatta⁴. Ellentmondás látszik ezen eredmény és azon tény között, hogy a kialakult motoros szövődményeket viszont a COMT-gátlás képes enyhíteni. Az említett tanulmányt maguk a vizsgálatot tervezők is bírálták, azért, mivel figyelmen kívül hagyták azt a tényt, hogy a COMT-csoportba bevont betegek levodopadózisa magasabb volt a megfigyelés során. Így nem zárható ki az a lehetőség sem, hogy a motoros tünetek valamivel nagyobb számú jelentkezése nem a COMT-gátlás alkalmazásának, hanem éppen a magasabb levodopadózisnak lehetett a következménye.

A fenti ellentmondás is mutatja, hogy a már kialakult motoros szövődmények kezelése az egyik legnehezebb feladat a Parkinson-betegek gondozása során.

Ebben a szakaszban mindig megfontolandó a COMT-gátló kezelés beállítása. Különösen igaz azokra az esetekre, amikor már a korábban beállított gyógyszerek (dopaminagonista, levodopa, MAO-B-gátló, amantadin) dózisának vagy elosztásának változtatásával sem sikerül csökkenteni a motoros és nem motoros szövődményeket¹. Szem előtt kell tartanunk ugyanakkor, hogy a szubsztitúció COMT-gátlással történő kiegészítése egyúttal a levodopa dózisának 30%-os emelését és hatástartamának növekedését is eredményezni fogja. Ez könnyen vezethet a szükségesnél nagyobb levodopamennyiség alkalmazásához. Számos klinikai vizsgálat igazolta a levodopa/carbidopa/entacapon kombináció hatásosságát a motoros komplikációk enyhítésére a korábban már szubsztitúcióval kezelt betegekben⁵.

A vizsgálatok alapján a hármas kombináció biztonságos, a mellékhatások rizikója elfogadható. Adagolása speciális monitorozást nem igényel.

Azoknál az előrehaladott stádiumban lévő betegeknél, akiknél a fenti gyógyszeres kezelésekkel sem lehet kellő javulást elérni az életminőségben, az intraduodenalis levodopa, a subcutan apomorfin és a mély agyi stimulációs (DBS) kezelések javasoltak megfontolásra, elsősorban az ilyen eszközös kezelésekre felkészült mozgászavarközpontokban⁶.

Végezetül a nem gyógyszeres kezelések közül kiemelendő a mozgásterápia jótékony hatása. Az egyénre szabott mozgástréning jelentős mértékű életminőségbeli javulást eredményezhet Parkinson-kórban. Az intenzíven végzett mozgásterápia jótékony hatással van továbbá a kísérő depresszív állapotra, a teljesítőképességre, a koordinációra és a posturalis instabilitásra⁷. Krónikus ellátásban heti rendszerességgel végzett folyamatos tréning csökkentheti az állapotromlás gyorsaságát is⁸.

Összefoglalva: Az előrehaladott Parkinson-kórban szenvedő betegek eszközös kezelésére viszonylag ritkán kerül sor, ezért a motoros fluktuációval és komplikációkkal járó szakaszban a gyógyszeres kezelésnek kiemelkedő a szerepe. A levodopakezeléshez köthető motoros komplikációk gyógyszeres kezelésére a legkézenfekvőbb a kellő időben megkezdett kiegészítő COMT-gátlás alkalmazása. Ezért a hármas kezelés – levodopa/carbidopa/entacapon – beállítása megfontolandó minden olyan esetben, ahol a wearing off, on-off, dyskinesia és dystonia már kialakult, és a korábban beállított kombinációk dózismódosítása hatástalan. A hazánkban rendelkezésre álló COMT-gátlót tartalmazó készítmények az igényeknek megfelelően 50, 75, 100, 125, 150 és 200 mg levodopartartalmú kiszerezésekben 4:1 arányban carbidopát és 200 mg entacapon tartalmaznak. Ezzel az egyes betegek számára elérhető a maximális hatékonyság, a dyskinesia kezeléséhez titrálható az optimális dózis. Ugyanakkor tartssuk szem előtt, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a kielégítő tünetkontrollhoz már a betegség kezdetétől fogva szubsztitúcióra van szükség, azoknál a szükségesnél nagyobb dózis alkalmazása éppen olyan káros lehet, mint a szubsztitúció beállításával való késlekedés.

Ha betegünk előrehaladott Parkinson-kórban szenved, eszközös kezelés megfontolása, mozgáscentrumba történő irányítása szükséges.

NYILATKOZAT

A cikk a szerző saját szellemi terméke. A cikkben leírt információk a szerző klinikai gyakorlata során kialakult személyes véleményét tükrözik.

IRODALOM

1. A Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák kezelése. Egészségügyi Szakmai Kollégium. Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság (Szakmai Irányelv) 2018. 08. 01.
2. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2063-73.
3. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology* 1999;53:1012-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.1012>
4. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68(1):18-27. <https://doi.org/10.1002/ana.22060>
5. Takáts A. A folyamatos dopaminerg stimuláció jelentősége a Parkinson-kór kezelésében. *Lege Artis Medicinae* 2011;18(08-09):585-9.
6. Takáts A, Aschermann Z, Vécsei L, Vécsei L, Klivényi P, Dézsi L, et al. Az előrehaladott Parkinson-kór jellemzői a klinikai gyakorlatban: az OBSERVE-PD vizsgálat eredményei és a magyarországi alcsoport elemzése. *Ideggyogy Sz* 2020;73(07-08):261-8. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0261>
7. Tollár J, Nagy F, Kovács N, Hortobágyi T. A High-Intensity Multicomponent Agility Intervention Improves Parkinson Patients' Clinical and Motor Symptoms. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99(12):2478-84.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.05.007>
8. Tollár J, Nagy F, Kovács N, Hortobágyi T. Two-year agility maintenance training slows the progression of Parkinsonian symptoms. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(2):237-45. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001793>

A FÁJDALOMÉLMÉNY KIALAKULÁSÁNAK KORSZERŰ MEGKÖZELÍTÉSE

GYULAHÁZI Judit

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0157> | www.elitmed.hu

THE EXPERIENCE OF PAIN: A REVIEW OF THE NEW RESULTS OF PAIN RESEARCH

Gyulaházi J, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2021;74(5–6):157–170.

A fájdalomkutatások alapfeltevése szerint a nociceptív ingerlés során a fájdalom neuronmátrixa a funkcionális idegrendszeri képzőanyag vizsgálatokban aktivitás-növekedést mutat, amelynek nagysága korrelál az inger nagyságával és a keletkezett fájdalomélmény intenzitásával. Az utóbbi évtized kutatásai megkérdőjelezték ezt az alapfeltevést. Az ellentmondások megértése céljából áttekintettem a fájdalom alapjául szolgáló idegtudományi kutatások új eredményeit. A célból, hogy jobban megismerjük a „hardver”-t, bemutatom a fájdalomhálózat tagjainak direkt kapcsolatrendszerét. Válaszokat keresek a fájdalomélmény kialakulásának mechanizmusára, a „szoftver”-re, röviden összefoglalom a kiemelkedő ingerek, a figyelmi és kivitelezés-kontroll hálózat működését. A nociceptio jelentőségének alátámasztása céljából áttekintettem a fájdalomérzésre képtelen betegek fájdalomhálózatának a viselkedését averzív helyzetekben. Irodalmi összefoglalóban a fájdalomélmény kialakulásával kapcsolatos multidiszciplináris kutatási eredményeket próbáltam valamennyi orvosi szakma számára érdekes és elgondolkodtató ismeretek formájában bemutatni.

Kulcsszavak: fájdalomhálózat, anatómiai kapcsolat a fájdalommátrix tagjai között, averzív szituációkontroll, kiemelkedő ingerek, figyelmi és kivitelezés-kontroll hálózat, fájdalomérzésre képtelenség

According to the basic assumption of pain research, the activity of pain matrix shows an increase in functional neuroimaging studies during nociceptive stimulation whose extent is correlated with the intensity of the stimulus and that of the emerged experience of pain. Research conducted over the past decade has questioned this assumption. In order to understand the controversial findings I have reviewed new results of pain research. In order to get to know more about “hardware”, I reviewed the direct relationships between members of the pain network. With a view to understand the mechanism of the development of pain perception, the “software”, I give a brief description of the functioning of the salient as well as attention and executive control network. To have a better understanding of “hardware”, I examined the behavior of the pain network of patients incapable of feeling pain in aversive situations. In the review I introduced the thought-provoking knowledge of the pain for all experts, regardless of this speciality by presenting the results of pain research.

Keywords: pain network, anatomical relationship between members of pain matrix, aversive situation control; salient stimulus, attention and executive control network; inability to feel pain

Levelezési cím (correspondence): Dr. GYULAHÁZI Judit, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék; 4032 Debrecen, Csanak u. 14.
Telefon: +36 303555986, e-mail: jgyulahazi@gmail.com

Érkezett: 2020. június 20. Elfogadva: 2020. július 21.

A fájdalommal minden orvos szoros kapcsolatot ápol. „Segítőtárs”, hiszen segítségünkre van a diagnózis felállításában, de néha „legyőzhetetlen ellenfél”, például a krónikus fájdalom szindrómában. A beteg számára „őrző kutya”, ami jelez, ha bármi veszélyezteti az egészségét, de nagyon sok

szenvedésnek is a forrása, ezért csillapítása alapvető kötelességünk. Aneszteziológusként mindennapi feladatom a szervezet homeosztázisát veszélyeztető, averzív helyzetekkel való megküzdés segítése. Tíz évvel ezelőtt egy irodalmi áttekintésben összefoglaltam az általam addig megismert

információkat a fájdalom élményének kialakulásáról^{1, 2}, de az elmúlt években sok tudományos eredmény átértékelődött, új felismerések születtek. Ebben az irodalmi összefoglalásban az idegtudományi kutatás sokféle ágának eredményeit tekintetem át, hogy pontosabb képet kapjunk a fájdalomélmény keletkezéséről.

Az elfogadott definíció szerint a fájdalomhálózat vagy neuronmátrix az a hely, ahol a nociceptív ingerek supraspinalis feldolgozása megtörténik, miközben fájdalomélmény keletkezik. A fájdalomkutatások alapfeltevése szerint a nociceptív ingerlés során a fájdalom neuronmátrixa a funkcionális idegrendszeri képpalkotó vizsgálatokban aktivitásnövekedést mutat, amelynek nagysága korrelál az inger nagyságával és a keletkezett fájdalomélmény intenzitásával. Úgy tűnt, van egy eszköz, amely segítséget nyújt majd a fájdalom objektív jeleinek kimutatásában, erősségének meghatározásában, és a különböző fájdalomcsillapító eljárások hatékonyságának értékelésében. Az utóbbi évtized kutatásai megkérdőjelezték ezt az alapfelvetést. Az elmúlt évek eredményei alapján elmondható, hogy nem létezik egyértelmű bizonyíték arra, hogy ez a hálózat csak a nociceptív, szenzoros információ feldolgozását végezné. A fájdalomélmény intenzitása és a fájdalommátrix válaszanak a mértéke disszociált egymástól, adott inger különböző vizsgálati anyagokban eltérő nagyságú aktivitásváltozást okozott³. Az adott ingerre adott aktivitásváltozások nagyságát erőteljesen befolyásolja a kontextus^{4, 5}. A fájdalom-neuronmátrix aktiválódása fájdalomélmény nélkül is bekövetkezhet^{6, 7}. A legmeglepőbb az volt, hogy nem nociceptív ingerek is kiváltják a fájdalommátrixnak megfelelő hálózat aktiválódását⁸.

Legrain és munkatársai javasolták, hogy a fájdalom-neuronmátrix szerepét tekintsük át egy új nézőpontból. E szerint a multimodális corticalis hálózat az idegrendszer védelmi rendszerének része, ami detektálja a szervezetet potenciálisan veszélyeztető, szokatlan, váratlanul kiemelkedő (salient) jeleket, bármely szenzoros rendszerből érkezzenek is, oda irányítja a figyelmet, és lehetővé teszi az azonnali, adekvát választ a veszély elhárítása érdekében⁹. E közben a nociceptív ingerekre fájdalomélmény jön létre, ami egy fontos figyelemfelkeltő szignál és speciális tudattartalom.

Felmerül néhány kérdés a fájdalomélmény kialakulásával kapcsolatban: Van-e anatómiai kapcsolat a hálózat tagjai között, vagy esetleg az egyidejű aktiválódás nem is jelent együttes munkavégzést? Hogyan lehetséges, hogy ugyanaz az inger eltérő nagyságú fájdalmat vált ki különböző emberekben és akár ugyanabban az emberben is különböző kontextusban, és hogyan hajthatott végre *Kerri Strug*

aranyérmes ugrást törött bokával az 1996-os olimpián, miért nem akadályozta a fájdalom? Mikor indul el a nociceptio, van-e egy meghatározott „fájdalomküszöb”, ami alatt nem működik?

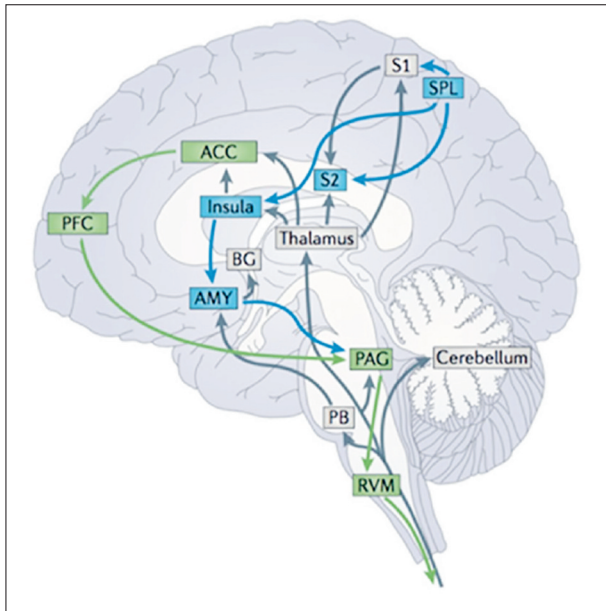
A legfrusztrálóbb kérdés a krónikus fájdalommal kapcsolatos: Tudjuk, milyen szerkezeti változások vannak a központi idegrendszerben, de mitől van az, hogy a krónikus fájdalom nem állandó, hanem periodikusan jelentkezik, időnként megjelenik, de miért és miért akkor?

Tíz évvel ezelőtt áttekintettem a fájdalom-neuronmátrix működését, sokat tudunk már a hardverről, ismerjük a nociceptio során az információ útját a központi idegrendszerben, számítógépes analógiával értjük az adatbevittelt és hogy melyik meghajtó vesz részt a feldolgozásban. De 10 éve nem találtam meg a választ a szoftverre, azaz arra a kérdésre, hogy hogyan történik meg a feldolgozás? Irodalmi összefoglalóban a fenti kérdéseket szeretném megválaszolni.

A nociceptív ingerek feldolgozásának neurológiai bázisa

A funkcionális képpalkotó eljárásokban a működő idegsejt környezetében létrejött megnövekedett vérbőség vagy glükózfelhasználás jeleit vizsgáljuk. Az egy feladat végrehajtása során egyszerre aktiválódó, szétszórt agyi területeket együtt hálózatnak nevezzük. A vizsgálatok során a neuronok funkcionális konnektivitását vizsgáljuk, ezáltal következtünk arra, hogy az adott feladat végrehajtásában részt vevő hálózat tagjairól van szó. A fájdalomérzés kialakulásakor aktiválódott fájdalomhálózat részei az anterior cingularis kéreg, az insula, a prefrontális kéreg, a thalamus, a primer és szekunder érzőkéreg. Ide sorolható még, bár ritkábban említik a fájdalomtanulmányok, a primer és szekunder mozgatókéreg, a posterior parietalis área, a posterior cingularis kéreg, a basalis ganglionok, a hypothalamus, az amygdala, a parabrachialis magok, valamint a periaqueductalis és ventromedullaris szürkeállomány is (**1. ábra**)^{1, 10}.

A funkcionális képpalkotó eljárások jó lehetőséget nyújtanak, hogy élő és érintetlen koponyájú emberek agyának működésébe betekintsünk, ugyanakkor vannak korlátaik is, ilyen az ábrázolt tartalmak indirekt volta. Ahhoz, hogy valódi képet kapjunk a nociceptióban részt vevő agyterületek valódi kapcsolatrendszeréről, érdemes áttekinteni az anatómusok „tracer” vizsgálatainak eredményeit. A spinotthalmicus rendszer a fájdalomról, a hőmérsékletéről és a belső szervek állapotáról szóló információkat szállítja az agykéregbe. A gerincvelői szürkeállo-



1. ábra. A fájdalomhálózat (Bushnell nyomán)

ACC: anterior cingularis kéreg, PFC: prefrontális kéreg, AMY: amygdala, S1-2: primer és szekunder szomatoszenzoros kéreg, PAG: periaqueductalis szürkeállomány, RVM: rostroventralis nyúltvelő, PB: parabrachialis magok, BG: basalis ganglionok, SPL: superior parietalis lebeny

mány I., V. és VII. rétegeiben lévő neuronok axonjai több thalamusmagban végződnek. A thalamus-idegsejtek kérgi célpontjai, amelyek spinothalamicus afferentációt kapnak, folyamatos viták tárgyát képezik.

Dum és munkatársai az 1. típusú *herpes simplex* vírus H129 törzsének anterográd transzportját alkalmazták cebus majmokban, hogy feltérképezzék a spinothalamicus tractust. A jelölt neuronok a nyaki gerincből a thalamuson át az ellenoldali hemisphaeriumba jutottak, az insularis kéregbe, a másodlagos szomatoszenzoros kéregbe és a cingularis sulcus mélyére. Ezek a területek megfelelnek az emberben leírt fájdalomhálózat magjának.

Jelzett neuront találtak valamennyi ismert spinothalamicusi végponton, ezenkívül jelzett volt néhány középvonalis mag az agytörzsben, megfigyeltek jelölt idegsejteket a basalis ganglionokban és a limbicus területeken, ideértve a globus pallidust, az amygdalát és a hypothalamust.

A fertőzött idegsejtek jelenléte ezeken a helyeken felveti annak lehetőségét, hogy az ingerületet a spinothalamicocorticalis útvonalon kívül más útvonalak is közvetíthetik, például egy „poliszinaptikus dorsalis oszloprendszer”¹¹.

Insula

A gerincvelő anterográd transzneuronalis vírusszállításal jelölt idegsejtjeinek több mint 40%-a egyetlen corticalis területen, az insulában található. Ez a megfigyelés, a korábbi anatómiai, élettani és képalakító adatokkal együtt alátámasztja azt a hipotézist, miszerint az insula a kéregben a nociceptív információk elsődleges fogadó területe¹¹. Bizonyítékok vannak arra is, hogy az insula információt kap a hőmérsékletről, viszketésről, érintésről, izom- és zsigeri érzésekről, vazomotoros aktivitásról, éhségről, szomjúságról, légszomjóról is, de proprioceptív afferentációval nem rendelkezik. A kutatási eredmények alapján Craig vetette fel, hogy a posterior insula az interoceptív rendszer elsődleges fogadóterületét képviseli, amely tükrözi a belső szervek állapotát és kapcsolódik az autonóm motoros vezérléshez; valószínű, hogy a spinothalamicus rendszer az interoceptív rendszer afferentációjának a fő forrása¹². A fájdalomtanulmányokban a diszkrimináció kívül valamennyi feltétel változtatásakor e terület aktiválódása volt a legállandóbb és a legrobustusabb a fájdalomhálózatban belül¹³. Úgy tűnik, ez a terület a kapu a fájdalomhálózatba induló ingerületek számára, de hogy a hálózat többi tagjának időbeli aktivációja hogyan történik, annak a feltérképezése a jövő kutatási feladata.

Érzőkéreg

A gerincvelő anterográd transzneuronalis vírusszállításával jelölt idegsejtek 6%-a végződik a primer érzőkéregben. Dum és munkatársai megfigyelései nem támasztják alá azt a korábbi álláspontot, miszerint a primer érzőkéreg lenne a spinothalamicus rendszer fő célpontja, ahol megtörténne az inger intenzitásának és lokalizációjának az azonosítása. A jelzett rostok közel 30%-a a parietalis operculumon vagy a szekunder érző kéregben található. A posterior insula és a medialis operculum (PIMO) funkcionális hálózatot képez, ami elengedhetetlen a corticalis nociceptív feldolgozás megindításához, de nem beszélhetünk a nociceptív ingerek szeparált feldolgozásáról, sokkal inkább a szomatoszenzoros információk feldolgozását végző központ egy eleméről¹⁴.

Anterior cingularis kéreg

A spinothalamicus tractus harmadik fő célpontja (a teljes pálya 24%-a) a sulcus cinguli középső régiójában elrejtett kéreg. Az anterior cingularis kéreg a

fájdalomtanulmányokban a fájdalommátrix része¹⁵. Klasszikus nézet szerint a cingularis kéreg a limbicus rendszer részét képezi, és részt vesz a fájdalom érzelmi-motivációs szempontjainak feldolgozásában. Vannak arra utaló bizonyítékok, hogy az anterior cingularis kéreg a fájdalom kellemetlenségét modulálja¹⁶.

Dum és munkatársai kettős nyomjelző technikát alkalmazva meghatározták a motoros területeket a cingularis sulcusban. Kimutatták, hogy minden cingularis motoros área kap spinothalamicus afferenciát. A cingularis motoros területek a primer motoros kéregbe és a gerincvelőbe projiciálnak, ami arra utal, hogy a spinothalamicus traktus fontos hatással van a fájdalommal összefüggő mozgás kéri irányítására, egy sűrűn kapcsolt hálózat központjának tekinthető, ami részt vesz az akaratlan mozgás generálásában és kontrolljában. A cingularis motoros területek szomatotopikusan vannak elrendezve, elektromos stimulációjuk éber állatban speciális, például végtagmozgásokat vált ki, éber emberben pedig nem vált ki fájdalmat vagy kellemetlenséget. Az anterior cingularis kéreg néhány neuronja involvált a figyelemhálózatban¹⁷⁻¹⁹. Ezen eredmények alapján valószínűtlen, hogy a cingularis kéregbe bejutó spinothalamicus afferenciáció kizárólag a fájdalom érzelmi-motivációs szempontjait kódolná¹¹.

A kisagy szerepe a nociceptióban

A cerebellum nem csak szenzomotoros funkcióval bír, hanem az affektív és a kognitív feldolgozási folyamatoknak is résztvevője. Az utóbbi évek kutatásai feltárták, hogy szerepe van a fájdalomélmény kialakításában is.

Számos funkcionális MRI-tanulmány mutatott ki fájdalomkísérletekben aktivációt a cerebellum területén. *Welman* és munkatársai fájdalmas áramütés és az arra való várakozás hatását vizsgálták a kísérleti alanyok agyáról készített funkcionális MR-felvételeken. A cerebellum medialis része a szenzomotoros feladatokban aktiválódott (IV., V., VI., VII., IX. lebeny, 2. pedunculus), míg a kognitív feladatok során a cerebellum lateralis régiójának aktivitásnövekedése látszott (VI. és VII. lebeny, 1. és 2. pedunculus). A valós nociceptív inger a cerebellumban szomatotópiásan szervezett aktivációt hozott létre, a két ujj esetében hasonló méretűt. A fájdalomra várakozás során nem volt látható szomatotópiás rendezettség²⁰.

Diano és munkatársai a kisagy mechanikai ingert követően létrejött aktivitásváltozásait funkcionális MRI segítségével detektálták, majd a lele-

tek statisztikai analizisével megkülönböztették a fájdalomkialakulás során szerepet játszó kisagyi funkcionális hálózatokat. Regressziós analízis segítségével tárták fel az egyes kisagyi területek funkcionális konnektivitását.

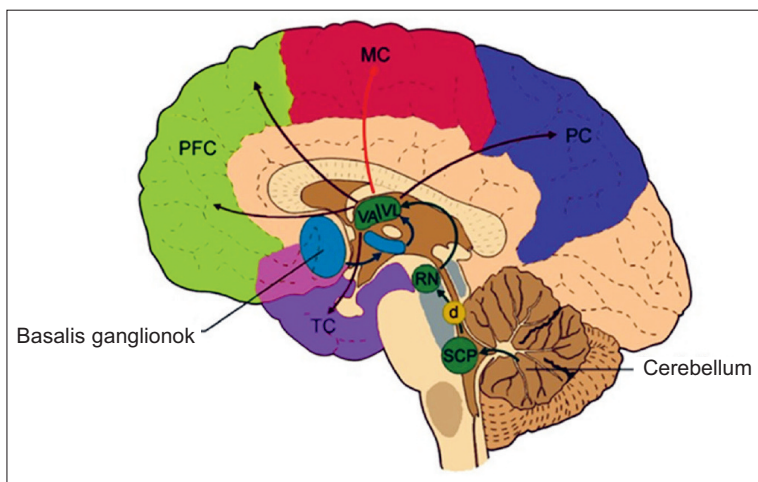
Három jelentős klasztert azonosítottak, ezek a szenzomotoros feldolgozásért felelős klaszter: a vermis IV–V., hemisphaeriumok IV–V–VI. régiói; a kognitív feldolgozásért felelős klaszter: a posterior superior helyzetű hemisphaerium VI. lebeny, az 1., 2. pedunculus; az emocionális feldolgozáshoz köthető a félhold alakú inferior lobulus VII/b. és az 1., valamint a 2. pedunculus áréái. Megállapították, hogy kisagy a multidimenzionális fájdalompercepció valamennyi aspektusának kialakításában részt vesz²¹.

Nem tisztázott, hogy a nociceptio során a cerebellum milyen úton aktiválódik, azonban kap direkt információt a gerincvelőből (lehetséges, hogy ez a forrása a szomatotópiásan aktiválódott területeknek), és indirekt információt is kap az agy egyéb corticalis és subcorticalis régióiból (kontextus, érzelmi, motivációs információk)²⁰. *Palesi* és munkatársai módosított MRI-traktográfia segítségével jól körülírható fehérállomány-pályát írt le a kisagy és a cerebrum asszociációs áréái között.

A mély nucleus dentatusból induló, a cerebellum superior pedunculusán kilépő, majd rögtön kereszteződő, a vörös magon, majd a ventralis-lateralis és ventroanterior thalamusmagokban átkapcsolódó tractus a cerebrum motoros, valamint prefrontális, temporalis és kisebb részben parietalis asszociációs áréáihoz csatlakozik (**2. ábra**).

Ezzel alátámasztja azt a nagyon erősen vitatott állítást, hogy a kisagy részt vesz a kognitív folyamatokban. Le kell szögeznünk azonban, hogy ez a módszer indirekt, a vízmolekulák mozgását követi a fehérállományon belül, és a fehérállomány-kötegek kimutatását szolgálja jól definiált agyi területek között, de alkalmatlan az idegrostok szinapszissokkal kapcsolt valós útjának a vizsgálatára²².

A nociceptióban részt vevő agyi struktúrák kapcsolatrendszerét, működését áttekintve leszögezhetjük, hogy a funkcionális képalkotó eljárások eredményeit a szerkezeti vizsgálatok alátámasztották. A nociceptív ingereket is tartalmazó, a szervezet integritását veszélyeztető, averzív helyzetekből származó információk feldolgozását, elemzését végző központi idegrendszeri struktúrák magját a gerincvelő, thalamus, insula, anterior cingularis kéreg és a szekunder érzőkéreg (a parietalis operculummal együtt) adja. Az adatok alapján nem valószínű, hogy a primer érzőkéreg fő szerepet játszana a szenzoros identifikációban, ahogyan ezt már *Bushnell* és munkatársai korábban fölvetették^{11, 23}.



2. ábra. Cerebrocerebellaris kapcsolat (Palesi nyomán)

SCP: superior kisagyi pedunculus, d: kereszteződés, RN: vörös mag, VA, VL: lateralis és anterior thalamus mag, PFC: prefrontális kéreg, MC: motoros kéreg, PC: parietalis kéreg, TC: temporalis kéreg

Az viszont, hogy a kisagy szerepet játszik a fájdalommal járó situációk szomatomotoros, affektív és kognitív feldolgozásában is, nagyon új és sokat vitatott kérdés a tudományos életben; a direkt cerebrocerebellaris anatómiai összeköttetések kimutatása „tracer” technikával a jövő kutatásainak a feladata.

Ahogy ezek a struktúrák kontrollálják az averzív (veszélyeztető) situációkhoz való alkalmazkodást, segítheti a bevezetőben feltett kérdések megválaszolását. A továbbiakban a lehetséges „szoftver” mechanizmusokat tekintem át.

A nociceptio szabályozása

A percepció során nincsen csak a fájdalmat kiváltó, nociceptív ingereket feldolgozó, jól elkülöníthető idegi mechanizmus. Az érzékelés folyamatában az adott situáció és benne a cselekvő ember szervezetéből származó információk együttes feldolgozása zajlik.

GERINCVELŐI SZINTŰ SZABÁLYOZÁS

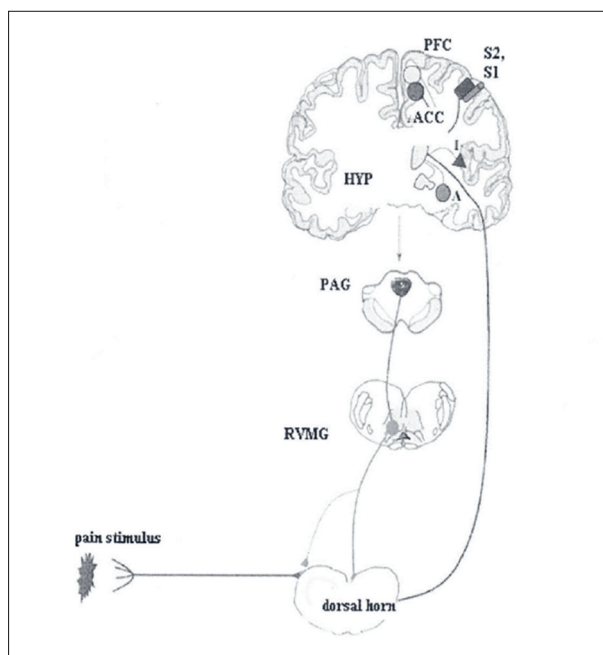
Kapu-kontroll elmélet

1965-ben Melzak és Well írta le a gerincvelő hátsó szarvának szubsztancia gelatinoza rétegében lévő szabályozást. Eszerint a nociceptív ingert szállító C, illetve A δ rostok ingerülete aktiválja a 2. rendű projekciós sejtet (kapunyitás). A tapintást és az egyéb szomatoszenzoros ingerületet szállító vastagabb rostok (A β) ingerülete a γ -aminovajsav-mediátorral

működő, gátló neuronok aktiválásán keresztül gátolja a projekciós sejtet (kapuzárás), csökkenti a fájdalominger hatását, ezáltal csökken a projekciós neuron felfelé induló ingerülete. A kapu-kontroll elmélet a nociceptio gerincvelői szintű modulációját, a többféle inger egymást befolyásoló hatását írja le.

A leszálló serkentő-gátló pályarendszer

A központi idegrendszer szintén erőteljes befolyást gyakorol a nociceptio gerincvelői szintű kontrolljában. Az agy több pontjáról indul lefelé, a gerincvelőbe a később felszálló ingerületet moduláló pálya. Fő részei a periaqueductalis szürkeállományból induló, az endogén opioid mechanizmushoz köthető gátló, és a rostroventralis nyúltvelőből származó, valószínűleg szerotoninmediált serkentő pálya (3. ábra). A pályarendszer egyensúlya nagyon fontos lehet a fájdalomélmény szabályozásában. A rostroventralis nyúltvelői szürkeállomány laesióját követően a krónikus fájdalom



3. ábra. Leszálló serkentő-gátló pályarendszer (Zhuo nyomán)

ACC: anterior cingularis kéreg, PFC: prefrontális kéreg, S1: primer érzőkéreg, S2: szekunder érző kéreg, I: insula, A: amygdala, HYP: hypothalamus, PAG: periaqueductalis szürkeállomány, RVMG: rostroventralis nyúltvelői szürkeállomány, dorsal horn: hátsó szarv

makban szenvedő betegek analgesiát figyeltek meg. Ez alátámasztja azt a hipotézist, hogy a krónikus fájdalomállapotokban a leszálló serkentőpályának kulcsszerepe lehet a fájdalom kialakulásában²⁴.

A gerincvelő hátsó szarvába befutó idegsejtekhez kapcsolódnak a vegetatív afferensek rostjai, valamint 2-3 szomszédos szegmentum kapcsolatban van egymással a lefelé futó kollaterálisok révén. A gerincvelő-szürkeállomány I–VI. rétegében lévő neuronokból származnak a központi idegrendszer supraspinalis irányba projiciáló neuronjai. Jól ismert, hogy a különböző idegrostok ingerülete és a supraspinalis ingerületek együttesen még a gerincvelő elhagyása előtt integráción és moduláción mennek át. Innentől kezdve már értelmezhetetlen egyetlen fájdalominger percepciójáról beszélni. Az adott averzív helyzetben működő ember testét érő, és a testében keletkező ingerek együttes szállítása történik supraspinalis szintre, ahol az integráció egy újabb szintje következik.

A THALAMUS SZEREPE AZ AVERZÍV HELYZETEK KONTROLLJÁBAN

A thalamus a szabályozás második fontos csomópontját képezi. Sejtjei közül a „core”, vagy parvalbumin-immunoreaktív, szenzomotoros átkapcsoló sejtek a kéreg mélyebb rétegében, míg a mátrix calbindin immunoreaktív sejtek, amelyek szétszórva találhatóak a thalamusban, a kéreg nem specifikus áréáinak superficialisabb rétegében végződnek. A thalamus átkapcsoló központként a szaglás kivételével valamennyi szenzoros modalitásból információt kap: a ventralis posterolateralis a testből, a ventralis posteromedialis a fejből, a medialis genicularis a fülből, a lateralis genicularis magok a szemből és a motoros rendszerből, a ventralis anterior, lateralis a kisagyból és a törzsdúcokból, majd közvetíti ezeket a kéreg speciális területei felé. A kapcsolat kölcsönös, a corticothalamicusi rostok a kéreg 4. rétegéből indulva haladnak a speciális és a reticularis magok felé; a kéregből származó rostok számbéli fölényben vannak.

A nem specifikus, reticularis és intralaminaris, valamint a középvonali magok kapcsolatban vannak a formáció reticularis sejtjeivel, részt vesznek az arousal szabályozásában. A pulvinar, a dorsomedialis, a mediodorsalis és az anterior magok sejtjei és az asszociációs kéregterületek neuronjainak a szoros együttműködése pedig a kognitív folyamatok végrehajtásában nélkülözhetetlen. A thalamus strukturális felépítése és kapcsolatrendszere arra utal, hogy nem pusztán egyszerű átkapcsoló állomásról van szó: sokkal inkább emlékeztet a koncertek keverőpultjára, valószínű hogy meghatá-

rozó feldolgozó, moduláló szereppel bír, és szoros funkcionális egységet alkot a kéreggel, ahogyan ezt *Canolty* és munkatársai kimutatták, amikor a thalamocorticalis nagy neuronpopulációk együttes, szinkronizált oszcillációját figyelték meg a kognitív folyamatok végzésével egy időben, ami a skalp-EEG-n 40 Hz-es γ -oszcilláció formájában detektálható^{25, 26}.

AZ INSULARIS KÉREG SZEREPE AZ AVERZÍV HELYZETEKRE ADOTT VÁLASZBAN

Az agy vizsgálatának egy lehetséges megközelítése a fiziológiai kapcsolat szerinti osztályozás: az egy funkció végrehajtása során együttműködő, egymástól akár távol lévő részek által alkotott agyi hálózatok vizsgálata.

Az insula a limbicus rendszer részeként fontos szerepet játszik a kognitív, affektív és szenzomotoros szabályozási feladatokban, beleértve az intero- és exteroceptív ingerek feldolgozásában, belső szerveink autonóm szabályozásában, valamint az érzelmi választ és közvetve a homeosztázis fenntartását célzó viselkedési válasz kontrolljában.

Az insula I-es rétegének idegsejtjei sok információt kapnak a test szöveteinek fiziológiai állapotáról. Az A δ és C típusú rostok ingerülete az összes szövet homeosztatikusan információival kapcsolatos, vagyis sokkal több, mint pusztán fájdalom- és hőmérsékletérzés. Ezek a rostok lassú aktivitást mutatnak, ami érzékeny a különféle fiziológiai körülmények változásaira – nem csak a hőmérsékletre és a mechanikai ingerre, hanem a helyi anyagcserére (savas pH, hypoxia, hypercapnia, hypoglykaemia, hipoozmolaritás és tejsavszint), a sejtrepedésre (ATP és glutamát), a bőr parazitapenetrációjára (hisztamin), a hízósejtek aktiválására (szerotonin, bradikinin és eikozanoidok), valamint az immun- és hormonális aktivitásra (citokinek és szomatosztatin). Ez a szemlélet hangsúlyozza, hogy a „nociceptor” kategória valójában egy elméleti egyszerűsítés. Fontos felismerni, hogy ez az idegi szenzoros rendszer a homeosztázisban részt vevő teljes hálózat része, azaz olyan autonóm, hormonális és viselkedési idegi mechanizmusoké, amelyek fenntartják a test optimális fiziológiai állapotát, és integráltan, folyamatosan reagálnak az összes belső és külső környezeti kihívásra, kezdve a testmozgástól, kiszáradástól vagy magasságtól a sérülésekig, szepsziszisig vagy akár a társadalmi kölcsönhatásokig²⁷.

Az insula másik feladata a testből származó információkhoz köthető érzelmek megtapasztalása. A fájdalom, a hőmérséklet és az egyéb testi érzések kulcsfontosságú tulajdonsága az érzelmekkel való veleszületett társulásuk. Ez összhangban áll azzal

az elképzeléssel, hogy az érzelmi élményt az autonóm idegrendszerből származó jelek formálják. A funkcionális idegrendszert ábrázoló vizsgálatokat használó tanulmányok kimutatták, hogy a jobb oldali insula (az orbitofrontális kéreggel együtt) számos olyan feladat során aktív, ami magában foglalja mind a pozitív, mind a negatív érzések szubjektív tudatát, ideértve a harag, az undor, a megbízhatóság megítélését és a szexuális izgalom vizsgálatát²⁷. *Damasio* kifejezetten azt javasolta, hogy a test állapotának ábrázolása (interocepció érzés) lehetővé teszi az agy számára, hogy megítélje és megjósolja az érzelmileg releváns ingerek testre gyakorolt hatását, ezáltal közvetve fontos szerepe van az érzelmi és a szociális viselkedést irányító magasabb rendű mentális folyamatokban. A hipotézis elutasítja azon állításokat, amelyek azt sugallják, hogy az ok-okozat megítélése és a döntéshozatal önmagában kizárólagos és független módon csak a kondicionálásra vagy a megismerésre támaszkodna^{28, 29}.

Összefoglalva, az anterior insula a testi állapotokról szóló információk feldolgozásában és az ennek nyomán keletkező érzelmek kialakulásában játszik szerepet. A salient, a szokatlan, kiemelkedő ingerek detektálása, amelyek vizsgálata fontos lehet a homeosztázis megőrzéséhez, az insula anterior területein jön létre. A posterior insula nagyobb szerepet játszik a fiziológiai reakcióképesség és a homeosztatisz állapot szabályozásában. Az insula kéreg tehát integrálja a külső érzékszervi és a belső fiziológiai jeleket, felméri a valószínűségüket, ezt az integrációt domináns érzelmi állapottal kapcsolja össze, ami a testi homeosztázishoz kapcsolódóan motiválja a megfelelő társadalmi viselkedést²⁸. Mindkettő szorosan kapcsolódik az amygdala, a hypothalamus, az orbitofrontális kéreg és az agytörzs homeosztatisz régióival. De a kapcsolat az insula két része között és az autonóm válasz időzítésének a mechanizmusa nem ismert.

Az anterior cingularis kéreg aktiválása a szituációval kapcsolatos motivációhoz kapcsolódik, az insula aktiválása pedig az érzéshez, ami együttesen egy érzelmet alkot. A két agyi terület a nociceptio során, ahogyan a fájdalomkísérletekben láthattuk, együtt aktiválódik. A két terület funkcionális jelentőségét kiemelve *Menon* javasolta, hogy a salient ingereket feldolgozó hálózatot nevezzék el „a kiemelkedő ingereket detektáló hálózat”-nak, melynek az anterior insula és anterior cingularis kéreg képezi a magját³⁰. A hálózat részt vesz a kiemelkedő vagy a viselkedésirányítás szempontjából legjelentősebb ingerek kiszűrésében a hatalmas és folyamatos intra- és extraperszonális szenzoros ingerek áramából, fontos szerepet játszik a kiemelkedő ese-

mény figyelemhálózatba irányításában. Ezáltal részt vesz a versengő ingerek szelekciójában és felerősítésében, és a munkamemóriába való belépés elősegítésében. Az insula modulálja a kiemelkedő ingerre adott fiziológias választ, és az anterior cingularis kérgen át belépést biztosít a motoros rendszerbe. Integrációs csomópontként átkapcsolást biztosít a hálózatok között, például a külső ingerre létrejött agyi működést irányító kivitelezés-kontroll és az agy nyugalmi állapotában aktív „default mód” hálózat között, amelyek a kognitív működés során egymással negatív korrelációban vannak³⁰.

A figyelemhálózat

1994-ben *Posner* felállított egy modellt, amely szerint a figyelem három különböző, de szorosan integrált agyi hálózat szettje, amelyek a figyelem különböző aspektusáért felelősek.

Az *alerting* vagy *riasztó hálózatot* a frontális és parietalis területek alkotják, amelyek mediátora a locus caeruleusból származó noradrenalin. A riasztó hálózat az agy aktuális tevékenységének megfelelő aktivitási szint létrehozásáért és folyamatos fenntartásáért felel, ami a bejövő ingerek feldolgozásához szükséges magas szintű érzékenységet biztosítja. Az agy biztonsági öre, feladata a megfigyelés és riasztás. Ennek a hálózatnak két állapota van: az első a belső tudatosság, amikor figyelmünk csak a környezet általános változásait figyel bármilyen szokatlan tevékenység szempontjából. A második a fázisos riasztás állapota, amikor a figyelmünk a konkrét környezeti eseményre összpontosít. Itt lép be triggerként a kiemelkedő ingereket detektáló hálózat. A két fázis váltakozik; ha a rendszer valami szokatlant észlel, akkor riasztást adhat az agy egész területére. Miután megszólalt a riasztás, a belső tudatosság fázisos riasztássá válik, és az agy az általános helyett a különös vagy speciális forrás felé fordul. A belső tudatosság vagy alapfázis jobb, a fázisos riasztás bal féltekei dominanciával bír.

Az *orientációs* vagy *dorsalis figyelmi hálózatot* a colliculus superior, a pulvinar, a frontális szemmozgató área, a superior parietalis kéreg és a temporoparietális junctio alkotja, amelyek mediátora az acetilkolin. A jobbra lateralizált hálózat a szenzoros inputból származó információk szelekciójáért felel. A specifikus figyelem kiváltása után a rendszer az inger felé fordul. Minden érzéket riaszt, a fej a szokatlan inger felé fordul, mindkét szem az eseményre összpontosít, és a fül jobban figyel a kapcsolódó hangokra. Az *executiv kontroll-* vagy *anterior figyelmi hálózat* *Posner* eredeti felosztása szerint az anterior cingularis, a prefrontális kéreg és a basalis

ganglionok által alkotott dopaminerg hálózat¹⁹. A kivitelezés-kontroll feladata a szervezet aktuális akciójának monitorozása, valamint az előzetesen elvárt és a valós állapot közötti ellentmondás feloldása. A munkamemóriával együtt elvégzi a jelek kiértékelését, és döntést hoz az aktuálisan folyó akció esetleges változtatásáról, majd az adott válasz sikeréről az újraértékelés folyamatában. A kérdés a következő: a kiemelkedő inger semleges, fenyegető vagy vonzó a személy szempontjából? A válasz lehet védekezés vagy támadás, közelítés vagy egyszerűen figyelmen kívül hagyás, és az előző tevékenység folytatása. A tudatosulás feltétele a figyelem fókuszálása a kiemelkedő eseményre, melynek eszköze a szenzoros input erőteljes szűkítése.

Posner 2012-ben újravizsgálta a figyelemhálózatra vonatkozó eredményeket és az új vizsgálati eredmények alapján arra a következtetésre jutott, hogy két elválasztható végrehajtó ellenőrzési hálózat létezik, amelyek egymástól viszonylag függetlenül működnek a „top-down” kontroll során. A cinguloopercularis hálózat átfedésben van az eredeti végrehajtó hálózattal, stabil háttérkontrollként működik a teljes feladat teljesítése során. Ezzel szemben a frontoparietális rendszer elsősorban a feladtváltást, a kezdeményezést irányítja¹⁹. A kognitívkontroll-nézet azonban az eredeti, egységes végrehajtó rendszert támogatja^{17, 19}.

A figyelmi folyamatok – a figyelem irányítása, fenntartása, a figyelemváltás vagy -újrirányítás – komplex folyamatáramnak tekinthetők. A központi idegrendszert minden pillanatban hatalmas mennyiségű szenzoros információ éri, ami verseng a későbbi feldolgozásért. A figyelemirányítás-funkció célja a szenzoros input szelekciója feldolgozás céljából. Az információk szelekciója kettős kontroll alatt áll. A top-down kontroll során az aktuálisan kivitelezett feladathoz kapcsolódó ingerek kiválasztása zajlik, azaz a figyelem fenntartása, mindaddig, amíg nem érkezik egy kiemelkedő inger, amikor megtörténik a figyelem váltása a bottom-up kontrollmechanizmus alapján. A második feladat az akciónak megfelelő szabály szelekciója. Az inger szelekciókontrollja a releváns inputok felerősítése, az irrelevánsok elnyomása „a győztes mindent visz” elv alapján. A figyelem tehát több komponensű folyamat, és funkcionálisan kapcsolódik a munkamemóriához és a kivitelezés-kontroll vezérléshez. Posner hangsúlyozta, hogy a figyelemhálózat információforrásai nem a szenzoros inputokat feldolgozó rendszerekből származnak, de a figyelem befolyásolja a szenzoros hálózatok működését¹⁹. Úgy gondolta, hogy a multimodális asszociációs kéregből származó figyelemmechanizmusok

befolyásolhatják az elsődleges és másodlagos érzőkéreg érzékenységet egy adott inger típusára, minőségére vagy helyzetére, miközben csökkentik a corticalis érzékenységet az egyéb versengő ingerekre.

Crottaz-Herbette és Menon funkcionális MRI és kiváltott potenciál együttes használatával vizsgálták az anterior cingularis kéreg hangingerre adott figyelemkontroll-válaszát, és leírták a figyelemkontrolljának öt lépcsőjét³¹. 1. lépcső: A kiváltott-potenciál-vizsgálatban 150 másodperccel az inger után a szenzoros áréák detektálják a mismatch negativitást (MMN). 2. lépcső: Az MMN elvezetődik az insulába, ahol létrejön a szelektív felerősítés, majd az ingerület az anterior cingularis kéregbe továbbítódik. 3. lépcső: A kiváltott potenciál N2b/P3a komponense az anterior cingularis kéreg top-down kontrolljának a jele; az információt szimultán átküldi a szenzoros, asszociációs, valamint a központi kivitelezés-kontroll hálózatokba. 4. lépcső: Az inger után 300–400 ms-mal észlelhető a P3b, a figyelem átkapcsolásának, főként a premotoros kéreg és a temporoparietális áréák működésének a jeleként. 5. lépcső: Az anterior cingularis kéreg serkenti a válaszszelekciót és a motoros választ a mid-cingularis kéreg, a szupplementáris motoros kéreg és más motoros áréák között^{31, 32}.

Nagyon változó és személyfüggő, hogy a különböző szituációkban milyen ingerkombináció kerül a figyelem fókuszába, azaz hogy az adott helyzetet miként értékeljük és éljük meg, így érthető, hogy ugyanazt a fájdalomingeret a különböző vizsgálati alanyok másként dolgozzák fel, még jól meghatározott kísérleti helyzet során is. Ráadásul ugyanazt az ingert a kontextustól függően ugyanaz a személy is másként értékeli. Így érthető, hogy a fájdalomkísérletek végzésekor, a funkcionális idegábrázolások során a fájdalomhálózat aktiválódásának a mértéke, az adott fájdalominger nagyságától függetlenül, a kontextus eltérő értékelése miatt eltérő lehet az alanyokban, sőt ugyanazon alanyban is, ha eltérő kontextusban vizsgáljuk. Ezért a fájdalomhálózat aktivitásnövekedésének a mértéke a funkcionális idegábrázoló vizsgálatokban a fájdalom nagyságának objektív mérésére nem használható.

Fontos a figyelemmel kapcsolatosan megemlíteni egy kérdést. Amikor a figyelem fókusza erőteljesen egy olyan cselekvés, akció, gondolkodási folyamat felé fordul, ami a személy számára életbevágóan fontos, módosult tudatállapot jön létre. Ezt éli át a katona a harctéri sérülés során, miközben az életét menti, vagy ezt élte át Kerry, az amerikai tornászlány az olimpián, amikor bokatorése ellenére végrehajtott egy olimpiai aranyat érő ugrást: nem érzett fájdalmat, legalábbis átmenetileg. Ebben az állapotban ugyanis az agyműködés a racionális

üzemmódtól eltérő jellegzetességeket mutat. Jellemző rá az erőteljes bevonódás egy akcióba, észlelési, képzeleti folyamatba; a kapcsolatos információkat a figyelem nagyon erős top-down kontroll mellett felerősíti. Az adott tevékenységen kívüli információkat a figyelem elnyomja, a kiemelkedő ingerek, átmenetileg nem képesek a figyelem irányát megváltoztatni, a bottom-up kontroll átmenetileg szünetel. A külvilág és a tudattartalmak közti ellentmondások monitorozása és kognitív kontrollja csökken. Reverzibilisen megváltozik a gondolkodás, az időérzés, a valóságvizsgálat, csökken az önkontroll, perceptuális torzulások, érzékcsalódások jelentkeznek, amelyeket végletes érzelmek kísérnek, a szubjektív élmények jelentése, fontossága megváltozik³³. A betegek, különösen a hirtelen kialakuló vagy az életet veszélyeztető betegségben szenvedők többé-kevésbé módosult tudatállapotban vannak. Tudatukat a betegségről, annak várható következményeiről való gondolkodás tölti ki. Ezt észben kell tartanunk, mert a betegek mindent ezen a szűrőn át észlelnek, és ez nagyon meghatározhatja fájdalomélményüket is. Azt is érdemes észben tartani, hogy a módosult tudatállapotra jellemző a szuggesztibilitás is, a kritikai ítéletalkotás időleges felfüggesztése, ezért szavaink, viselkedésünk a betegekben önkéntelen hatást válthat ki, amit jól használhatunk a fájdalomcsillapításban^{34, 35}.

Globális agyi kontrollmechanizmusok

A percepció, ezen belül az averzív, veszélyeztető szituációk percepciója egy globálisabb perspektívából is áttekinthető. Az emberi szervezet irányítását, az adott szituációban létrejött percepció alapján kiválasztott akaratlagos, koherens és célirányos viselkedés kontrollját a cerebrum és a cerebellum együttesen irányítja³⁶. A tudatos percepció kialakításához időre van szükség, felmerül a kérdés, hogy a dolgok észlelése azonnal megtörténik-e, hiszen a késés veszélyeztetné az azonos időben létrejövő szubjektív érzetek megélését, valamint a gondolkodás és viselkedés azonnali, akaratlagos, a környezettel dinamikus interakcióban végrehajtott voltát.

Általában megállapíthatjuk az agy-tudat funkcióról, hogy a kisagy az adott kontextusban valószínűleg evolúciós előnyként generál egy virtuális valóságot, az előzetes corticalis feldolgozások eredményeként kialakult emléknymok segítségével. Megjósolja a lehetséges környezeti konfigurációt, szimbolikus reprezentációt készít, lehetővé téve a kommunikációt. A forward kontrollként működő kisagy predikcióit a szenzoros rendszerből

is információt kapó cerebrum felhasználja, szükség esetén módosítja. Ezért a tudatos feldolgozáshoz szükséges picit több idő ellenére a percepciót folyamatosnak érezzük, a kisagy segít fenntartani a tudatos percepcióhoz és a tér-időbeli integrációhoz szükséges gyorsaságot és folyamatosságot. A cerebellum a tudat generálásában nem vesz részt, kiegészítő kontrollmechanizmusnak tekinthető a reális valóság és belső reprezentációja között^{36, 37}. A kisagy belső modelleket használ annak érdekében, hogy a motoros cselekedeteket és a mentális tevékenységeket hozzáigazítsa a kontextus információihoz. Ezeknek a modelleknek köszönhetően a kisagy képes az adott kontextusban célszerű, jól megtanult célirányos viselkedés gyors, pontos és automatizált vezérlésére. Az „előre jelző és előkészítő” funkciót tudattalanul és automatikusan hajtja végre, az implicit tanulásban vesz részt. A kisagy tanulási szabályai valószínűleg a „próba és hiba” elv alapján működnek, ellentétben az agykéreggel és a basalis ganglionokkal, amelyek gyakoriság és jutalomalapú szabályokon keresztül tanulnak. A kisagy alacsony szintű kognitív funkciói a bonyolultabb cerebrális kognitív funkciók (figyelem, képi és teljes térbeli feldolgozás, döntéshozatal, motoros vezérlés, újra ellenőrzés, nyelvfeldolgozás) alapját képezhetik. A kisagyi feldolgozás végül közvetve részt vehet a tudat előállításában³⁶.

Az averzív, veszélyeztető szituációk felismerése és a megfelelő válasz megszervezése különböző szinteken történhet. A cerebrum és a cerebellum válaszszerkezése tehát tanult viselkedésen alapul, míg a gerincvelői, agytörzsi elhárító válasz veleszületett, és jól megfigyelhető újszülöttekben is, akik a fájdalomingerre, az inger erősségétől függetlenül, nagy, differenciálatlan elhárító válasszal reagálnak (visszahúzó reflex), amit szimpatikus válasz kísér (gerincvelői, agytörzsi válasz)³⁸. A későbbi életszakaszokban a fájdalomingerre adott válasz és a kialakult fájdalomélmény a kisagy és a nagyagy összehangolt működése következtében az egyéni élettapasztalatoktól függően egyre differenciáltabb lesz. Ha az inger megköveteli a gyors elhárítást, a cerebrum a cerebellum automatizmusait elfogadva gyors, sztereotip választ indít (például az elvágott ujjunk gyors szájba vétele), majd kis idő múlva a helyzet analízisének alapuló, jól megtervezett védekező akciósort generál (fertőtlenítés, kötszerkeresés, esetleg orvoshoz fordulás). A potenciálisan a szervezet homeosztázisát veszélyeztető inger tudattalan elhárítása (testhelyzet-változtatás alvás során, ha már hosszú ideje egy oldalon fekszünk) sokszor elegendő (kisagyi kontroll). Amennyiben az elhárítás célirányos cselekvést igényel, a szituáció a figyelem fókuszába kerül, ami a tudatosulás feltétele.

A fájdalomérzésre képtelen betegek válasza a nociceptív ingerekre

Arra a kérdésre, hogy mikor aktiválódik a nociceptio a szervezet homeosztázisának megőrzése érdekében, illetve van-e ingerküszöb, a laesiós vizsgálatokból kaphatunk választ. A nociceptióra és a fájdalomélmény kialakítására képtelen betegek vizsgálata megvilágítja e működés jelentőségét.

A fájdalomérzés hiányával járó genetikai eredetű, veleszületett neuropathiák nyolc különböző formában fordulnak elő. A betegekre jellemző, hogy a mindennapi rutintevékenységek végzése közben is megsérülnek, csonttörést, lágyrész-sérülést szenvednek, gyakori a fertőzés és a végtagokon kialakuló deformitás. A fájdalomra és a hőre érzéketlen, szájjüregi manifesztációban szenvedő betegekre jellemző a rágással bekövetkező öncsonkító viselkedés, ami a fogak traumájához, súlyos lágy-szöveti sérüléshez, osteomyelitishez és a fogak idő előtti elvesztéséhez vezet. Súlyos esetben az öncsonkítás halálhoz vezethet³⁹. Érdekes kérdés, hogy hogyan működik a neuropathiás betegek supraspinalis fájdalomérzékelése. Az *SCN9* genetikai mutáció következtében a perifériás szenzoros idegek Nacsatornájának Nav1.7 aktivitása hiányzik, ezért a betegek fájdalomérzésre képtelenek, míg tapintás-érzésük ép. *Salomons* és munkatársai vizsgálatukban két fájdalomérzésre képtelen és négy egészséges kontroll vizsgálati alany kézhátra adott, erősödő intenzitású szűrő ingerre adott válaszát hasonlították össze. Az inger erősségének a megítélése a két csoportban nem különbözött szignifikánsan, bár a genetikailag sérültek nem minősítették az ingereket fájdalmasnak. A fájdalominger követő funkcionális MR-felvételeket a két csoport között összehasonlítva meglepő eredményt kaptak: nem volt szignifikáns különbség sem a fájdalommátrix egésze, sem a magrégio nociceptív ingerre adott aktivitásának növekedésében⁴⁰.

A perifériás idegek szerzett betegsége, például a *Mycobacterium leprae* által okozott megbetegedés a veleszületett működésképtelenséghez hasonlóan sérülésekhez, a fájdalomérzés hiányához, csonkolásokhoz, ritkábban spontán fájdalmakhoz vezet⁴¹.

A perifériás idegeket gyakran tesszük működésképtelenné mesterségesen helyi érzéstelenítés során. Vajon igaz, hogy nem jut fel supraspinalisan a nociceptív inger? *Meier* és munkatársai 14 önkéntes bevonásával végezték el kísérletüket. Ugyanazon alanyok esetében ingerelték elektromosan a bal alsó bölcsességfogát, ami fájdalomérzést váltott ki. Ezt követően 4%-os Ultrakainnal helyi érzéstelenítést végezve blokkolták a nervus mentalist,

majd ugyanolyan elektromos ingerlést alkalmaztak, ami a sikeres érzéstelenítés miatt nem okozott fájdalmat. Mindkét ingerlést követően funkcionális MR-felvételeket készítettek. A felvételeken az érzéstelenítés nélküli csoportban jól megfigyelhető volt a fájdalomhálózat aktivitásnövekedése. Meglepetésre a helyi érzéstelenítőt kapott csoportban a kép hasonló volt, csak egyetlen terület esetében mutatott szignifikáns különbséget: a bal insula hátsó részében nem volt aktivitásnövekedés⁴².

A laesiós tanulmányok évtizedek óta a központi idegrendszeri kutatás nem múló jelentőségű eszközei. *Biemond* 1956-ban írta le a parietalis operculum és a hátsó insulakéreg sérülése következtében kialakuló fájdalom- és hőérzékelési zavart⁴³. *Berthier* és munkatársai szintén leírtak insulasérülés következtében fájdalomérzés-, visszahúzó reflex- és adekvát érzelmiválasz-hiányt⁴⁴.

A fájdalomkutatások jól meghatározott kísérleti situációban végzett mesterséges fájdalominger hatását vizsgálják az agyra. *Isnard* és munkatársai esetismertetésükben egy spontán, nociceptív inger nélkül kialakult, fájdalommal kísért epilepsziás rohamokban szenvedő beteget mutatnak be. A jobb insula hátsó harmadában kialakult dysplasia miatt a betegnek epilepsziás rohamai vannak, amit a roham végéig tartó, folyamatos, majd lüktető fájdalom kísér. A roham kiindulópontja a fájdalommátrix más elemei, a parietalis operculum és a midcingularis tekervény felé propagál, bizonyítván, hogy az insula kulcsszereplő a hálózat triggerelésében⁴⁵.

A fájdalomérzés kialakítására képtelen betegek a mindennapi élet során súlyos sérüléseket szenvednek. Megállapíthatjuk, hogy a fájdalomérzés kialakulásában szerepet játszó struktúrák nélkülözhetetlenek a normális élethez, és a fájdalomérzés kialakulásához ép „hardver” szükséges.

Mindannyiunk közös tapasztalata és a fent áttekintett eredmények alátámasztják, hogy életünk nagy részében nem érzünk fájdalmat, tehát a nociceptióhoz nem szükséges a tudatosulás. Természetes vagy betegség, illetve gyógyszerek által létrehozott eszméletlen állapotban is van nociceptio. Az eszméletlen beteg vizsgálata során a Glasgow Kóma Skála egyik kérdése, hogy milyen a fájdalomingerre adott válasz, de anesztézia alatt is folyamatosan ellenőrizzük a fájdalominger miatti szimpatikus aktiválódást. Megállapíthatjuk, hogy nincs nociceptív ingerküszöb, egészségünk, testi integritásunk, homeosztázisunk megőrzésének a feltétele az ép védelmi rendszer születésünktől halálunkig tartó folyamatos munkája; ha a rendszer működésében hiba következik be, az az életet veszélyeztető állapotot eredményez.

Megbeszélés

Sherrington 1900-ban megalkotta a nociceptio kifejezést, és körvonalazta az annak alapjául szolgáló idegi struktúrákat, leírta a nociceptív reflexeket. A fájdalomérzékelést és a nociceptiót szorosan összekapcsolt folyamatoknak tekintette: ha az agy ép, a nociceptív aktivitás feltételezhetően fájdalmat idéz elő. Az általa leírt alapok ma is helytállóak, bár kiegészítésre szorulnak.

Az A δ és C típusú rostok ingerülete a szövetek összes homeosztatikusan információval kapcsolatos, vagyis sokkal több, mint pusztán fájdalom- és hőmérsékletérzés. Ez a szemlélet hangsúlyozza, hogy a „nociceptorok” kategóriája valójában elméleti egyszerűsítés. A szenzoros rendszer a homeosztázisban részt vevő teljes hálózat része, azaz az autonóm, hormonális és viselkedési idegi mechanizmusoké, amelyek a test integritását fenntartandó a külső és belső ártó tényezőkre folyamatosan és összehangoltan reagálnak¹². A homeosztázist veszélyeztető helyzetekre vonatkozó szenzoros információ feldolgozása során az A δ és C rostok ingerülete többszörös integráció és moduláció útján a gerincvelőből az agytörzsbe, majd a thalamusba jut, ami keverőpultként szolgálva továbbítja azt, és létrehozza a thalamocorticalis és cerebellothalamocorticalis kapcsolatot, ami egy többszörös, reciprok kapcsolatrendszer. Az adott szituációhoz tartozó szenzoros csomag egyszerre kétféle módon dolgozódik fel. A kisagy, ami információt kap a gerincvelő és a cerebrum felől is, tanult információk alapján az adott kontextust gyorsan, globálisan, automatikusan értékeli, modellezi, kiválaszt egy hasznosnak vélt akciót a helyzet kezelésére, ezt felkínálja a cerebrumnak. Ez a folyamat nem tudatosul. A cerebrum asszociációs kéregterületeinek információfeldolgozása időigényesebb, a szenzoros rendszer által felkínált információhalmazból a „kiemelkedő ingereket feldolgozó hálózat” triggerelésére következik a figyelemváltás. A kiemelkedő inger érzelmet generál, ami nagyban segíti a figyelem átkapcsolását. Az éppen folyó tevékenységről a figyelem a veszélyes inger felé fordul, az averzív szituáció szenzoros csomagja kerül feldolgozásra. Ha a kiemelkedő inger a figyelem fókuszába kerül, akkor tudatosul. A cerebrum információfeldolgozása diszkriminációra épül, az azonosítás, az elhárító akció kiválasztása, annak újraértékelése, az emlékenyomok frissítése kontextusfüggetlenebb és lassúbb. A kisagy előretolt kontrollerként segíti a gondolkodás, cselekvés folyamatosságát. A szervezet integritását veszélyeztető behatás elhárításának szintjét a sürgősség határozza meg. A gerincvelői

visszahúzó reflex és az agytörzsi válasz azonnal megjelenik, a vegetatív idegrendszer előkészíti a szervezetet az elhárító akcióra. A kisgyermek kontextusfüggő, automatizmusként megjelenő sablonos viselkedésválaszt elfogadhatja az agykéreg, majd később a helyzet pontos elemzése után módosítja azt⁴⁶. A nociceptio tudatosulása, a fájdalominger megjelenése feltételezi a figyelem fókuszába kerülést. Ez magyarázhatja, hogy alvás, anesztézia közben létrejöhet az averzív helyzet azonosítása, az inger helyének megállapítása, sőt elhárító reakció is bekövetkezhet fájdalomélmény nélkül (például a műtét végén, a relaxáció véget érésekor harapóbeteg a szájsebészetben). Azt, hogy a cerebrum válasza az averzív helyzetekre tanulásfüggő, alátámasztják az újszülöttekkel végzett fájdalomkísérletek. Goksan és munkatársai kísérletükben jól kontrollált kísérleti körülmények között, növekvő intenzitású, szűrő fájdalominger alkalmaztak a lábfejre újszülöttekben és egy felnőtt kontrollcsoportban. A nociceptív ingert követően funkcionális MRI-vel láthatóvá tették az agyban létrejött aktivitásbeli változásokat. Az újszülöttek maximális lábvisszahúzással reagáltak a változó erősségű nociceptív ingerekre, a felnőttek ingertől függő differenciált választ adtak. Az eredmények felnőttek esetében összességében a fájdalommatrix aktivációjának megfelelő képet mutattak (összesen 20 régió aktivitásnövekedését), és az aktivitásváltozások mértéke követte az ingerek nagyságrendbeli változását. A felnőttekben megfigyelt 20 aktiválódott terület közül újszülöttben is aktiválódott 18, de az újszülöttekben erőteljesebb, kiterjedtebb és sokszor kétoldali aktivitásnövekedés volt megfigyelhető a fájdalommatrixban. Nem lehetett szignifikáns különbséget tenni a különböző intenzitású ingerekre adott válaszokban, ami a tanulás hiányára utalhat. Két terület viszont nem mutatott aktivitásnövekedést: az orbitofrontális kéreg és az amygdala. Az orbitofrontális kéreg a kognitív feldolgozásban játszik szerepet, aminek során kiválasztásra kerül a megfelelő célirányos viselkedés. Az amygdalához köthető a nociceptio során kialakult érzelmek, a félelem és a szorongás társítása. Hiányuk jelzi, hogy tanulási folyamat eredményeként alakulnak ki. Az újszülöttek tehát veleszületett gerincvelői, agytörzsi választ adnak a potenciálisan veszélyes ingerekre³⁸.

Az áttekintett mechanizmusok alapján sok kérdésünkre kaptunk választ. A funkcionális képalkotó vizsgálatokkal leírt fájdalommatrix tagjai között jól kimutatható anatómiai kapcsolatot igazoltak a tracer-vizsgálatok, amik alátámasztották a thalamus, az insula és az anterior cingularis kéregmag szerepét is¹¹. Nyilvánvaló, hogy nem létezik olyan

fájdalomkísérleti elrendezés, amelyben minden vizsgálati alany azonos testi, lelki és motivációs állapotban van. Az életünk során átélt élmények és a tanulás során, az averzív szituációkra begyűjtött emléknymok is egyediek. Hiába azonos erősségű a fájdalominger, a szervezet homeosztázisát veszélyeztető szituáció szenzoros feldolgozása, értékelése, a keletkezett fájdalomérzés intenzitása és az elhárító reakció nem egyforma. A figyelmi hálózatnak alapvető szerepe van abban, hogy tudatosul-e a fájdalom: a figyelem fókuszába került szenzoros információ tudatosul, a versengő ingerek rovására felerősödik, míg a többi információ elvész. A beszűkült figyelemmel járó módosult tudatállapotokban a nociceptív inger észlelése akár el is maradhat.

A nociceptióban szereplő idegrendszeri struktúrák betegsége a fájdalomérzés kialakulásának változását okozza, a fájdalomérzés hiányával vagy ritkábban rohamokban jelentkező neuropathiás fájdalommal jár. A nociceptóra és a fájdalomérzésre képtelen betegek a normál életvitel során végrehajtott tevékenységek közepette is súlyos, akár életet veszélyeztető sérüléseket szenvednek^{41, 43}. Jól bizonyítja ez, hogy a nociceptio védelmi rendszere az életünk minden pillanatában működik, nincs egy küszöbinger, ami bekapcsolja.

Krónikus fájdalomállapotok esetében leírták a központi idegrendszer plasztikus átalakulását, a perifériás és centrális szenzitivitációt^{24, 47, 48}. Nehéz megítélni, hogy a szerkezeti változás ok vagy következmény, az pedig különösen nehezen megmondható, hogy egy migrén vagy lumbágó miért nem állandó, hiszen a központi idegrendszer állapotának a megváltozása mindig fenn áll. Érdemes elgondolkodni azon, hogy a fájdalmak kialakulása nem feltétlenül a testet ért fizikai hatás következtében jön létre. Ha kikérdezzük a fájdalom jelentkezésének és enyhülésének a körülményeit, a fájdalmak, a betegség megszüntetésének a következményeit, ha gondos motivációelemzést végzünk, jel-

legzetes válaszokat kaphatunk (egy gyerek hasfájásra hivatkozva próbálhat kibújni a dolgozatírás alól, a frigid nőt a fejfájása mentesítheti a háztársi kötelességek alól). A betegség, a fájdalom előnyökkel, ha úgy tetszik, jutalommal jár. Az elsődleges előny a helyzetből való menekülés, a másodlagos betegségelőny a pozitív odafordulás a szeretetük részéről, a harmadlagos pedig anyagi juttatás, táppénz lehet. Nagyon sokat számít a szocializáció. Ha gyermekként azt tapasztaljuk, hogy ha betegek vagyunk, akkor az egyébként elfoglalt édesanyánk odafordul felénk, a betegségelőnyök nagyon erős jutalomként kondicionálódnak. Ha azt látjuk, hogy bizonyos élethelyzetek megoldására a betegség kiváló eszköz, az elsődleges betegségelőny jutalomként kondicionálódik. Előfordulhat, hogy a krónikus fájdalmat a beteg bizonyos élethelyzetekben, számára veszélyeztető szociális szituációkban észleli. Ezekben az esetekben a már jól ismert derékfájás apró jelei felé fordul a figyelem, a jelek a plasztikusan átalakult, jól bejáratott fájdalom pályára, a nyúltvelői ventralis medialis magból a gerincvelőbe induló pályára segítségével felerősödnek²⁴. A fájdalom figyelmeztető szignálként arra készíti a beteget, hogy álljon meg, pihenjen, kérjen segítséget, mert a szituáció veszélyes. Meglehet, az orvostól pusztán azt szeretné, hogy alátámassza a betegségét, és enyhítsen a szenvedésén. De a fájdalom megszűnését tudat alatt nem szeretné, mert szüksége van rá, mivel a fájdalmas betegség kimentti őt a helyzetből, ezt használja a helyzet megoldási mechanizmusaként.

A fájdalom csillapítása minden orvos feladata. Ha megpróbáljuk megérteni kialakulásának a mechanizmusát, jobban megérthetjük „üzenetét”, és a gyógyszereken kívül is eszközöket kaphatunk csillapításához. A figyelem irányítása, például a fájdalomról a fájdalom enyhülésére, az előzetes elvárások módosítása, a fájdalommal való megküzdés eszköztárának elérhetővé tétele, a hangulat javítása mind-mind segíthet ebben a munkában.

IRODALOM

1. Gyulaházi J. A fájdalomélmény kialakulásának mechanizmusa. *Orv Hetil* 2009;150(46):2093-100. <https://doi.org/10.1556/OH.2009.28715>
2. Gyulaházi J. The mechanism of the development of pain perception: New results in the neurophysiology of pain relating to neuroscience. *Clin Expl Med* 2010;4(1):49-63. <https://doi.org/10.1556/CEMED.4.2010.28715>
3. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(14):8538-42. <https://doi.org/10.1073/pnas.1430684100>
4. Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 2002;95(3):195-9. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)
5. Villemure C, Slotnick BM, Bushnell MC. Effects of odors

- on pain perception: deciphering the roles of emotion and attention. *Pain* 2003;106(1):101-8.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00297-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00297-5)
6. *Derbyshire SWG, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA.* Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004;23(1):392-401.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.033>
 7. *Raij TT, Numminen J, Närvänen S, Hiltunen J, Hari R.* Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(6):2147-51.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0409542102>
 8. *Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD.* A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix”. *NeuroImage* 2011;54(3):2237-49.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.084>
 9. *Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A.* The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2011;93(1):111-24.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.005>
 10. *Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain (London, England)* 2005;9(4):463-84.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
 11. *Dum RP, Levinthal DJ, Strick PL.* The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci* 2009;29(45):14223-35.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009>
 12. *Craig AD.* Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:1-30.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022>
 13. *Peyron R, Fauchon C.* The posterior insular-opercular cortex: An access to the brain networks of thermosensory and nociceptive processes? *Neurosci Lett* 2019;702:34-9.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.042>
 14. *Garcia-Larrea L, Mauguiere F.* Pain syndromes and the parietal lobe. *Handb Clin Neurol* 2018;151:207-23.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00010-3>
 15. *Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN.* Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S49-S64.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>
 16. *Rainville P, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH, Price DD.* Hypnosis modulates activity in brain structures involved in the regulation of consciousness. *J Cogn Neurosci* 2002;14(6):887-901.
<https://doi.org/10.1162/089892902760191117>
 17. *Isomura Y, Ito Y, Akazawa T, Nambu A, Takada M.* Neural coding of “attention for action” and “response selection” in primate anterior cingulate cortex. *J Neurosci* 2003;23(22):8002-12.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-22-08002.2003>
 18. *Jocham G, Neumann J, Klein TA, Danielmeier C, Ullsperger M.* Adaptive coding of action values in the human rostral cingulate zone. *J Neurosci* 2009;29(23):7489-96.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0349-09.2009>
 19. *Petersen SE, Posner MI.* The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:73-89.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
 20. *Welman FHS, Smit AE, Jongen JLM, Tibboel D, van der Geest JN, Holstege JC.* Pain experience is somatotopically organized and overlaps with pain anticipation in the human cerebellum. *Cerebellum (London, England)* 2018;17(4):447-60.
<https://doi.org/10.1007/s12311-018-0930-9>
 21. *Diano M, D'Agata F, Cauda F, Costa T, Geda E, Sacco K, et al.* Cerebellar clustering and functional connectivity during pain processing. *Cerebellum (London, England)* 2016;15(3):343-56.
<https://doi.org/10.1007/s12311-015-0706-4>
 22. *Palesi F, Tournier J-D, Calamante F, Muhlert N, Castellazzi G, Chard D, et al.* Contralateral cerebello-thalamocortical pathways with prominent involvement of associative areas in humans in vivo. *Brain Structure & Function* 2015;220(6):3369-84.
<https://doi.org/10.1007/s00429-014-0861-2>
 23. *Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JJ, Carrier B.* Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(14):7705.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7705>
 24. *Zhuo M.* Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci* 2008;31(4):199-207.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.003>
 25. *Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, et al.* High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 2006;313(5793):1626-8.
<https://doi.org/10.1126/science.1128115>
 26. *George K, Das, KM.* Neuroanatomy, thalamocortical radiations. StatPearls Publishing LLC; 2019.
 27. *Craig AD.* How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):655-66.
<https://doi.org/10.1038/nrn894>
 28. *Singer T, Critchley HD, Preusschoff K.* A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 2009;13(8):334-40.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.05.001>
 29. *Damasio AR.* The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B, Biol Sci* 1996;351(1346):1413-20.
<https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125>
 30. *Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V.* Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:253-8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
 31. *Crottaz-Herbette S, Menon V.* Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci* 2006;18(5):766-80.
<https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.766>
 32. *Menon V, Uddin LQ.* Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214(5):655-67.
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
 33. *Egner T, Jamieson G, Gruzelier J.* Hypnosis decouples cognitive control from conflict monitoring processes of the frontal lobe. *Neuroimage* 2005;27(4):969-78.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.002>
 34. *Faymonville ME, Boly M, Laureys S.* Functional neuroanatomy of the hypnotic state. *J Physiol Paris* 2006;99(4-6):463-9. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.018>
 35. *McGeown WJ, Venneri A, Kirsch I, Nocetti L, Roberts K, Foan L, et al.* Suggested visual hallucination without hypnosis enhances activity in visual areas of the brain. *Conscious Cogn* 2012;21(1):100-6.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.10.015>
 36. *D'Angelo E, Casali S.* Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits* 2013;6(116).
<https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>
 37. *Buzsáki Gy.* Rhythms of the brain. New York: Oxford University Press; 2006.

38. Goksan S, Hartley C, Emery F, Cockrill N, Poorun R, Moultrie F, et al. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *eLife* 2015;4:e06356. <https://doi.org/10.7554/eLife.08663>
39. Elhennawy K, Reda S, Finke C, Graul-Neumann L, Jost-Brinkmann P-G, Bartzela T. Oral manifestations, dental management, and a rare homozygous mutation of the PRDM12 gene in a boy with hereditary sensory and autonomic neuropathy type VIII: a case report and review of the literature. *J Medl Case Rep* 2017;11(1):233. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1387-z>
40. Salomons TV, Iannetti G, Liang M, Wood JN. The “pain matrix” in pain-free individuals. *JAMA Neurol* 2016;73(6):755-6. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0653>
41. Lastoria JC, Abreu MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol* 2014;89(2):205-18. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142450>
42. Meier ML, Widmayer S, Abazi J, Brügger M, Lukic N, Lüscher R, et al. The human brain response to dental pain relief. *J Dent Res* 2015;94(5):690-6. <https://doi.org/10.1177/0022034515572022>
43. Biemond A. The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1956;75(3):231-44. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1956.02330210011001>
44. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988;24(1):41-9. <https://doi.org/10.1002/ana.410240109>
45. Isnard J, Magnin M, Jung J, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Does the insula tell our brain that we are in pain? *PAIN* 2011;152(4):946-51. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.025>
46. Parkins EJ. Total brain total mind an integrated brain/mind architecture. <https://www.researchgate.net/publication/303922658> 2016.
47. Lin C-s. Brain signature of chronic orofacial pain: A systematic review and meta-analysis on neuroimaging research of trigeminal neuropathic pain and temporomandibular joint disorders. *PLoS ONE* 2014;9(4):e94300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094300>
48. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(2):143-51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>

TRANSCRANIALIS EGYENÁRAM-STIMULÁCIÓ A KOGNITÍV IDEGTUDOMÁNYBAN – BUKTATÓK ÉS MEGOLDÁSOK

PESTHY Orsolya^{1, 2}, JANACSEK Karolina^{2, 3, 4}, NÉMETH Dezső^{2, 3, 5}

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Doktori Iskola, Budapest

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

³Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, Emlékezet, Nyelv és Idegtudomány Kutatócsoport, Budapest

⁴School of Human Sciences, Faculty of Education, Health and Human Sciences, University of Greenwich, Greenwich, Egyesült Királyság

⁵Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, CNRS, Université de Lyon, Lyon, Franciaország

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0171> | www.elitmed.hu

TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN NEUROSCIENTIFIC RESEARCHES – PITFALLS AND SOLUTIONS

Pesthy O; Janacsek K, PhD; Németh D, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(5–6):171–182.

A transcranialis egyenáram-stimuláció (transcranial direct current stimulation, tDCS) ígéretes agystimulációs eszköz, melynek használata egyszerű, nem invazív és viszonylag olcsó. Mivel képes átmenetileg megváltoztatni az agyműködést, hozzájárulhat mind a klinikum, mind az idegtudományi kutatások fejlődéséhez. Ugyanakkor a tDCS hatékonyságát némi szkepticizmus övezi. Ennek oka részben a hatásmechanizmusról való hiányos tudásunk, másrészt a látszólag ellentmondó kutatási eredmények. A jelen cikkben összefoglalót kívánunk nyújtani a tDCS-kutatásokban felmerülő problémákról és azok lehetséges megoldásairól. Különös figyelmet szentelünk a tDCS hatásában megjelenő interindividuais különbségek forrására, ami magyarázatot adhat a zajos adatokra, így kiküszöbölésükkel megbízhatóbb eredmények születhetnek. Reményeink szerint ez az összefoglaló hozzájárul, hogy a jövőbeli tDCS-kutatások megismételhető legyenek, maximalizálva az eszközben rejlő potenciált.

Kulcsszavak: tDCS, agystimuláció, egyéni különbségek

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a promising brain stimulation tool which is non-invasive, easy to use and relatively cheap. Since it can change brain activity in a temporal manner, it can contribute to both clinical practice and neuroscientific research. However, the effectiveness of tDCS has been questioned considering the lack of full understanding of its mechanism of action and the seemingly contradictory results. In this review, we aim to provide a summary of potential problems and possible solutions. Our main focus is on the inter-individual differences in the effect of tDCS which can explain the noisy data, thus, controlling for them is important in order to show reliable results. This review is hoped to contribute to maximizing the potential of tDCS by helping future researchers to design replicable studies.

Keywords: tDCS, brain stimulation, individual differences

Levelező szerző (correspondent): Dr. NÉMETH Dezső, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028 – CNRS UMR5292 – UCBL, Centre Hospitalier Le Vinatier – Bâtiment 462 – Neurocampus, 95 boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, France. E-mail: nemethd@gmail.com

Érkezett: 2020. június 3.

Elfogadva: 2020. szeptember 20.

A transcranialis egyenáram-stimuláció (transcranial direct current stimulation, tDCS) az utóbbi évtizedben igen nagy népszerűsége tett szert. Ennek oka, hogy ez az agystimulációs módszer nem igényel orvosi beavatkozást, könnyen használható, veszélytelen¹ és relatív olcsó technika². Az

elektrodák többnyire a fejbőrrre kerülnek, s az okozott változás (serkentés vagy gátlás) átmeneti, maradandó következményeiről nem tudunk³. Épp ezért, ez a módszer kiválóan alkalmazható nemcsak orvosi célokra, de kutatásra is. A pszichológiai és idegtudományi kutatásokban szerepe elsősorban

1. táblázat. Nem invazív agystimulációs módszerek összehasonlítása

Stimulációs technika neve	Leírás	Előnyök	Hátrányok
Transcranialis mágneses stimuláció (TMS)	Pulzáló mágneses mező segítségével elektromos áramot indukál az agyban, ideiglenesen megváltoztatva az agyműködést ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> – Megbízhatóan váltja ki az akciók potenciálokat az adott területen – Használható depresszió vagy Parkinson-kór terápiájaként¹¹ – A repetitív TMS (rTMS) alkalmas ok-okozati összefüggések feltárására agyterületek és funkciók közt¹² – A paired-pulse TMS alkalmas az agy neurotranszmitter-egyensúlyának feltárására¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> – Nehezen szállítható – Drága – Az rTMS viselkedéses feladat alatt adva csökkenti az érintett ideghálózatok aktivitását⁴ – Nehezen alkalmazható kontrollcsoport^{4,12}
Transcranialis egyenáram-stimuláció (tDCS)	Két (vagy több) elektroda között folyó elektromos árammal, az áram irányától függően növeli vagy csökkenti az excitabilitást és a neuroplaszticitást ³	<ul style="list-style-type: none"> – Könnyen szállítható – Relatív olcsó – Kontrollcsoport alkalmazása megoldott – Számtalan betegségben (például depresszió, függőségek) használható terápiaként – Alkalmas ok-okozati összefüggések feltárására agyterületek és funkciók közt¹⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> – Nagy interindividális variabilitás – A hatásmechanizmus nem teljesen feltárt¹⁵
Transcranialis váltóáram-stimuláció (tACS)	Színuszoid egyenáram segítségével manipulálja az agyi oszcillációt ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> – Alkalmas ok-okozati összefüggések feltárására agyterületek oszcillációfrekvenciája és funkciója közt¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> – Hatásmechanizmus nem teljesen feltárt¹⁷ – Kevésbé széleskörűen kutatót, mint a tDCS

funkcionális összefüggések feltárásában van: egy bizonyos agyterület stimulálása okoz-e változást a viselkedésben, a kognícióban vagy a neurofiziológiában? Ezzel kiegészítik az agyi képalkotó eljárások (fMRI, PET) által nyert adatokat. Ez utóbbiak az agyi aktivitást kiváló téri felbontással képesek detektálni, azonban az így kapott adatokból csak korrelációs kapcsolatokra következtethetünk^{4,5}.

A tDCS mellett számtalan nem invazív agystimulációs eszköz áll rendelkezésre. A legelterjedtebb nem invazív agystimulációs módszereket az **1. táblázatban** foglaltuk össze. A cikk további részében azonban a tDCS-re fókuszálunk, mind népszerűsége, mind a vele kapcsolatban felmerülő kételemek miatt⁶⁻⁹. Tanulmányunk célja, hogy bemutassa a tDCS hatékony használatát pszichológiai és idegtudományos kutatásokban, külön tárgyalva a módszer előnyeit és lehetséges buktatóit (**1. táblázat**).

A TRANSCRANIALIS EGYENÁRAM-STIMULÁCIÓ HATÁSMECHANIZMUSA

A tDCS hatásmechanizmusáról még nem teljes a tudásunk, így ez egy jelenleg is intenzíven kutató terület¹⁸. A tDCS-nek ismert mind a stimuláció közben kiváltott (online), mind a stimuláció végét követő (offline vagy utó-) hatása^{19,20}. Az utóhatás neura-

lisan akár egy óráig jelen lehet 9–13 perc stimuláció után^{7,21}. A viselkedéses hatás pedig sok esetben egy nap, sőt, egy hónap múltán is kimutatható^{22,23}. A tDCS-hatásmechanizmust vizsgáló kutatások szerint az online kiváltott tDCS-hatás a membránpotenciál változásának köszönhető, ami a random tüzelés gyakoribb vagy ritkább előfordulásához vezet az áram idegsejtekhez viszonyított irányától függően^{24,25}. Az utóhatásban ezzel szemben az N-metil-D-aszparaginat- (NMDA) receptorfüggő hosszú távú potenciáció (long term potentiation, LTP) és a hosszú távú depresszió (long term depression, LDP)-szerű neuroplaszticitás játszik szerepet¹⁹. E két folyamatban kritikus szerepe van a glutamát (serkentő) és a γ -aminovajsav (Gamma-Aminobutyric Acid, GABA) (gátló) neurotranszmittereknek^{26,27}, illetve ezek arányának. Az anodális tDCS hatására csökken a GABA-szint, ezzel szemben a katodális stimulációval kapcsolatban nincs teljes egyetértés^{19,28}.

A tDCS-hatás kalciumfüggősége mind állatkísérletekben, mind emberi alanyokon kimutatható^{29,30}. Egy egereken végzett kutatás szerint a kalcium szerepe meglepő módon nem is az idegsejtekkel kapcsolatban jelentős: *Monai* és kollégái azt találták, hogy tDCS hatására jelentős mennyiségű kalcium áramlik az astrocytákba³¹. Az astrocyták az idegrendszerben megtalálható sejtek, melyek mor-

fológiailag is, de funkcionálisan is interakcióban állnak a szinapszisokkal³², s magas kalciumszintjük elősegíti az LTP-t és befolyásolja a szinaptikus aktivitást³³. A tDCS-hatást tehát az astrocyták modulálják³¹. Ez részben magyarázatot adhat arra, hogy hogyan létezhet stimulációs hatás annak ellenére, hogy az agy szöveteihez a fejbőrre érkező elektromos áramnak *Buzsáki György* kutatócsoportja felvetése szerint csupán negyede jut el, ami kevés ahhoz, hogy az idegrendszeri körökre közvetlenül hasson³⁴. Ez a közvetett hatás elméletileg lehetséges is, hiszen a tDCS során becsülhető astrocyta-membránpotenciál változás abba a tartományba esik, ami a neuralis működés következtében is megtörténik^{35, 36}. A tudásunk ezen a területen ugyanakkor még nem teljes, további kutatásokra van szükség ahhoz, hogy pontosabb képet nyerjünk a stimuláció biológiai hatásmechanizmusáról.

A tDCS hatásmechanizmusa azonban nemcsak a szinaptikus, illetve molekuláris folyamatok szintjén nem teljesen feltárt. A tDCS hatását azért is nehéz mind megérteni, mind bejósolni, mert a hatás kiterjed a stimulált területtel konnektivitásban álló területekre^{26, 37, 38}. Különösen fontos ez a kognitív tudományokban kutatók számára, mivel a viselkedéses, illetve kognitív eredményeket a szinapszisok szintjén értelmezni nem optimális. *Fertonani* és *Miniussi* kiváló összefoglaló cikkükben³⁹ írnak arról, hogy milyen konceptuális modellekkel írható le a tDCS-hatás. Céljuk a cikkben, hogy alternatívát nyújtsanak a tDCS „anód serkent, katód gátol” modelljére, melyet az empiria nem minden esetben támaszt alá. Ez talán nem is meglepő, mert ez az egyszerű modell feltételezi, hogy az agy passzív befogadója az elektromos stimulációnak. Az agy azonban egy önszervező, nem lineáris alapokon működő és rendkívül dinamikus rendszer, így meglepő lenne, ha a stimulációs hatás ilyen egyszerűen bejósolható volna. *Fertonani* és *Miniussi* elsősorban olyan modelleket javasolnak, melyek nem csak az egyedi neuronokat veszik figyelembe, hanem hálózatszinten értelmezik a stimuláció hatását. Ezt a megközelítést nem csak az empirikus adatok támasztják alá jobban³⁷, de megkönnyíti a viselkedéses eredmények értelmezését is. Az általuk javasolt modellek lényege, hogy a tDCS nem egyformán hat minden idegsejtre, hanem az aktívabb hálózatokat erősíti még inkább. Az idegrendszerben feladatok végzésekor (amennyiben azok nem túlságosan egyszerűek), az egyes hálózatok/részhálózatok versengenek egymással. A versengés „győztese” lesz az, aki végül az információt teljes egészében hordozni fogja, a „vesztesek” egyáltalán nem részesülnek belőle. Ezzel a versengéssel áll interakcióban a stimuláció: a „győztes” hálózatokat erősíti. Ezt a

modellt nevezzük hálózataktívitas-függő modellnek. A zéró összegű modell ezt a gondolatot viszi tovább, feltételezve, hogy az egyes kognitív folyamatok nem önálló egységként, hanem más folyamatokkal interakcióban működnek. Az agy limitált forrásokkal dolgozik, nem áll rendelkezésre végtelen kapacitás. Így, ha az egyik folyamat erősödik, az szükségszerűen egy másik folyamat gyengülését jelenti. Ennek a modellnek az empirikus tesztelése azonban rendkívül nehéz, mivel arra lenne szükség, hogy egy feladaton belül több mechanizmust egyszerre vizsgáljunk. Összefoglalva, az aktivitásfüggő és a nulla összegű modell is bonyolultabb összefüggést feltételez a stimuláció és az agyműködés közt, mint az „anód serkent, katód gátol” modell. A modellek mögött álló hatásmechanizmus a szerzők szerint a jel-zaj arány javítása³⁹.

A fentiekből mindenképp fontos következtetés, hogy a stimulációs hatás nem független a stimulált idegrendszer aktuális állapotától⁴⁰, így például nem várhatunk el azonos eredményt az idegrendszer nyugalmi állapotában és egy kognitív feladat végzése közben történő stimulációtól³⁸.

A TDCS KRITIKÁI

Láthattuk tehát, hogy a tDCS egy ígéretes eszköz, melynek előnyei a kutatásban és a klinikumban egyaránt fontosak. Az ígéretesség ellenére ugyanakkor a tDCS-kutatások jelenleg replikációs problémával küzdenek: egymásnak ellentmondó vagy látszólag ellentmondó eredmények is születtek a használatával^{22, 41–43, 41–46}. Ez is kiemeli, hogy a korai kutatások erősen leegyszerűsítették a hatásmechanizmust, a tDCS nem az egyszerű „anód serkent, katód gátol” ökölszabálynak megfelelően működik².

Az egyik legfontosabb tDCS-t illető kétely az, hogy a fejbőrre adott áramnak csupán a töredéke jut be valóban az agyba. *Vöröslakos* és munkatársai³⁴ a stimuláció által az agyi szövetekhez jutó áramot patkányokon és emberi holttesteken is tesztelték. Az eredményeik felvetik a problémát, hogy a transcranialis agystimulációs kutatások által használt áram egyszerűen nem elég erős ahhoz, hogy az idegsejtek tüzelését direkt módon befolyásoljuk. Szerintük a stimulációs kutatásokban kapott eredményeket más folyamatok mediálják. Az astrocyták hatását már tárgyaltuk, de *Vöröslakos* és munkatársai szerint a stimuláció hatása ezen felül a perifériás idegek, illetve az astrogliákkal kapcsolatban álló kapillárisok (perivascularis rendszer) stimulálásával, illetve placebohatással magyarázhatók³⁴. Más kutatások szerint ugyanakkor a fentiek mellett a hálózatok oszcillációs dinamikájának, a tüzelés gyakoriságának megváltozása is magyarázatot adhat arra, hogy a

tDCS-nek tapasztalható hatása van, a gyenge áram ellenére^{47, 48}, emellett képalkotó eljárással készült kutatásokra alapozva kimutatható a tDCS okozta változás a szinaptikus működésben, konnektivitásban^{40, 49}. Kérdés továbbá, hogy ahhoz, hogy egy agyterület aktivitásának növekedését vagy csökkenését vizsgáljuk, akár pszichológiai, akár idegtudományi szempontból, szükség van-e arra, hogy a stimuláció közvetlenül az idegsejtekkel lépjen kapcsolatba, vagy elégséges, ha például az astrocyták mediáló hatása által jön létre változás.

A fentebb említett aggályok mellett, több kutatás is megkérdőjelezi a tDCS kognitív és neurofiziológiai változókra való hatását. Horvath és munkatársai több metaelemzésben is azt találták, hogy a tDCS-nek kicsi vagy semennyi hatása sincs – sem a neurofiziológiai faktorokra (a motorosan kiváltott potenciált, MEP-et kivéve)⁶, sem pedig kognitív változókra, mint például a munkamemória vagy a nyelvi készségek⁵⁰. Ezek a cikkek nemcsak kiemelkedő szakmai figyelmet, de erős kritikákat is kaptak. Antal és munkatársai⁵¹ a fenti cikkekre reagálva kifejtették, hogy mivel a tDCS hatása nagyban függ a használt módszertől (áramerősség, stimulációs időtartam, elektroda montázs, használt feladat), az eltérő elrendezésű tanulmányokban kapott eredményeket egybe gyűjteni s a statisztikai mutatókat egybevonni módszertani hiba. Az elrendezéstől függően az eredmények akár ellentétes irányúak is lehetnek, amiket egybevonva az ellentétes irányú hatások kioltják egymást⁵¹. Szerintük tehát ez lehet a metaelemzések nem szignifikáns eredményének egyik oka. Horvath és munkatársai maguk is kiemelik, hogy a cikk születésekor még nem volt elég olyan kutatás, melyekből elérhető pontos replikáció is⁵⁰. Így az általuk kapott eredményeket mindenképp óvatosan kell kezelni. A cikk mégis rávilágít arra a fontos aspektusra, hogy a megbízható tDCS-eredmények érdekében fontos a stimulációs hatás bizonyos tulajdonságait figyelembe venni.

López-Alonso és munkatársai az elsők közt kérdőjelezték meg a tDCS interindividuális megbízhatóságát¹⁵. Az ő eredményeik szerint az egész mintát egyben elemezve nem mutatható ki tDCS-hatás. Ha azonban klaszterelemzéssel két csoportra bontjuk a résztvevőket, azt tapasztaljuk, hogy az emberek kevesebb mint fele (43%-a) reagált az elvártnak megfelelő módon (excitabilitásnövekedéssel) az anodális tDCS-re. A minta másik felének corticalis excitabilitása nemhogy nőtt volna, de a saját alapszintjükhez képest még csökkent is. Hasonló eredményre jutott több másik kutatócsoport is. Hsu és kollégái⁴¹ szerint a résztvevők egyharmada reagál az „anód serkent, katód gátol” elv szerint, Strube és munkatársai⁵² szerint negyede, s Wiethoff és kollégái⁵³ kutatásában a

36%-a. Az egyéni különbségek tehát kritikus faktorok tűnnek abban, hogy hogyan hat a tDCS.

Összefoglalva az eddig bemutatott kutatásokat, a tDCS hatásmechanizmusát jelenleg nem értjük teljes mértékben, feltárásukra további kutatások szükségesek. Ugyanakkor a tDCS állapotfüggő hatását több eredmény is alátámasztja – azaz a tDCS által okozott változások függenek a fogadó idegrendszer állapotától^{6, 54, 55}. Az egyéni különbségek a stimulált idegrendszer állapotában részben magyarázhatják a fent említett negatív, illetve ellentmondó eredményeket. Az, hogy az állapot mely tényezői kulcsfontosságúak, továbbra is kutatás tárgya. Az alábbiakban áttekintjük, hogy mely faktorok okozhatják a személyek közötti, illetve személyen belüli variabilitást a tDCS hatásában. Ez egyúttal egyfajta útmutatóként szolgálhat a jövőbeli tDCS-kutatások megtervezéséhez, hogy mely tényezőket szükséges kontrollálni a megbízhatóbb, reprodukálható eredmények érdekében.

A tDCS hatását befolyásoló faktorok és problémák

Ahogy azt a bevezetőben láttuk, a tDCS alapvetően a stimulált terület excitabilitásának, illetve plaszticitásának változtatásával fejti ki a hatását. Emellett a stimuláció feltételezhetően az eleve aktív hálózatokat erősíti tovább³⁹. Így feltételezhetően azok a tényezők játszhatnak szerepet a tDCS-hatás módosításában, melyek a stimulált agy excitabilitásával és plaszticitásával kapcsolatosak, illetve amelyek befolyásolják, hogy melyik hálózatok aktívak a stimuláció alatt. Nézzünk meg tehát néhány olyan személyek közötti és személyen belüli, viselkedéses, vonásszerű vagy idegrendszeri faktort, ami befolyásolhatja eredményeinket – a vizsgált tényezőkről összefoglalót a **2. táblázatban** láthatunk. A jelen cikkben, fontossága ellenére, nem térünk ki részletesen a tDCS-módszertan szerepére a kutatások megismételhetőségben.

A KEZDETI TELJESÍTMÉNY BEFOLYÁSA A TDCS-HATÁSRA

A különböző kognitív feladatokon a résztvevők nem egyforma teljesítménnyel kezdenek. A tDCS-kutatások során a csoportokba sorolást általában random módon végzik, mellyel a kezdeti teljesítményben fennálló különbségek elméletileg a csoportok közt kiegyenlíthetnek. Azonban egyre több kutatás mutatja ki, hogy a kezdeti teljesítmény befolyásolja, hogy milyen mértékben hat a tDCS (ha egyáltalán). Így, ha a tDCS-csoportba vegyes teljesítményű résztvevők kerülnek, lehetséges, hogy egy részükre nem, vagy alig hat a stimuláció, ami (főleg kis elemszám esetén) nulleredményhez vezethet.

2. táblázat. A tDCS-hatást befolyásoló egyéni tényezők

Probléma	Eredmények	Lehetséges megoldások
Kezdeti teljesítmény	Ellentmondásos eredmények – erősen függ a „jó” és „rossz” teljesítmény definíciójától és a használt módszertől (tDCS időzítése). – Csak a gyengébb kezdeti teljesítményűek profitálnak a tDCS-ből ^{42, 43, 56} – Csak a jobb kezdeti teljesítményűek profitálnak ^{44, 45}	– A stimuláció előtti teljesítmény mérése és bevonása az elemzésbe (például kovariánsként) – A kezdeti teljesítmény szempontjából homogén populáció bevonása – A résztvevők motivációjának biztosítása ⁴⁵
Nem	Nőkre erősebben hat a stimuláció férfiakhoz képest: – Katodális tDCS-szel M1-en ⁵⁷ – Anodális tDCS-szel, 10 perccel a stimuláció vége után elsődleges vizuális kérgen ⁵⁸ – Magasabb ösztrogénszintű nőknél dorsolateralis prefrontális kérgen ⁵⁹ Alacsony elemszámú kutatások: Nem talált hormonális hatást ⁶⁰ Férfiakra hat erősebben a stimuláció parietalis kérgen ⁶¹	– Homogénebb csoportok vizsgálata (például csak férfiak, csak nők a menstruációs ciklus késői follicularis szakaszában) – Menstruációs ciklus bevonása az elemzésbe (például kovariánsként)
Dohányzás	Dohányzókra/nikotint fogyasztókra kevésbé hat a tDCS nemdohányzókhoz képest ⁶²⁻⁶⁵	– Csak nemdohányzó résztvevők toborzása – A vizsgálat előtti dohányzás korlátozása – Ha ez nem megoldott, dohányzás bevonása kovariánsként az elemzésbe

Jones és Berryhill⁴⁴ az alap vizuális munkamemória mentén két csoportra osztva a résztvevőket azt találták, hogy nehéz feladaton a parietalis stimuláció (anodális és katodális is) serkenti a magas munkamemóriájú személyek teljesítményét, de rontja az alacsony munkamemóriájú személyekét. Könnyű feladaton azonban csak a magas munkamemóriájú személyekre hatott a stimuláció: ők még jobbak lettek a tDCS hatására. Hasonló eredmények születtek lateralizált vizuális detekció feladaton is⁶⁶. A motivációnak kulcsszerepe van ebben a jelenségben. Ha a résztvevők motiváltak voltak, akkor mind az alacsony, mind a magas munkamemóriájú személyek hasonlóan teljesítettek a tDCS hatása alatt⁴⁵.

A parietalis kéreg stimulációjával kaptak azonban a fentiekkel ellentétes eredményt Hsu és munkatársai⁴¹, illetve Tseng és munkatársai⁴³, az alacsony alap munkamemória-teljesítményű személyeken mutatva ki hatást. Azonban rendkívül fontos módszertani különbség, hogy ebben a két kutatásban a stimulációt a feladat előtt alkalmazták, míg a fentebb említett kísérletekben a feladat alatt. Ez az egyik lehetséges magyarázat az ellentmondó eredményekre: a feladat megkezdése előtt adott stimuláció^{41, 43} épp ellentétes eredményre vezethet, mint a feladat közben adott^{44, 45}. Ez a magyarázat beleillik a tDCS állapotfüggő hatását alátámasztó irodalom-

ba³⁸. Egy másik lehetséges magyarázat, hogy az „alacsony” teljesítmény definíciója igen eltérő volt a fent említett tanulmányokban – erről a későbbiekben részletesen is írunk majd. Ugyanakkor e magyarázatok helyességét empirikus kutatások nem tesztelték, így következtetésképpen azt vonhatjuk csak le, hogy a kezdeti teljesítmény befolyásoló tényező lehet, zajt vihet az adatainkba.

Lehetséges megoldások

A nagy elemszámú kutatások esetében a kezdeti teljesítmény okozta zaj hatása a kontroll- és stimulációs csoportok random kialakításával csökkenthető. Kisebb elemszám esetén érdemes olyan mintát vizsgálni, aminek tagjai feltételezhetően hasonlóan teljesítenek az általunk használt feladaton (például végrehajtó funkciók vizsgálatokor hasonló intelligenciájú, reakcióidő vizsgálatokor hasonló életkorú személyek). Amennyiben ez nem megoldható (például klinikai vs. egészséges minta esetében), a kezdeti teljesítményt ajánlatos az elemzésben kovariánsként kezelni. Minden esetben érdemes olyan kutatási elrendezést alkalmazni, amelyben a stimuláció előtti teljesítmény utólag ellenőrizhető. Mivel a kezdeti teljesítmény hatásában a motivációnak is szerepe van, érdemes azt magasan tartani (például teljesítményfüggő jutalommal).

Annak ellenére, hogy az anatómiai és biológiai különbségek indokolhatják a feltételezést, hogy a tDCS másképp hat a férfiakra és a nőkre, viszonylag kevés kutatás született, ami a nemek közötti különbséget méri a tDCS-érzékenységben. A létező eredmények is némileg ellentmondásosak. Egyes kutatások csak katodális stimulációval találtak nemi különbséget⁵⁷, míg mások csak az anodálissal⁵⁸. Mindkét kutatás szerint a nőkre hatott erősebben a tDCS. Ennek oka lehet az eltérő hormonháztartás férfiak és nők között.

A női nemi hormonoknak az excitabilitásra gyakorolt hatása több kutatás alapján is ismert^{67, 68}, releváns lehet a tDCS-kutatások során a menstruációs ciklust is figyelembe venni. Mivel az ösztadiol növeli az excitabilitást, a progeszteron pedig csökkenti, a késői follicularis szakaszon (amikor az ösztadiolszint magas, a progeszteronszint viszont alacsony) erősebb excitabilitást várhatunk, mint például a ciklus follicularis szakaszának elején, amikor mindkét hormon szintje alacsony, vagy a lutealis szakaszon, amikor mindkét hormon szintje magas⁶⁷.

Habár a feltételezés logikusnak tűnik, a jelenleg létező kutatások többsége nem rendelkezik elég statisztikai erővel a nemi/hormonális hatás kimutatásához. A primer motoros kéreg (M1) stimulációja során egy rendkívül alacsony elemszámú kutatásban (7 fő) nem találtak szignifikáns összefüggést a tDCS-re adott neuralis válaszban⁶⁰. *De Tomasso* és munkatársai hasonló elemszámon (10-10 férfi és nő) csak a férfiaknál találtak szignifikáns eredményt⁶¹. Habár a kutatás a menstruációs ciklus hatásainak vizsgálatára irányult, az eredmények nem utalnak arra, hogy a ciklus különböző szakaszaiban másképp alakult volna a tDCS hatása a női résztvevőknél, ami azonban ekkora elemszámon nem meglepő. Tudomásunk szerint az egyetlen magasabb elemszámú ($n = 35$) kutatás, ami a női nemi hormonok hatását vizsgálta, magasabb ösztrogénszintű nők esetén nagyobb tDCS-hatást mutatott ki, mint férfiaknál⁵⁹. Így ez egy ígéretes irány annak érdekében, hogy tisztább, megbízhatóbb adatokat kapjunk. Habár az ellentmondó eredmények és a kis elemszámok indokolták teszik a terület további kutatását, az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a résztvevők hormonális állapota zajt vihet az adatokba.

Lehetséges megoldások

A hormonális állapotból adódó zaj minimalizálható, ha csak férfiakat, illetve a menstruációs ciklus azonos fázisában lévőket toborzunk (ez utóbbi viszonylag egyszerűen gyűjthető adatok alapján is

megbecsülhető⁶⁹). Ez megoldást jelenthet olyan kutatásokban, amelyekben ezt a vizsgálat tárgya megoldhatóvá teszi⁷⁰. Ha azonban a nem hatása a vizsgálat tárgyára releváns, ez a módszer csökkenti az általánosíthatóságot. Ilyenkor megfelelő elemszám mellett a menstruációs ciklus fázisa/a nem kovariánsként bevonható az elemzésbe.

A NIKOTINFOGYASZTÁS HATÁSA A STIMULÁCIÓRA DOHÁNYZÓKON ÉS NEMDOHÁNYZÓKON

Egyes pszichoaktív szerek fogyasztása az excitabilitás megváltozásához vezet, ezáltal a tDCS-hatásra is befolyással lehet¹⁸. Ezek közül alább a dohányzás hatását tárgyaljuk részletesebben. A dohányzás során a szervezetbe kerülő fő pszichoaktív anyag, a nikotin agonistaként viselkedik a nikotinos acetilkolin-receptorokon⁶³. Ennek megfelelően, a megnövekedett nikotinszint hasonló eredménnyel jár, mint a globális kolinergszint-növekedés⁷¹: növeli az intracorticalis gátlást, csökkenti a facilitációt, és lerontja a nem fokális (nem szinapszisspecifikus, nagyobb neuronpopulációra kiterjedő) plaszticitást^{65, 72, 73}. Más kutatások azonban kimutatták, hogy a nikotinfogyasztás eltérő hatással van rendszeresen dohányzók és nem dohányzók idegi működésére: a dohányzóknál nikotin hatására intracorticalis facilitáció jelentkezik, míg nem dohányzóknál inhibíció⁷⁴. Mivel a tDCS-utóhatás által kiváltott plaszticitást szintén (többek közt) kolinerg befolyásolják¹⁹, a dohányzás kihat arra, hogy az adott személy hogy reagál a stimulációra, azonban a hatás más lehet egyes populációkon.

Szkizofrén betegek auditoros hallucinációjának kezelése érdekében használt tDCS-stimuláció a frontotemporalis kérgen kevésbé volt hatásos azoknál a pácienseknél, akiknél komorbid dohányfüggőség állt fenn. Azonban egészséges személyek esetében a nikotin módosító hatása a tDCS okozta változásokra más lehet, mint szkizofrén betegek esetében, akiknél a plaszticitás egyébként is más mintázatot mutat, mint egészségeseknél⁶². Viszonylag kevés kutatás foglalkozik egészséges mintán a témával, azonban a létező kutatások alátámasztják, hogy az akut nikotinfogyasztás gyengíti a tDCS hatását^{63, 65}. Összességében, a stimulációs hatás a legstabilabbnak a nemdohányzókon látszik.

Lehetséges megoldás

A tDCS-kutatásokba ajánlatos lehet kizárólag nemdohányzókat bevonni, vagy ha ez nem lehetséges, akkor ügyelni, hogy a résztvevők a vizsgálat előtt ne fogyasszanak nikotint⁵⁵. Ez utóbbi esetben is érdemes ugyanakkor a krónikus dohányzás hatására statisztikailag kontrollálni. Ez megoldást adhat

akkor is, ha a vizsgált populáció vagy a kutatás tárgya nem teszi lehetővé, hogy csak nemdohányzókat vonjunk be.

Diszkusszió és további irányok a tDCS-kutatásban

Összefoglalva tehát kijelenthető, hogy több tanulmányban is közöltek mérhető tDCS-hatást. Azonban ez nem egyformán jelentkezik mindenkinél: vannak stimulációérzékeny és nem vagy kevésbé érzékeny személyek^{15, 41, 52, 53}. Ugyanakkor arra, hogy a priori elkülönítsük őket egymástól, jelenleg nincs módszerünk⁴¹. Az sem világos (s ez a kérdés túl is mutat jelen tanulmány keretein), hogy a mért hatás hogyan alakul ki: valóban az agyi idegsejtek állapotának módosulásán át hat-e, vagy valamely más mechanizmuson keresztül³⁴. Jelen írásban összefoglaltunk néhány mutatót, amit viszonylag könnyű kontrollálni.

Terjedelmi okokból nem említettünk számtalan más potenciális befolyásoló faktort^{2, 75, 76}. Ezek között vannak olyanok is, melyeket egy átlagos tDCS-kutatás keretein belül nincs lehetőség kontrollálni (például az adott személy neurotranszmitter-egyensúlya²). Ez felveti a kérdést, hogy a tDCS egyik, a bevezetőben említett előnye, az egyszerűség és a költséghatékonyabb továbbra is fennáll-e. Kérdés, hogy megéri-e tDCS-kutatást végezni úgy, hogy az eredményeket befolyásoló összes faktort valószínűleg nem áll módunkban kontrollálni – különösképpen, hogy jelenleg még nincs is mind feltárva. Erre a kérdésre a ma létező kutatási eredmények alapján nem tudunk egyértelmű választ adni. A tDCS-, illetve általánoságban a transcranialis elektromos stimuláció (tES-) módszerek olyan egyedi lehetőséget ígérnek, ami potenciálisan nagyban gazdagíthatja az ideg- és kognitív tudományokat, és amikhez más úton nehezen juthatunk – nevezetesen, az agyterület, illetve fiziológiai folyamatok és funkciók ok-okozati összefüggéseinek vizsgálatát teszi lehetővé egészséges személyeken⁴. Emiatt különösképp fontos a tES-kutatások megfelelő minősége, replikálhatósága.

3. táblázat. A tDCS-kutatásokban előforduló módszertani problémák és megoldási javaslatok

Probléma	Megoldási lehetőség
Alacsony elemszámú kutatások ^{7, 41, 61, 62, 77}	(A priori) erőelemzés, bayesiánus statisztika használata
Komplex feladatok – akár ugyanannak a konstrukciónak két aspektusára másképp hat a stimuláció ⁴²	A lehető legkevesebb kognitív mechanizmust bevonó feladat használata, a feladatban mechanizmus szinten vizsgálni a folyamatokat ⁸²
Az agyba jutó áram elégtelensége ²⁵	A szükséges tDCS-intenzitás kiszámolása ⁸¹
Nem lineáris tDCS-hatás ^{54, 83}	A stimuláció alatti változások követése például EEG-vel Szükség esetén nem lineáris statisztikai módszerek használata

A replikálhatóság egyik akadályja, hogy sok esetben a tES-kutatások viszonylag kevés résztvevővel dolgoznak^{7, 41, 61, 62, 77}, az átlagos statisztikai erő tDCS-kutatásokban (2016-os adatok alapján) 50% alatti⁷⁸. Az így kapott eredmények a kisebb hatások kimutatására nem alkalmasak, illetve jobban torzítja őket a zaj. Különösen fontos ez a tDCS-kutatások kontextusában, ahol, ahogy láthattuk, az eredményeket számtalan faktor befolyásolhatja. Ennek kiküszöbölésére a kutatás megkezdése előtt ajánlatos (a priori) erőelemzést végezni. Ez könnyen végrehajtható (például a G*Power programmal⁷⁹), amennyiben a várható hatásméretet meg tudjuk becsülni. A megfelelő statisztikai erőt azonban enélkül is elérhetjük, amennyiben bayesiánus statisztikát használunk⁸⁰. Ez lehetővé teszi a szükséges adatmennyiség folyamatos monitorozását. A bayesiánus módszer másik nagy előnye, hogy képes a nullhipotézist támogató bizonyíték megbecsülésére is⁸⁰. Így a frekventista módszerrel ellentétben, a hatás hiányáról is vonhatunk le általa következtetést. A tDCS-kutatásokban, ahol gyakoriak a nem szignifikáns eredmények, ez kiemelkedő jelentőségű.

A replikálhatóság másik fontos nehézsége, hogy, ahogy láthattuk, a tDCS nem mindenre egyformán hat. Cikkünkben felsoroltunk néhány tényezőt, melyek a tDCS-re adott reakciót befolyásolhatják. Ezekre adatfelvételnél és/vagy -elemzésnél ajánlatos odafigyelni. Ez csökkentheti a zajt, ezáltal megismételhetőbbé válnak a kutatások. Az interindividuuális különbségek figyelembevétele mellett egy másik lehetséges út a tDCS-dózis személyre szabása. *Caulfield* és munkatársai⁸¹ egy friss kutatásban elektromos mező modellezéssel határozzák meg, mekkora tDCS-intenzitás szükséges 1 V/m feszültség eléréséhez az adott személy agykérgén. Ez a módszer az MRI használata miatt a költségeket megnöveli⁸¹, ugyanakkor ígéretes irány lehet a tDCS-hatékonyság növelésében. A tDCS-kutatásokban előforduló módszertani problémák és megoldási javaslatok áttekintése érdekében lásd a **3. táblázatot**.

Vöröslakos és munkatársai azt is felvetették, hogy a tES-módszerekkel kapott eredmények legalább részben placebohatásnak köszönhetőek³⁴. A

legtöbb kutatás (akár egészséges, akár klinikai mintán) az úgynevezett sham stimulációt használja a kontrollcsoportban^{21, 84, 85}. Ennek lényege, hogy a résztvevők csupán nagyon rövid ideig (általában 20-30 másodpercig) tartó stimulációt kapnak. Általában a valódi stimuláció érzékelhető mellékhatásai (bizsergő érzés, viszketés stb.) is megszűnnek ennyi idő alatt, így a sham csoport tagjairól feltételezhetjük, hogy ugyanazokat az érzeteket élik át, mint akik valódi stimulációt kapnak^{21, 86}, azonban ilyen hosszúságú stimulációnak nincs kimutatható hatása az agyműködésre^{49, 84}, így a sham stimuláció alkalmasságának tűnik a tDCS-kutatások kettős vak kontrollálására⁸⁷. Az alap feltételezés tehát az, hogy a résztvevők nem képesek megkülönböztetni a shamot a valódi stimulációtól. Ez sok esetben statisztikailag így is van, számtalan kutatás számol be arról, hogy a sham csoport átlagosan inkább bizonytalan abban, hogy kapott-e valódi stimulációt⁸⁸⁻⁹¹. Újabb tanulmányok azonban arra mutatnak rá, hogy a sham kontroll sem tökéletes, mert sok esetben a vizsgálati személy meg tudja különböztetni egymástól a valódi és a sham stimulációt⁹². Fiatalabb résztvevőkre ez még inkább igaz, mint idősebbekre⁹³, ami különösen releváns a gyakran fiatal (20-22 éves) felnőttek mintáját alkalmazó alapkutatások számára. Így látható, hogy bár statisztikailag a résztvevők vaksága teljesülni látszik, amennyiben a minta egy része mégis képes a kétféle stimuláció megkülönböztetésére, a placebohatás valóban torzíthatja az eredményeket. Olyan kutatásról nem tudunk, ami korrelációt vizsgálna a kapott eredmények és személyek stimulációra való vaksága közt – egy ilyen kutatás fontos információval szolgálhatna a placebohatás mértékéről. Csökkenthető ez a hatás, ha 2 mA vagy afeletti intenzitás használata esetén személyek közötti kutatási elrendezést használunk (személyen belüli helyett). Habár a résztvevők ez esetben is esélyszint felett tippelhetik meg, hogy melyik csoportba tartoznak, ez a bizonyosság második alkalommal még nagyobb⁹⁴.

A kognitív kutatások számára különösen releváns kérdés, hogy az adott konstruktm mérésére használt feladat pontosan mit mér és milyen neurokognitív mechanizmusokat vesz igénybe. Akár ugyanazon konstruktm két típusa vagy almechanizmusa is eltérően reagálhat a stimulációra⁴². Még kifejezettebb lehet a feladattípus hatása, ha az adott feladat egymással versengő neurokognitív folyamatokat von be^{22, 95, 96}. A jövőbeli tDCS-t használó kognitív kutatások számára javasolható, hogy minél kevesebb almechanizmusból álló feladatot használjanak. A legoptimálisabb egy olyan feladat lenne, ami csupán egyféle folyamatot mér, melynek az agyi háttéréről korrelációs kutatások már születtek.

Így a tDCS-szel az ok-okozati viszonyok feltárása továbbra is lehetséges, de nem okoz zajt a kapott eredményekben a többféle mechanizmusra ható stimuláció. Tökéletesen „tisztá”, egyetlen mechanizmust mérő feladatot azonban a kognitív pszichológia területén nem tudunk használni – azonban ajánlatos erre törekedni⁸².

A kognitív tDCS-kutatások számára különösen fontos, hogy az értelmezés limitációit figyelembe vegyék. Fontos mindig a vizsgált tényezők szintjén értelmezni a kapott eredményeket. Például, amennyiben a mért változónk a MEP, helyénvaló lehet a kapott eredményeket az agyi excitabilitás változásával magyarázni. Azonban ha például a motoros tanulás volt a kimeneti változónk, az excitabilitásbeli változások az eredményeinket csupán részben fogják magyarázni, hiszen a motoros tanulás varianciájának az excitabilitás csupán egy részét magyarázza³⁹. Így lineáris kapcsolatot az idegsejtek szintjén zajló funkciók és a viselkedéses eredmények között aligha várhatunk.

Általánosságban véve is, a tDCS-től lineáris eredményeket várni nem reális, tekintve, hogy maga az agy sem lineáris elveken működik, a tDCS pedig az adott rendszer állapotától függően befolyásolja a kimeneti változót. Például, a megfigyelhető stimulációs hatás fordított U alakú összefüggést mutat a glutamátszinttel. Szintén fordított U alakú görbét ad a tDCS hatékonyságváltozása, ha növeljük a stimuláció időtartamát. Például, 30 másodperc anodális stimulációnak nincs hatása az agyműködésre⁹⁷, azonban egy 13 perces stimulációs alkalom várhatóan növeli az excitabilitást. Ha viszont tovább növeljük a stimuláció időtartamát 26 percre, akkor már csökkent excitabilitást fogunk tapasztalni^{51, 98, 99}. Hasonlóképpen, a stimuláció intenzitásának növelése is nem lineáris változást okoz⁸³. Lehetséges, hogy a kezdeti teljesítményt vizsgáló kutatásokban tapasztalható ellentmondások is feloldhatók lennének, ha nem lineáris összefüggést várnánk a teljesítmény és a tDCS-hatás között. Például Hsu és munkatársai⁵⁶ és Jones és Berryhill⁴⁴ kutatásában (melyek ellentétes eredményre jutottak azzal kapcsolatban, hogy az alacsony vagy a magas teljesítményű személyekre hat-e a tDCS) az „alacsony” és a „magas” teljesítmény szétválasztása lényegesen más határértékeknél történt. A Jones és munkatársai⁴⁵ által „alacsony” teljesítményűnek nevezett csoport átlagos számterjedelme (10,8) nagyon hasonló volt a Hsu és munkatársai⁵⁶ által meghatározott „magas” teljesítményű csoportéhoz (10,11). Az ellentmondás feloldható lehetne egy, a teljesítményen nagyobb szórást mutató feladaton vagy mintán, nemlinearitást várva a tDCS-hatás és a kezdeti teljesítmény között.

Összességében elmondható, hogy a tDCS-hatás nagyban függ a stimulált terület aktuális aktivitásától^{99, 100}. Így általánosságban az tanácsolható a tDCS-szel kapott eredmények minél kisebb zajossága érdekében, hogy mindig az adott feladathoz relevánsan felmerülő faktorokra kontrolláljunk (például érzelemszabályozás esetén az ezzel összefüggő személyiségvonásokra¹⁰¹ stb.).

Összefoglalás, következtetések

Arra a kérdésre, hogy a tDCS hatékony és megbízható módszer-e a kognitív és idegtudományi kutatások számára, a jelen tudásunk alapján nem tudunk egyértelmű választ adni. Az biztosnak látszik, hogy a tDCS-hatás összetettebb, mint ahogy a kezdeti kutatások gondolták³, s erősen valószínű, hogy elkülöníthetők tDCS-érzékeny és tDCS-re nem/kevésbé érzékeny személyek^{15, 41}, az elkülönítésre azonban jelenleg nem áll rendelkezésre módszer.

A jövő kutatásainak kihívása lesz felfedezni, hogy lehetséges-e tDCS-érzékenység szerint differenciálni a résztvevők közt, s ha igen, mely faktorok vizsgálatával. Annak ellenére, hogy számtalan kutató

mutatott ki interindividuais különbségeket magyarázó, illetve módszertani tényezőket (a cikkben említett tényezőket a **2.** és a **3. táblázat** foglalja össze), melyek az eredményekre hatással vannak, még mindig nem teljes a kép a tDCS hatását illetően. A tDCS jövőbeli megértéséhez további kutatásokra, replikációkra van szükség. Ezekben a kutatásokban s az eredmények értelmezésében figyelembe kell venni a már feltárt, interindividuais különbségeket befolyásoló faktorokat és az alkalmazott feladat sajátosságait, és lehetőség szerint minél kevesebb neurokognitív mechanizmust igénybe vevő feladatot érdemes alkalmazni. Habár, ahogy fentebb is említettük, érdemes mindig az adott kutatási kontextusban releváns befolyásoló tényezőket figyelembe venni, remélhetőleg sikerül majd olyan alapelveket kidolgozni, melyek hozzájárulnak, hogy mind a kutatásban, mind a klinikumban minél megbízhatóbb legyen a stimulációs hatás.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást a Nemzeti Agykutatás Program (projekt 2017-1.2.1-NKP-2017-00002), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH-OTKA K 128016 [ND], NKFIH-OTKA PD 124148 [JK]) és a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj (JK) támogatta.

IRODALOM

1. Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016;9(5):641-61. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
2. Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci* 2014;8:25. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00025>
3. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527(3):633-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
4. Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, Vidor LP, Nitsche MA. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES) – An introduction. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;85:81-92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
5. Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, et al. Prefrontal cortex in long-term memory: An “interference” approach using magnetic stimulation. *Nat Neurosci* 2001;4(9):948-52. <https://doi.org/10.1038/nn0901-948>
6. Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia* 2015;66:213-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021>
7. Horvath JC, Carter O, Forte JD. No significant effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) found on simple motor reaction time comparing 15 different stimulation protocols. *Neuropsychologia* 2016;91:544-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.017>
8. Horvath JC, Vogrin SJ, Carter O, Cook MJ, Forte JD. Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp Brain Res* 2016;234(9):2629-42. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4667-8>
9. Horvath JC, Forte JD, Carter O. Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2015;8(3):535-50. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
10. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nat*. 2000;406(6792):147. <https://doi.org/10.1038/35018000>
11. Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, et al. Reliability of long-interval cortical inhibition in healthy human subjects: A TMS-EEG Study. *J Neurophysiol* 2010;104(3):1339-46. <https://doi.org/10.1152/jn.00279.2010>
12. Brasil-Neto JP. Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Front Psychiatry* 2012;3:80. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00080>
13. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997;498(3):817-23. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021905>

14. Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21(5): 602-17. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
15. López-Alonso V, Cheeran B, Río-Rodríguez D, Fernández-del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul* 2014; 7(3):372-80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>
16. Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Strüber D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci* 2013;7:279. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>
17. Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity—a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci* 2013;7:687. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00687>
18. Filmer HL, Mattingley JB, Dux PE. Modulating brain activity and behaviour with tDCS: Rumours of its death have been greatly exaggerated. *Cortex* 2020;123:141-51. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.10.006>
19. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neurosci* 2011;17(1):37-53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
20. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003;15(4):619-626. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
21. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1(3):206-23. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
22. Janacek K, Ambrus GG, Paulus W, Antal A, Nemeth D. Right hemisphere advantage in statistical learning: evidence from a probabilistic sequence learning task. *Brain Stimul* 2015;8(2):277-82. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.008>
23. Talimkhani A, Abdollahi I, Mohseni-Bandpei MA, Ehsani F, Khalili S, Jaberzadeh S. Differential effects of unihemispheric concurrent dual-site and conventional primary motor cortex transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A randomized sham-controlled study. *Basic Clin Neurosci J* 2018;10(1):59-72. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.350>
24. Bikson M, Inoue M, Akiyama H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004;557(1):175-90. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
25. Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun* 2018;9(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
26. Stagg CJ, Bachtiar V, Johansen-Berg H. The Role of GABA in human motor learning. *Curr Biol* 2011;21(6): 480-4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.069>
27. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407):31-9. <https://doi.org/10.1038/361031a0>
28. Kim S, Stephenson MC, Morris PG, Jackson SR. tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: A 7T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage* 2014;99: 237-43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.070>
29. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995;684(2):206-8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00434-R](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00434-R)
30. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553(1):293-301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
31. Monai H, Ohkura M, Tanaka M, et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nat Commun* 2016;7(1):11100. <https://doi.org/10.1038/ncomms11100>
32. Papouin T, Dunphy J, Tolman M, Foley JC, Haydon PG. Astrocytic control of synaptic function. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2017;372(1715):20160154. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0154>
33. Sherwood MW, Arizona M, Hisatsune C, et al. Astrocytic IP 3 Rs: Contribution to Ca²⁺ signalling and hippocampal LTP. *Glia* 2017;65(3):502-13. <https://doi.org/10.1002/glia.23107>
34. Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, et al. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun* 2018;9(1):483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>
35. Ruohonen J, Karhu J. TDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol* 2012;123(10):2006-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.082>
36. Gellner AK, Reis J, Fritsch B. Glia: A neglected player in non-invasive direct current brain stimulation. *Front Cell Neurosci* 2016;10(AUG):188. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00188>
37. Boros K, Poreisz C, Münchau A, Paulus W, Nitsche MA. Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci* 2008;27(5):1292-300. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06090.x>
38. Li LM, Violante IR, Leech R, et al. Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2019;40(3): 904-15. <https://doi.org/10.1002/hbm.24420>
39. Fertonani A, Miniussi C. Transcranial electrical stimulation. *Neurosci* 2017;23(2):109-23. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
40. Rufforf M, Kristensen S, Schad LR, Almeida J. Transcranial direct current stimulation alters functional network structure in humans: A graph theoretical analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 2019;38(12):2829-37. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2915206>
41. Hsu T-Y, Juan C-H, Tseng P. Individual differences and state-dependent responses in transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci* 2016;10:643. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00643>
42. Ruf SP, Fallgatter AJ, Plewnia C. Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Sci Rep* 2017;7(1):876. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01055-1>
43. Tseng P, Hsu T-Y, Chang C-F, et al. Unleashing potential: Transcranial direct current stimulation over the right posterior parietal cortex improves change detection in low-performing individuals. *J Neurosci* 2012;32(31):10554-61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0362-12.2012>
44. Jones KT, Berryhill ME. Parietal contributions to visual working memory depend on task difficulty. *Front Psychiatry* 2012;3. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00081>
45. Jones KT, Gözenman F, Berryhill ME. The strategy and motivational influences on the beneficial effect of neurostimulation: A tDCS and fNIRS study. *Neuroimage* 2015; 105:238-47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.11.012>

46. Greeley B, Seidler RD. Differential effects of left and right prefrontal cortex anodal transcranial direct current stimulation during probabilistic sequence learning. *J Neurophysiol* 2019;121(5):1906-16. <https://doi.org/10.1152/jn.00795.2018>
47. Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, Phillips ML. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Mol Psychiatry* 2020;25(2):397-407. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0499-9>
48. Krause MR, Vieira PG, Csorba BA, Pilly PK, Pack CC. Transcranial alternating current stimulation entrains single-neuron activity in the primate brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(12):5747-55. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815958116>
49. Peña-Gómez C, Sala-Lonch R, Junqué C, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul* 2012;5(3):252-63. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.006>
50. Horvath JC, Forte JD, Carter O. Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimul* 2015;8(3):535-50. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
51. Antal A, Keiser D, Priori A, Padberg F, Nitsche MA. Conceptual and procedural shortcomings of the systematic review "evidence that Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Brain Stimul* 2015; 8(4):846-9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.05.010>
52. Strube W, Bunse T, Malchow B, Hasan A. Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. *Neural Plast* 2015;2015:1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/530423> <https://doi.org/10.1155/2015/903265>
53. Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 2014;7(3):468-75. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
54. Benwell CSY, Learmonth G, Miniussi C, Harvey M, Thut G. Non-linear effects of transcranial direct current stimulation as a function of individual baseline performance: Evidence from biparietal tDCS influence on lateralized attention bias. *Cortex* 2015;69:152-65. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.007>
55. Shahbabaie A, Golesorkhi M, Zamanian B, et al. State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(10):1591-8. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000686>
56. Hsu T-Y, Juan C-H, Tseng P. Individual Differences and state-dependent responses in transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci* 2016;10:643. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00643>
57. Kuo M-F, Paulus W, Nitsche MA. Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport* 2006;17(16):1703-7. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000239955.68319.c2>
58. Chaieb L, Antal A, Paulus W. Gender-specific modulation of short-term neuroplasticity in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation. *Vis Neurosci* 2008;25(1):77-81. <https://doi.org/10.1017/S0952523808080097>
59. Lee S, Chung SW, Rogasch NC, et al. The influence of endogenous estrogen on transcranial direct current stimulation: A preliminary study. *Eur J Neurosci* 2018;48(4):2001-12. <https://doi.org/10.1111/ejn.14085>
60. Horvath JC, Vogrin SJ, Carter O, Cook MJ, Forte JD. Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp Brain Res* 2016;234(9):2629-42. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4667-8>
61. de Tommaso M, Invitto S, Ricci K, et al. Effects of anodal tDCS stimulation of left parietal cortex on visual spatial attention tasks in men and women across menstrual cycle. *Neurosci Lett* 2014;574:21-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.014>
62. Brunelin J, Hasan A, Haesebaert F, Nitsche MA, Poulet E. Nicotine smoking prevents the effects of frontotemporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in hallucinating patients with schizophrenia. *Brain Stimul* 2015;8(6):1225-7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.002>
63. Thirugnanasambandam N, Grundey J, Adam K, et al. Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(4):879-86. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.227>
64. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, et al. Smoking restores impaired LTD-Like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(4):822-30. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.275>
65. Grundey J, Thirugnanasambandam N, Kaminsky K, et al. Rapid effect of nicotine intake on neuroplasticity in non-smoking humans. *Front Pharmacol* 2012;3:186. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00186>
66. Learmonth G, Thut G, Benwell CSY. The implications of state-dependent tDCS effects in aging: Behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia* 2015;74:108-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.037>
67. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann Neurol* 2002;51(5):599-603. <https://doi.org/10.1002/ana.10180>
68. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol Sci* 2011;32(S1):31-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0532-5>
69. McIntosh JEA, Matthews CD, Crocker JM, Broom TJ, Cox LW. Predicting the luteinizing hormone surge: Relationship between the duration of the follicular and luteal phases and the length of the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 1980;34(2):125-30. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)44894-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)44894-6)
70. Turi Z, Mittner M, Opitz A, Popkes M, Paulus W, Antal A. Transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex increases randomness of choice in instrumental learning. *Cortex* 2015;63:145-54. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.08.026>
71. Lang N, Hasan A, Sueske E, Paulus W, Nitsche MA. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(10):2517-23. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301645>
72. Kuo M-F, Grosch J, Fregni F, Paulus W, Nitsche MA. Focusing Effect of Acetylcholine on Neuroplasticity in the Human Motor Cortex. *J Neurosci* 2007;27(52):14442-7. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4104-07.2007>
73. Korchounov A, Ilic TV, Schwinge T, Ziemann U. Modification of motor cortical excitability by an acetylcholinesterase inhibitor. *Exp Brain Res* 2005;164(3):399-405. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2326-6>

74. Grundey J, Freznosa S, Klinker F, Lang N, Paulus W, Nitsche MA. Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229(4):653-64. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3125-6>
75. Knotkova H, Nitsche MA, Bikson M, Woods AJ. Practical guide to transcranial direct current stimulation: principles, procedures and applications. New York, NY: Springer; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-95948-1>
76. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol* 2010;588(13):2291-304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190314>
77. Quartarone A, Morgante F, Bagnato S, et al. Long lasting effects of transcranial direct current stimulation on motor imagery. *Neuroreport* 2004;15(8):1287-91. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000127637.22805.7c>
78. Minarik T, Berger B, Althaus L, et al. The importance of sample size for reproducibility of tDCS effects. *Front Hum Neurosci* 2016;10(SEP2016):453. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00453>
79. Erdfelder E, Faul F, Buchner A. GPOWER: A general power analysis program. *Behav Res Methods, Instruments, Comput* 1996;28(1):1-11. <https://doi.org/10.3758/BF03203630>
80. Wagenmakers EJ, Marsman M, Jamil T, et al. Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev* 2018;25(1):35-57. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1343-3>
81. Caulfield KA, Badran BW, DeVries WH, et al. Transcranial electrical stimulation motor threshold combined with reverse-calculated electric field modeling can determine individualized tDCS dosage. *bioRxiv* 2019;29425:798751. <https://doi.org/10.1101/798751>
82. Jacoby LL. A Process dissociation framework: Separating Automatic from intentional uses of memory. *J Mem Lang* 1991;30:513-41. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(91\)90025-F](https://doi.org/10.1016/0749-596X(91)90025-F)
83. Mosayebi-Samani M, Melo L, Agboada D, Nitsche MA, Kuo M-F. Ca²⁺ channel dynamics explain the nonlinear neuroplasticity induction by cathodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex. *Eur Neuropsychopharmacol*. augusztus 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.011>
84. Davis NJ, Gold E, Pascual-Leone A, Bracewell RM. Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications. *Eur J Neurosci* 2013;38(7):n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/ejn.12307>
85. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(4):845-50. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
86. Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of Implicit Motor Learning by Weak Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex in the Human. *J Cogn Neurosci* 2003;15(4):619-26. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
87. Ambrus GG, Zimmer M, Kincses ZT, et al. The enhancement of cortical excitability over the DLPFC before and during training impairs categorization in the prototype distortion task. *Neuropsychologia* 2011;49(7):1974-80. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.026>
88. Cox ML, Deng Z-D, Palmer H, et al. Utilizing transcranial direct current stimulation to enhance laparoscopic technical skills training: A randomized controlled trial. *bioRxiv*. október 2018:455329.
89. Ahmadizadeh MJ, Rezaei M, Fitzgerald PB. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial. *Brain Res Bull* 2019;153:273-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.011>
90. Valiengo LCL, Goulart AC, De Oliveira JF, Benseñor IM, Lotufo PA, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: Results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(2):170-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314075>
91. Flöel A, Rössler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive Brain Stimulation Improves Language Learning. *J Cogn Neurosci* 2008;20(8):1415-22. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20098>
92. Turi Z, Csifcsák G, Boayue NM, et al. Blinding is compromised for transcranial direct current stimulation at 1 mA for 20 min in young healthy adults. *Eur J Neurosci* 2019;50(8):3261-8. <https://doi.org/10.1111/ejn.14403>
93. Wallace D, Cooper NR, Paulmann S, Fitzgerald PB, Russo R. Perceived comfort and blinding efficacy in randomised sham-controlled transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) trials at 2 mA in young and older healthy adults. Tremblay F, szerk. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149703>
94. O'Connell NE, Cossar J, Marston L, et al. Rethinking clinical trials of transcranial Direct Current Stimulation: Participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PLoS One* 2012;7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047514>
95. Iuculano T, Cohen Kadosh R. The Mental Cost of Cognitive Enhancement. *J Neurosci* 2013;33(10):4482-6. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4927-12.2013>
96. Poldrack RA, Clark J, Paré-Blagoev EJ, et al. Interactive memory systems in the human brain. *Nature* 2001;414(6863):546-50. <https://doi.org/10.1038/35107080>
97. Peña-Gómez C, Sala-Lonch R, Junqué C, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul* 2012;5(3):252-63. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.006>
98. Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA. Dosage-dependent non-linear effect of l-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 2010;588(18):3415-24. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190181>
99. Bikson M, Name A, Rahman A. Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Front Hum Neurosci* 2013;7:688. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00688>
100. Bortoletto M, Pellicciari MC, Rodella C, Miniussi C. The interaction with task-induced activity is more important than polarization: A tDCS Study. *Brain Stimul* 2015;8(2):269-76. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.006>
101. Peña-Gómez C, Vidal-Piñeiro D, Clemente IC, Pascual-Leone A, Bartrés-Faz D. Down-regulation of negative emotional processing by transcranial Direct Current Stimulation: Effects of personality characteristics. Aleman A, szerk. *PLoS One* 2011;6(7):e22812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022812>

VALIDATION OF THE HUNGARIAN PHQ-15. A LATENT VARIABLE APPROACH

Adrienne STAUDER¹, Michael WITTHÖFT², Ferenc KÖTELES³

¹Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University, Hungary

²Department of Clinical Psychology, Psychotherapy, and Experimental Psychopathology,
University of Mainz, Germany

³Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, Hungary



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0183> | www.elitmed.hu

A BETEG EGÉSZSÉGI ÁLLAPOT KÉRDŐÍV TESTI TŰNET SKÁLA (PHQ-15) MAGYAR VERZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Stauder A, PhD; Witthöft M, PhD; Köteles F, DSc
Ideggyogy Sz 2021;74(5-6):183-190.

Background and purpose – Somatic symptoms without a clear-cut organic or biomedical background, also called “medically unexplained” or “somatoform” symptoms, are frequent in primary and secondary health care. They are often accompanied by depression and/or anxiety, and cause functional impairment. The Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Scale (PHQ-15) was developed to measure somatic symptom distress based on the frequency and bothersomeness of non-specific somatic symptoms. The study aimed to (1) evaluate the Hungarian version of the PHQ-15 from a psychometric point of view; (2) replicate the bifactor structure and associations with negative affect described in the literature; and (3) provide the Hungarian clinical and scientific community with reference (normal) values split by sex and age groups.

Methods – PHQ-15, depression (BDI-R), and subjective well-being (WHO-5) scores obtained from a large ($n = 5020$) and close to representative community sample (Hungarostudy 2006) were subjected to correlation analysis and linear structural equation modeling.

Results – The PHQ-15 showed good internal consistency (Cronbach’s $\alpha = 0.810$; McDonald’s $\omega = 0.819$) and moderate to strong correlation with the BDI-R ($rs = .49$, $p < 0.001$) and WHO-5 ($rs = -.48$, $p < 0.001$). Fit of the bifactor structure was excellent; in independent analyses, the general factor was strongly associated with depression ($\beta = 0.656 \pm 0.017$, $p < 0.001$) and well-being ($\beta = -0.575 \pm 0.015$, $p < 0.001$), whereas the symptom specific factors were only weakly or not related to these constructs. The PHQ-15 score was higher in females and showed a weak positive association with age. The Hungarian PHQ-15 is a psychometrically sound scale which is positively associated with depression and negatively related to subjective well-being. The bifactor structure indicates the existence and meaningfulness of

Háttér és cél – Az organikus háttérrel nem rendelkező (szomatoform) tünetek gyakoriak az elsődleges és másodlagos betegellátásban. Gyakran társulnak depresszióval és/vagy szorongással, és jelentős funkcionális korlátozottságot okoznak, így mérésük mindenképpen indokolt.

A Beteg Egészégi Állapot Kérdőív Testi Tünet Skálát (Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Scale; PHQ-15) a testi tünet distressz mérésére fejlesztették ki. A vizsgálat célja a PHQ-15 magyar változatának pszichometriai vizsgálata és a negatív affektivitással való kapcsolat replikációja, valamint a normálpopulációra vonatkozó nem és életkor szerinti referenciaértékek közlése. Feltételeztük azt, hogy az adatok jó illeszkedést mutatnak a bifaktoros modellel, valamint azt, hogy a negatív affektivitás indikátorai, ezen belül is elsősorban a közös faktorra súlyoznak.

Módszerek – Kérdőíves keresztmetszeti vizsgálat. A Hungarostudy 2006 résztvevőinek ($n = 5020$) PHQ-15-, depresszió- (BDI-R-) és szubjektív jóllét (WHO-5-) adatait elemeztük.

Eredmények – A PHQ-15 jó belső konzisztenciával (Cronbach’s $\alpha = 0,810$; McDonald’s $\omega = 0,819$) bír és közepes-erős együtt járást mutat a BDI-R ($rs = 0,49$, $p < 0,001$) és a WHO-5 ($rs = -0,48$, $p < 0,001$) pontszámmal. Az adatok bifaktorstruktúrára való illeszkedése kitérő. Az általános faktor erős kapcsolatban áll a depresszióval ($\beta = 0,656 \pm 0,017$, $p < 0,001$) és a szubjektív jólléttel ($\beta = -0,575 \pm 0,015$, $p < 0,001$), míg a tünet-specifikus faktorok csak gyengén vagy egyáltalán nem kapcsolódnak ezekhez a konstrukciókhoz. A PHQ-15-pontszám magasabb a nők és az idősebbek körében.

Következtetés – A PHQ-15 magyar változata jó pszichometriai mutatókkal bír, pozitívan kapcsolódik a depresszióhoz és negatívan a szubjektív jólléthez. A kérdőív jól használható lehet a szomatizációs zavar (DSM-IV) vagy

Correspondent: Dr. Ferenc KÖTELES, Institute of Health Promotion and Sport Sciences, Eötvös Loránd University, Hungary. E-mail: koteles.ferenc@ppk.elte.hu
<https://orcid.org/0000-0001-5460-5759>

Érkezett: 2020. április 14. Elfogadva: 2020. július 9.

a general factor representing the affective-motivational component of somatic symptom distress.

Conclusion – The Hungarian version of the PHQ-15 is a brief and usable tool for the pre-screening of somatization disorder (DSM-IV) or somatic symptom disorder (DSM-5). The reported reference values can be used in the future for both clinical and research purposes.

Keywords: medically unexplained symptoms, somatic symptom distress, depression, well-being

Transient subjective somatic symptoms, such as various pains, gastrointestinal complaints or fatigue, are frequently experienced by healthy people¹. If they persist over a period of time, they might indicate pathological processes. Such non-specific symptoms can be associated with more specific and objective indicators of organic diseases thus explainable from a medical point of view; however, no such background can be found in many cases^{2,3}. The latter category is called medically unexplained symptoms or somatoform symptoms; they are often accompanied by depression and/or anxiety, and predict functional impairment⁴⁻⁶. Medically unexplained symptoms represent a challenge for practitioners in primary care from both diagnostic and treatment points of view. They can indicate a somatic disorder yet to be identified, a high level of negative affectivity, or a psychiatric condition^{1,3,4}. If the latter reaches the clinical threshold, it is diagnosed as somatoform disorder (DSM-IV) or somatic symptom disorder (DSM-5). For pre-screening purposes and to assist the diagnostic procedure, a number of self-report questionnaires were developed in the last decades. One of the most recent and widely used representative of these questionnaires is the Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Scale (PHQ-15)^{4,7}.

The PHQ-15 consists of 15 body related symptoms derived from the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), a questionnaire developed to assess mood, anxiety, somatoform, and alcohol related disorders in primary care settings⁶. Symptoms include 14 of the 15 most prevalent DSM-IV somatization disorder somatic symptoms⁴. The total score of the PHQ-15 ranges between 0 and 30, with proposed cut-off points of 5, 10, and 15, indicating mild, moderate, and severe somatic symptom severity, respectively⁴. It shows acceptable internal consistency (Cronbach's α in the 0.7-0.8 domain), specificity and sensitivity, and temporal stability⁸⁻¹¹.

a testi tünet zavar (DSM-5) előszűrésére. A közölt referenciértékek mind a tudományos kutatásban, mind a klinikai gyakorlatban hasznosíthatók.

Kulcsszavak: orvosilag meg nem magyarázott tünetek, testi tünet distressz, depresszió, jóllét

Concerning the internal structure of the scale, exploratory factor analyses revealed three (cardiopulmonary, gastrointestinal, and general pain/fatigue)⁷ or four (cardiopulmonary, gastrointestinal, pain, and neurological) independent dimensions¹². Using confirmatory factor analysis (CFA), a general second-order factor was found above five lower-order modality specific factors (i.e. cardiopulmonary, gastrointestinal, pain, neurological, and fatigue/depression)¹³. However, from a theoretical point of view a bifactor structure (**Figure 1**, Model 2) is more in line with the twofold nature of somatic symptom perception comprising a strong affective-motivational component (represented by the general factor) as well as modality/organ system specific perceptual processes that are represented by the specific factors (see **Figure 1**, Model 2 for information about associations between individual items and the specific factors)¹⁴. Studies using CFA demonstrated the superiority of the bifactor model over alternative solutions, such as the general factor (**Figure 1**, Model 1), correlated group factor, and hierarchical models^{15,16}. In these studies, the bifactor model consisted of a general factor (representing the affective-motivational aspect of symptom perception) and four symptom-specific factors (cardiopulmonary, gastrointestinal, pain, and fatigue). Constructs related to somatic symptom distress (health anxiety and somatosensory amplification) showed strong associations with the general factor, whereas associations with the specific factors were lower or non-significant¹⁶. The existence of the general factor and its association with anxiety and depression were recently replicated in German, Dutch, and Chinese samples¹⁷.

The Hungarian version of the PHQ-15 was used in a number of studies¹⁸⁻²¹, even the good fit of the bifactor solution was demonstrated recently²². However, its systematic psychometric evaluation has not been carried out to date. The first goal of the present study is filling this gap. We expected a

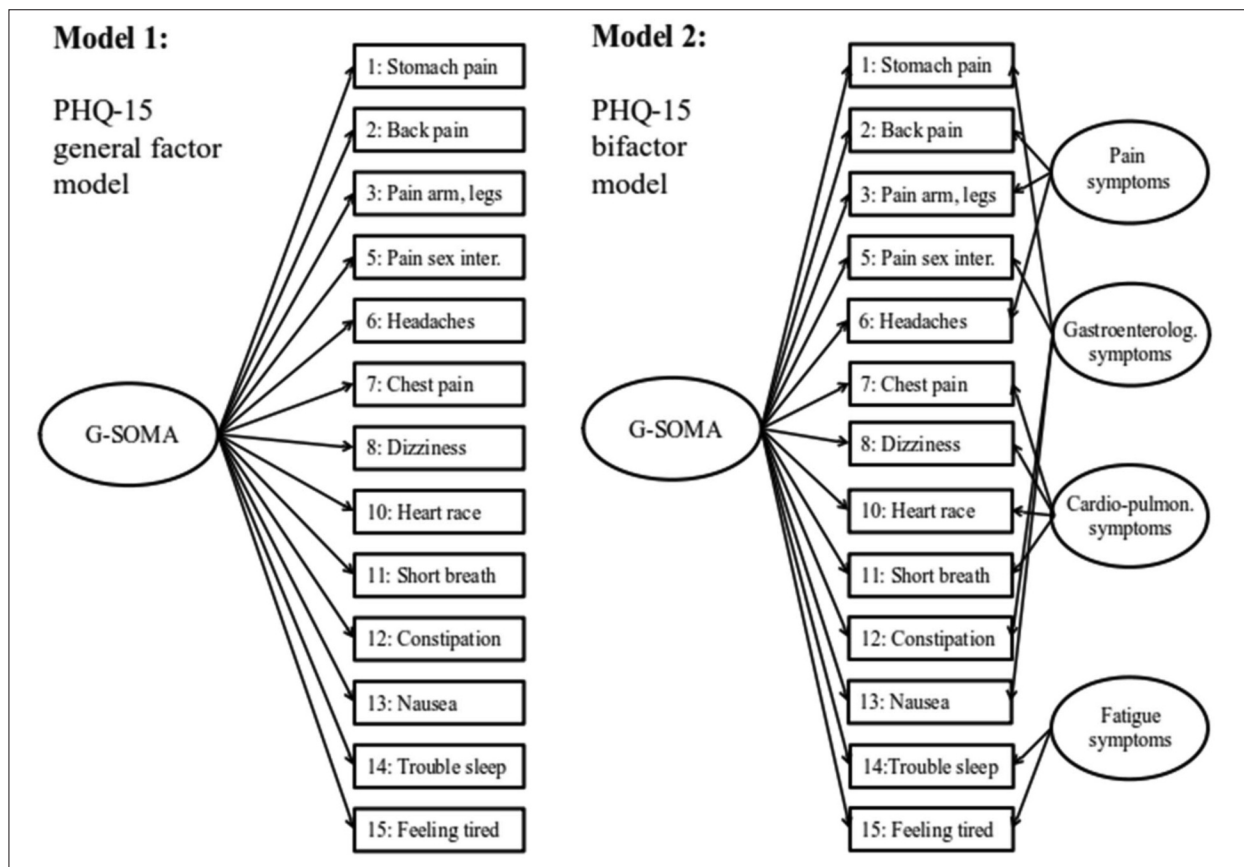


Figure 1. The general factor and the bifactor approach to the latent structure of the PHQ-15

moderate to strong positive association with depression, an indicator of negative affect, and a negative association with subjective well-being. Moreover, we attempted to replicate the bifactor model described by *Withöft* and colleagues and the positive association between the general factor and indicators of negative affectivity^{15, 16}. Finally, we intended to provide the Hungarian scientific and clinical community with normal (average) values of the PHQ-15 score with respect to gender and age groups. As the present study used a huge and near representative community sample, these reference values can be used in the future for both clinical and research purposes.

Method

PARTICIPANTS

The sample consisted of 5020 adults that participated in the Hungarostudy 2006, a close to representative Hungarian national health survey²³. Mean age of participants was 50.72 ± 16.419 yrs; 2951 (58.8%) were female. The study was approved by the Ethical

Committee of the Semmelweis University, Budapest, Hungary (Ref. No. 13/2002).

QUESTIONNAIRES

The Hungarian version of the PHQ-15 (**Table 1**) was developed for the Hungarostudy 2006 by Adrienne Stauder and Zoltán Cserhádi in accordance with international guidelines, i.e., including three independent translations and the backtranslation of the consensus version to English. The scale consists of 15 items, each referring to a somatic symptom or a group of symptoms that are rated on a 3-point scale with respect to the extent they have bothered the participant during the last four weeks (0: “Not bothered at all”; 1: “Bothered a little”; 2: “Bothered a lot”). Item 4 refers to menstruation related complaints thus it should be rated by women only. As this can cause sex differences in the total score, this item is often omitted in scientific research. In the Hungarostudy 2006, items (excluding item 4) were rated on a 4-point scale, as the option “Did not occur” was also given to participants beyond the aforementioned three. This latter option was merged with the “Not bothered at all”

Table 1. The Hungarian version of the PHQ-15. Az elmúlt hónap során mennyire zavarták Önt az alábbi tünetek?

	Egyáltalán nem zavart	Kissé zavart	Nagyon zavart
Gyomorfájás	0	1	2
Derék- vagy hátfájás	0	1	2
Kar-, láb- vagy ízületi fájdalom (térd, csípő stb.)	0	1	2
Nőknél: menstruációs görcsök vagy egyéb problémák a ciklus során	0	1	2
Fejfájás	0	1	2
Mellkasi fájdalom	0	1	2
Szédülés	0	1	2
Ájulásérzés, elgyengülés	0	1	2
Erős vagy szapora szívdobogás	0	1	2
Nehézlégzés, légszomj	0	1	2
Fájdalom vagy problémák a szexuális együttlét során	0	1	2
Székrekedés, híg vagy gyakori széklet	0	1	2
Hányinger, puffadás, bélgázok, emésztési problémák	0	1	2
Fáradtság, energiahiány	0	1	2
Alvással kapcsolatos problémák	0	1	2

option in the present analysis. Item 4 was presented in a separate group of items, using a binary scale.

Proneness to depression was assessed using the short Hungarian version of the Beck Depression Inventory (BDI-R)²⁴. It measures nine indicators of depression with respect to the last two weeks on a 4-point scale. Higher values of the total score refer to higher depressive tendency. Internal consistency of the scale in the present study was excellent (Cronbach's $\alpha = 0.906$).

The Hungarian version of the WHO Five Well-Being Index (WHO-5) scale²⁵ was used to measure subjective well-being. It consists 5 items that are rated on a 4-point scale; high scores indicate high levels of subjective well-being. The WHO-5 showed good internal consistency (0.864) in the study.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive, reliability, and correlation analyses were conducted using the JASP v0.11 software²⁶. As the distribution of the PHQ-15 score is strongly right-skewed, associations between the PHQ-15 score and age, BDI-R, and WHO-5 scores were tested using Spearman correlation coefficients. Overall sex differences and differences between sexes in age were estimated using Mann-Whitney test; effect size (ES) was estimated with point-biserial correlation. Differences with respect to age categories and sex were investigated using a between-subject analysis of variance (ANOVA) with η^2 as the indicator of ES.

Factor structure was tested using linear structural equation modeling conducted with MPlus v7.3 software²⁷. Considering the properties of the PHQ-

15 (i.e. the use of 3-point scale), the robust mean and variance adjusted weighted least squares (WLSMV) approach was applied. Overall, 4 models were tested (item 4 was excluded from the analyses): a general factor model (Model 1), a bifactor model consisting of a general factor and four symptom specific factors^{15, 16} (Model 2), and two complex models investigating the associations between factors of the bifactor model and depression (BDI-R) and well-being (WHO-5) (Model 3 and 4, respectively). In these analyses, values higher than 0.95 for the Comparative Fit Index (CFI) and Tucker-Lewis index (TLI), and lower than 0.06 for the root mean squared error of approximation (RMSEA) were regarded as indicators of good model fit²⁸.

Results

Cronbach's α (.810) and McDonald's ω (.819) coefficients indicated good internal consistency for the total score, which further increased after excluding item 4 (.839 and .836, respectively). All items with the exception of item 11 showed acceptable to good item-total correlations (for descriptive statistics, see **Table 2**). Exclusion of any of the items would lead to only slight improvements of internal consistency thus we decided to keep all 14 items.

The overall total score for the PHQ-15 (excluding item 4) was 4.56 ± 4.694 . The total score for 61.7% of participants was below 5 (i.e. the cut-off point for low somatic symptoms severity), 85.5% below 10 (medium severity), and 95.3% below 15 (high severity). Overall, females were slightly older

Table 2. Descriptive statistics of the PHQ-15 items (excluding item 4)

Item	M±SD	Item-total correlation	McDonald's ω if item dropped	Cronbach's α if item dropped
1	0.264±0.578	0.442	0.831	0.827
2	0.698±0.775	0.520	0.827	0.824
3	0.704±0.806	0.505	0.827	0.825
5	0.473±0.695	0.395	0.833	0.830
6	0.156±0.464	0.469	0.828	0.825
7	0.265±0.574	0.556	0.822	0.820
8	0.110±0.409	0.458	0.829	0.825
9	0.300±0.603	0.570	0.821	0.819
10	0.213±0.548	0.528	0.824	0.821
11	0.028±0.204	0.202	0.843	0.842
12	0.146±0.449	0.363	0.835	0.832
13	0.217±0.519	0.478	0.828	0.824
14	0.578±0.720	0.595	0.821	0.818
15	0.408±0.692	0.514	0.826	0.823

than males in the sample (females: 51.2±516.54 yrs, males: 50.0±16.23 yrs; $W = 2.924e+6$, $p = 0.013$, $ES = -0.041$). The PHQ-15 total score showed a weak positive correlation with participant's age ($r_s = .22$, $p < 0.001$). Overall, females score significantly higher than males (females: 5.28±5.010, males: 3.54±3.991; $W = 2386e+6$, $p < 0.001$, $ES = 0.22$). These tendencies are supported by the ANOVA, revealing a significant sex main effect ($F_{1,4833} = 159.032$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.030$), age main effect ($F_{5,4833} = 48.890$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.047$), but no significant interaction ($F_{5,4833} = 0.498$, $p = 0.778$, $\eta^2 = 0.001$). According to the ES estimates, these effects are practically negligible. Descriptive statistics of the PHQ-15 score split by sex and age are presented in **Table 3**.

The sample was characterized by a low level of depressive symptoms ($M \pm SD$: 4.12±5.260) and a medium level of subjective well-being ($M \pm SD$: 8.74±3.537). The PHQ-15 total score showed a positive association with the BDI-R score ($r_s = .48$, $p < 0.001$) and a negative association with the WHO-5 score ($r_s = -.47$, $p < 0.001$). Exclusion of item 4 did not substantially change these findings ($r_s = .49$, $p < 0.001$ and $r_s = -.48$, $p < 0.001$, respectively).

Concerning the CFA, our first model assuming a one-factor structure already showed an acceptable fit (**Table 4**); moreover, all standardized regression coefficients were above 0.5. Model 2, the bifactor model showed slightly better fit indices; whereas all items loaded significantly and strongly on the general factor, there were close to zero regression coefficients particularly in the cardiovascular factor. In Model 2, the Ω coefficient for the general factor ($\omega = 0.938$) was high; the specific factors also showed acceptable to good internal reliability ($\omega_{\text{gastrointestinal}}: 0.784$; $\omega_{\text{cardiovascular}}: 0.871$; $\omega_{\text{pain}}: 0.809$; $\omega_{\text{fatigue}}: 0.762$). The overall pattern of hierarchical ω -coefficients, however, suggests unidimensionality ($\omega_{\text{general}}: 0.894$; $\omega_{\text{gastrointestinal}}: 0.257$; $\omega_{\text{cardiovascular}}: 0.035$; $\omega_{\text{pain}}: 0.141$; $\omega_{\text{fatigue}}: 0.127$). Model 3 assumed an association between depression and the general symptom factor. The measurement part of the BDI-R was excellent, as all 9 items loaded strongly (> 0.7 , $p < 0.001$) on the latent depression variable. All PHQ-15 items showed moderate to strong associations with the general symptom factor, and loadings on the cardiovascular factor were somewhat improved. Whereas the four specific factors showed very

Table 3. Descriptive statistics of PHQ-15 total scores (excluding item 4) split by sex and age

Age in years	Males		Females	
	N	M±SD	N	M±SD
18-29	257 (44.1%)	1.98±2.771	326 (55.9%)	3.50±3.628
30-39	365 (41.6%)	2.52±3.052	513 (58.4%)	4.07±4.304
40-49	358 (41.1%)	3.03±3.513	514 (58.9%)	5.05±4.829
50-59	464 (44.0%)	4.65 ±4.715	590 (56.0%)	6.49±5.811
60-69	314 (40.3%)	4.10±4.047	465 (59.7%)	5.88±5.001
70-	251 (37.0%)	4.61±4.362	428 (63.0%)	6.02±4.992

Table 4. Characteristics of the four tested linear structural equation models (standardized regression coefficients \pm standard errors and fit indices; item 4 was excluded). Model 1: One-factor model; Model 2: Bifactor model with depression; Model 3: Bifactor model with depression; Model 4: Bifactor model with well-being

Items/fit indices	Model 1 (general factor)	Model 2 (specific factors)	Model 3 (general factor)	Model 3 (specific factors)	Model 4 (general factor)	Model 4 (specific factors)
PHQ15_1	0.614 \pm 0.015	(g) 0.387 \pm 0.034	0.567 \pm 0.017	(g) 0.422 \pm 0.035	0.577 \pm 0.017	(g) 0.384 \pm 0.034
PHQ15_2	0.684 \pm 0.011	(p) 0.546 \pm 0.008	0.625 \pm 0.013	(p) 0.552 \pm 0.007	0.627 \pm 0.013	(p) 0.551 \pm 0.007
PHQ15_3	0.684 \pm 0.012	(p) 0.429 \pm 0.022	0.650 \pm 0.013	(p) 0.413 \pm 0.023	0.646 \pm 0.013	(p) 0.429 \pm 0.022
PHQ15_4	-	-	-	-	-	-
PHQ15_5	0.510 \pm 0.015	(g) 0.148 \pm 0.029	0.485 \pm 0.016	(g) 0.195 \pm 0.030	0.510 \pm 0.016	(g) 0.143 \pm 0.029
PHQ15_6	0.720 \pm 0.015	(p) -0.049 \pm 0.031	0.729 \pm 0.016	(p) -0.026 \pm 0.031	0.743 \pm 0.016	(p) -0.050 \pm 0.031
PHQ15_7	0.759 \pm 0.012	(c) 0.468 \pm 0.011	0.726 \pm 0.014	(c) 0.486 \pm 0.011	0.751 \pm 0.014	(c) 0.467 \pm 0.011
PHQ15_8	0.767 \pm 0.015	(c) 0.352 \pm 0.041	0.742 \pm 0.018	(c) 0.349 \pm 0.039	0.755 \pm 0.018	(c) 0.343 \pm 0.040
PHQ15_9	0.769 \pm 0.011	(c) 0.001 \pm 0.033	0.787 \pm 0.011	(c) 0.179 \pm 0.030	0.778 \pm 0.012	(c) -0.023 \pm 0.033
PHQ15_10	0.774 \pm 0.012	(c) -0.009 \pm 0.036	0.792 \pm 0.013	(c) 0.169 \pm 0.033	0.791 \pm 0.013	(c) -0.035 \pm 0.035
PHQ15_11	0.513 \pm 0.038	(c) -0.079 \pm 0.075	0.531 \pm 0.039	(c) -0.002 \pm 0.080	0.534 \pm 0.040	(c) -0.080 \pm 0.073
PHQ15_12	0.583 \pm 0.019	(g) 0.420 \pm 0.038	0.529 \pm 0.021	(g) 0.405 \pm 0.037	0.526 \pm 0.021	(g) 0.423 \pm 0.038
PHQ15_13	0.676 \pm 0.015	(g) 0.603 \pm 0.045	0.622 \pm 0.017	(g) 0.555 \pm 0.041	0.621 \pm 0.017	(g) 0.604 \pm 0.046
PHQ15_14	0.738 \pm 0.010	(f) 0.473 \pm 0.009	0.743 \pm 0.011	(f) 0.444 \pm 0.010	0.723 \pm 0.011	(f) 0.489 \pm 0.008
PHQ15_15	0.674 \pm 0.013	(f) 0.159 \pm 0.029	0.671 \pm 0.014	(f) -0.100 \pm 0.035	0.685 \pm 0.014	(f) 0.288 \pm 0.029
Chi2; df; p	1475.736; 77; < .001	514.835; 66; < .001	85187.427; 253; < .001	85187.427; 253; < .001	64847.990; 171; < .001	64847.990; 171; < .001
RMSEA (90% CIs)	0.060 (0.057-0.063)	0.037 (0.034-0.040)	0.050 (0.048-0.051)	0.050 (0.048-0.051)	0.062 (0.060-0.064)	0.062 (0.060-0.064)
CFI	0.952	0.985	0.969	0.969	0.960	0.960
TLI	0.943	0.979	0.963	0.963	0.950	0.950

Note: Non-significant ($p > 0.05$) regression coefficients are marked with gray background; g: gastrointestinal; c: cardiovascular; p: pain; f: fatigue

weak associations (-0.170 – 0.014) with the depression factor, the association between the depression factor and the general symptom factor was strong (0.656 \pm 0.017, $p < 0.001$). Overall, fit indices indicated good fit. For Model 4, the overall picture is similar to that for Model 3. All five WHO-5 items loaded above 0.7 on the latent well-being variable. This variable was unrelated or only weakly connected (with factor loadings ranging from -0.206 to -0.069) with the specific factors and strongly associated (-0.575 \pm 0.015, $p < 0.001$) with the general factor. Although loadings on the cardiovascular factor were partly low, the overall fit of the model was good and comparable to the other solutions.

Discussion

The present study investigated the psychometric properties of the Hungarian version of the Patient Health Questionnaire Somatic Symptom Scale (PHQ-15) in a large, near representative community sample (Hungarostudy 2006).

Overall, the Hungarian PHQ-15 appears to be a reliable assessment of somatic symptom distress. Its internal consistency values are in the good domain and the measurement parts of the structural equation models also support this conclusion. Out of Model 1 (one-factor approach) and 2 (bifactor approach), the latter showed slightly better fit with the empirical data. This, in line with previous findings^{15-17, 22}, supports the existence of a general factor that represents the affective-motivational aspect of symptom perception.

The moderate to strong relation to depressive tendency (positive association) and subjective well-being (negative association) in the correlation analysis indicate the good convergent validity of the scale; again, it is in line with both theoretical considerations and previous results^{16, 17, 20}. The fact that these associations were substantially stronger with the general factor than the symptom-specific factors in the linear structural equation modeling analysis

yields further support for the meaningfulness of the general factor. We think that, although the explanatory power of the one-factor and the bifactor solution was comparable, this finding justifies the use of the bifactor approach.

The community sample used in this study was characterized by low levels of somatic symptom distress: almost two-third of participants scored below the threshold of mild somatic symptom severity and only approximately 5% reported high levels of somatic symptom distress. These percentages are considerably lower than those reported by *Kroenke*⁴ for primary care patients (35% and 10%, respectively) and comparable with a general population sample of Hong Kong¹² (48.7% and 3.5%, respectively).

The positive associations with age and sex (i.e. females score higher) are also supported by the literature of symptom perception^{29,30}. Females' higher symptoms reports are explained by partly cultural (e.g. learning of gender-specific roles) and partly biological (e.g. more available somatic information) considerations²⁹. As for age, it is important to keep in mind that items of the PHQ-15 cannot discriminate between symptoms with and without organic background. Thus, the slight elevating tendency can be the consequence of the increasing frequency of various diseases, as well as the declining regulation (deviations from homeostasis, such as fluctuations in blood sugar level and blood pressure are often accompanied by non-specific symptoms).

The most important strength of the present study is that it is based on a large, near representative national sample. Moreover, structural equation

modeling was used to evaluate the psychometric properties of the Hungarian PHQ-15. Also, different, theoretically reasonable models were established and compared.

A limitation of the study is that it relies on a community sample characterized by low level of somatic symptom distress. This might partly explain the minimal difference between the bifactor and the one-factor model in terms of fit; this difference between the two models would have been more marked in a sample of primary care patients. Also, the specific factors of the bifactor model showed very low reliability.

In conclusion, the Hungarian version of the PHQ-15 is a brief and usable tool for the pre-screening of somatization disorder (DSM-IV) or somatic symptom disorder (DSM-5). The reported Hungarian reference values can be used for both clinical and research purposes in the future.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Zoltán Cserhádi, Piroska Balog and Mónika Kovács for their help in the development of the Hungarian version of the scale and the Hungarostudy Health Panel team: Éva Susánszky, András Székely, András Klinger, Andrea Ódor, and the late Mária S. Kopp. The Hungarostudy was supported by the National Research Fund (OTKA) projects TS-40889 (2002) and TS-049785 (2004) and the National Office for Research and Technology grants: NKFP 1/002/2001 and NKFP 1b/020/2004. This research was supported by the Research Fund of the National Research, Development and Innovation Office (KH 130319) (for F. Köteles).

REFERENCES

1. *Pennebaker JW*. The Psychology of Physical Symptoms. New York: Springer; 1982.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4613-8196-9>
2. *Barsky AJ*. Patients who amplify bodily sensations. *Annals of Internal Medicine* 1979;91:63-70.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-1-63>
3. *Barsky AJ, Borus JF*. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910-21.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>
4. *Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW*. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64:258-66.
<https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>
5. *Nimmuan C, Rabe-Hesketh S, Wessely S, Hotopf M*. How many functional somatic syndromes? *J Psychosom Res* 2001;51:549-57.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00224-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00224-0)
6. *Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB*. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;282:1737-44.
<https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
7. *Kroenke K, Spitzer RL, deGruy FV, Swindle R*. A symptom checklist to screen for somatoform disorders in primary care. *Psychosomatics* 1998;39:263-72.
[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(98\)71343-X](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(98)71343-X)
8. *de Vroege L, Hoedeman R, Nuyen J, Sijtsma K, van der Feltz-Cornelis CM*. Validation of the PHQ-15 for somatoform disorder in the occupational health care setting. *J Occup Rehabil* 2012;22:51-8.
<https://doi.org/10.1007/s10926-011-9320-6>
<https://doi.org/10.1007/s10926-012-9383-z>
9. *Köteles F, Simor P*. Modern health worries, somatosensory amplification and subjective symptoms: A longitudinal study. *Int J Behav Med* 2013;20:38-41.
<https://doi.org/10.1007/s12529-011-9217-y>

10. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:345-59. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.03.006>
11. van Ravesteijn H, Wittkamp K, Lucassen P, et al. Detecting somatoform disorders in primary care with the PHQ-15. *Ann Fam Med* 2009;7:232-8. <https://doi.org/10.1370/afm.985>
12. Lee S, Ma YL, Tsang A. Psychometric properties of the Chinese 15-item patient health questionnaire in the general population of Hong Kong. *J Psychosom Res* 2011;71:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.01.016>
13. Mewes R, Christ O, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H. Sind vergleiche im depressions- und somatisierungsausmaß zwischen Migranten und Deutschen möglich? Eine Überprüfung der messinvarianz für den PHQ-9 und PHQ-15. [Are depression and somatisation equivalent for migrants and native Germans? An investigation of measurement invariance for the PHQ-9 and PHQ-15.]. *Diagnostica* 2010;56:230-9. <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000026>
14. Walentynowicz M, Witthöft M, Raes F, Diest IV, Bergh OV den. Sensory and affective components of symptom perception: A psychometric approach. *Journal of Experimental Psychopathology* [online serial]. Epub 2018 Jun 30. Accessed at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5127/jep.059716?icid=int.sj-abstract.similar-articles.2>. Accessed February 19, 2020. <https://doi.org/10.5127/jep.059716>
15. Witthöft M, Hiller W, Loch N, Jasper F. The latent structure of medically unexplained symptoms and its relation to functional somatic syndromes. *Int J Behav Med* 2013;20:172-83. <https://doi.org/10.1007/s12529-012-9237-2>
16. Witthöft M, Fischer S, Jasper F, Rist F, Nater UM. Clarifying the latent structure and correlates of somatic symptom distress: A bifactor model approach. *Psychol Assess* 2016;28:109-15. <https://doi.org/10.1037/pas0000150>
17. Leonhart R, de Vroege L, Zhang L, et al. Comparison of the Factor Structure of the Patient Health Questionnaire for Somatic Symptoms (PHQ-15) in Germany, the Netherlands, and China. A Transcultural Structural Equation Modeling (SEM) Study. *Front Psychiatry* 2018;9:240. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00240>
18. Köteles F, Gémes H, Papp G, et al. A Szomatoszenzoros Amplifikáció Skála (SSAS) magyar változatának validálása. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2009;10:321-35. <https://doi.org/10.1556/Mental.10.2009.4.3>
19. Köteles F, Simor P. Somatic symptoms and holistic thinking as major dimensions behind modern health worries. *Int J Behav Med* 2014;21:869-76. <https://doi.org/10.1007/s12529-013-9363-5>
20. Stauder A, Konkoly Thege B. Az észlelt stressz kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7:203-16. <https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.4>
21. Cserhádi Z, Stauder A. Szubjektív testi tünetek és szomatizáció. In: Kopp M (editor). *Magyar Lelkiállapot* 2008. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2008. p. 592-8.
22. Witthöft M, Bräscher A-K, Jungmann SM, Köteles F. Somatic symptom perception and interoception. *Zeitschrift für Psychologie* 2020;228:100-9. <https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000403>
23. Susánszky É, Székely A, Szabó G, et al. A Hungarostudy Egészség Panel (HEP) felmérés módszertani leírása. [Methodological description of the Hungarian Epidemiological Panel (HEP) Survey.]. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2007;8:259-76. <https://doi.org/10.1556/Mental.8.2007.4.1>
24. Rózsa S, Szádóczy E, Füredi J. A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hungarica* 2001;16:379-97.
25. Susánszky É, Konkoly Thege B, Stauder A, Kopp M. A WHO Jól-lét kérdőív rövidített (WBI-5) magyar változatának validálása a Hungarostudy 2002 országos lakossági egészségfelmérés alapján. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7:247-55. <https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.8>
26. JASP Team. JASP (Version 0.11) [Computer software] [online]. 2019. Accessed at: <https://jasp-stats.org/>.
27. Muthén LK, Muthén BO. *Mplus User's Guide*. Eighth Edition. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén; 2017.
28. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 1999;6:1-55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
29. Gijssbers van Wijk CM, Kolk AM. Sex differences in physical symptoms: the contribution of symptom perception theory. *Soc Sci Med* 1997;45:231-46. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(96\)00340-1](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(96)00340-1)
30. Mewes R, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H. Lower decision threshold for doctor visits as a predictor of health care use in somatoform disorders and in the general population. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:349-55. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2008.04.007>

A NEW METHOD TO DETERMINE THE OPTIMAL ORIENTATION OF SLIM MODIOLAR COCHLEAR IMPLANT ELECTRODE ARRAY INSERTION

HORVÁTH Bence^{1,2}, PERÉNYI Ádám², MOLNÁR Fiona Anna³, CSANÁDY Miklós², KISS József Géza², ROVÓ László²

¹University of Szeged, Doctoral School of Clinical Medicine, Szeged

²University of Szeged, Department of Oto-Rhino-Laryngology and Head-Neck Surgery, Szeged

³University of Szeged, Faculty of Medicine, Szeged



English

<https://doi.org/10.18071/isz.74.0191>

www.elitmed.hu

ÚJ MÓDSZER A VÉKONY PERIMODIOLÁRIS COCHLEARIS IMPLANTÁTUMELEKTÓDA IDEÁLIS BEVEZETÉSI IRÁNYÁNAK MEGHATÁROZÁSÁRA

Horváth B, Perényi Á, MD; Molnár FA, Csanády M, MD; Kiss J, MD, PhD; G, MD, PhD; Rovó L, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(5-6):191-195.

Background and purpose – Our goal was to determine the optimal orientation of insertion of the Slim Modiolar electrode and develop an easy-to-use method to aid implantation surgery. In some instances, the electrode arrays cannot be inserted in their full length. This can lead to buckling, interscalar dislocation or tip fold-over. In our opinion, one of the possible reasons of tip fold-over is unfavourable orientation of the electrode array. Our goal was to determine the optimal orientation of the Slim Modiolar electrode array relative to clear surgical landmarks and present our method in one specified case.

Methods – For the measurement, we used the preoperative CT scan of one of our cochlear implant patients. These images were processed by an open source and free image visualization software: 3D Slicer. In the first step we marked the tip of the incus short process and then created the cochlear view. On this view we drew two straight lines: the first line represented the insertion guide of the cochlear implant and the second line was the orientation marker (winglet). We determined the angle enclosed by winglet and the line between the tip of the incus short process and the cross-section of previously created two lines. For the calculation we used a self-made python code.

Results – The result of our algorithm for the angle was 46.6055°. To validate this result, we segmented, from the CT scan, the auditory ossicles and the membranaceous labyrinth. From this segmentation we generated a 3D reconstruction. On the 3D view, we can see the position of

Háttér és cél – Célunk az volt, hogy meghatározzuk a vékony perimodiolaris elektróda bevezetésének optimális irányát a műtéti orientációt segítő anatómiai struktúrákhoz képest, és könnyen használható módszert dolgozzunk ki az implantátum műtétének segítésére. Bizonyos esetekben az elektródasor a cochleán belül visszafordul. Véleményünk szerint ennek a problémának az egyik lehetséges oka az elektródasor kedvezőtlen bevezetési iránya. Módszerünket egy kiválasztott speciális esetben mutatjuk be.

Módszerek – A méréshez az egyik cochlearis implantátummal ellátott betegünk preoperatív CT-felvételét használtuk. A felvételt egy nyílt forráskódú és ingyenesen használható képmegjelenítő szoftverrel, a 3D Slicerrel dolgoztuk fel. A mérési módszer kezdeti lépése az üllő rövid nyúlványa csúcsának a kijelölése. Ezután létre kell hozni a cochlearis nézetet, és ezen a nézeten két egyenes vonalat berajzolni: az első vonal az elektródasor vezetőjét, a második vonal az orientációs jelzőt jelenti. A meghatározni kívánt szög az orientációs jelző és az üllő rövid nyúlványát a korábban felvitt egyenesek metszéspontjával összekötő egyenes által bezárt szög. A számításhoz egy saját python kódot használtunk.

Eredmények – Az algoritmusunk eredménye 46,605° volt. Ennek validálásához a hallócsontokat és a hátyás labirintust kiszegmentáltuk a CT-felvételből, majd ebből készítettünk egy 3D-s modellt, amelyben láthatjuk az előző vonalak helyzetét az anatómiai struktúrákhoz képest. Ezután elforgattuk a 3D-s modellt a vonalakkal

Correspondent: HORVÁTH Bence, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Fül-orr-gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika; 6723 Szeged, Gyöngyvirág u. 20/B, 8.em./24.

Telefon: +36302962766, e-mail: h256426@stud.u-szeged.hu

<https://www.orcid.org/0000-0002-8367-4259>

Érkezett: 2021. február 1. Elfogadva: 2021. április 29.

the previous lines relative to the anatomical structures. After this we rotated the 3D model together with the lines so that the insertion guide forms a dot. In this view, the angle was measured with ImageJ and the result was 46.599°.

Conclusion – We found that our method is easy, fast, and time-efficient. The surgery can be planned individually for each patient, based on their routine preoperative CT scan of the temporal bone, and the implantation procedure can be made safer. In the future we plan to use this method for all cochlear implantation surgeries, where the Slim Modiolar electrode is used.

Keywords: cochlear implantation, surgery planning, image processing, tip-fold over, Slim Modiolar

Cochlear implantation is an effective hearing rehabilitation technique for patients with severe-to-profound sensorineural hearing loss¹. The spiral ganglion cells are directly stimulated by electrical signals that are transmitted via an electrode array that is surgically inserted into the cochlea. This can lead to buckling, interscalar dislocation or tip-fold over²⁻⁵. Another possible hazard is short circuiting and implant loss.

The highest proportion of the cochlear implants (CI) that were implanted at the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Szeged were Cochlear™ Nucleus® CI532 and CI632 since 2015. Both devices are mounted with one of the thinnest perimodiolar electrode arrays (Slim Modiolar)⁶. Perimodiolar means that the electrode array is pre-curved and this property predisposes its close-to-modiolus or modiolus hugging position. The reason our team has preferred this specific electrode array is: its potential to be superior to the thicker Contour Advance and straight electrode with regards to proximity to the modiolus; lower energy consumption for stimulation and less trauma to the cochlea⁷⁻¹⁰. On the other hand, although easy after proper training, the insertion procedure can be challenging¹¹. An adverse event, tip fold-over of the Slim Modiolar electrode, has been reported with higher incidence than with other electrodes.

In our opinion, one of the possible reasons of tip fold-over is unfavourable orientation of the electrode array. Thus, proper orientation of the electrode during insertion can be considered a possible method of prevention of tip fold-over. Our goal was to determine the optimal orientation of the Slim Modiolar array relative to clear surgical landmarks and present our method in one selected case.

együtt, hogy az elektródador vezetője pontként ábrázolódjon. A szöveget ImageJ-jel megmérve az eredmény 46,599° lett.

Következtetés – Megállapítottuk, hogy módszerünk egyszerű, gyors és időhatékony. A műtétet minden beteg számára egyedileg lehet megtervezni a műtét előtt készített CT-felvétel alapján, és segítségével biztonságosabbá tehető a vékony perimodioláris elektróda implantációja. A jövőben tervezzük, hogy minden vékony perimodioláris elektróddal folytatott műtét előtt elvégezzük a méréseket, ezáltal növelve az implantáció sikerességét.

Kulcsszavak: cochlearis implantáció, műtéti tervezés, képfeldolgozás, tip-fold over, Slim Modiolar

Methods

For the measurement, we used the preoperative CT scan (slice thickness 0.6 mm, no gap, bone kernel) of one of our cochlear implant patients. Selection criteria were good quality high-resolution CT scan of the temporal bones, without a reported anatomical malformation and uncomplicated cochlear implantation with a perimodiolar (Cochlear™ Slim Modiolar) electrode array. The good quality of the CT scan and the normal anatomy of the selected 70-year-old male subject was confirmed by a radiologist who obtained subspecialisation in head and neck imaging. These images were processed by an open source and free image visualization software: 3D Slicer (version: 4.10.1, operating system Win10)¹²⁻¹⁴, that is available on all platforms (Win, Mac, Linux). This software is able to read many image file formats, including DICOM. After having imported the DICOM files, we converted the image series into single “.nrrd” files, the proprietary file format of 3D Slicer. By doing this conversion process, 3D Slicer anonymizes the images, after which the images do not contain any personal information on the patient.

In our case study we present our semi-automatic algorithm to perform the measurements related to visible surgical landmarks.

In the first step, the user created the cochlear view (Plane A)¹⁵. The basal turn of the cochlea is best seen in one special plane, i.e. the cochlear view. This plane can be easily created by rotating the coronal plane. The plane of the cochlear view is practically the plane of the proper electrode insertion.

Subsequently, the user created two straight lines: the first line represented the insertion guide of the

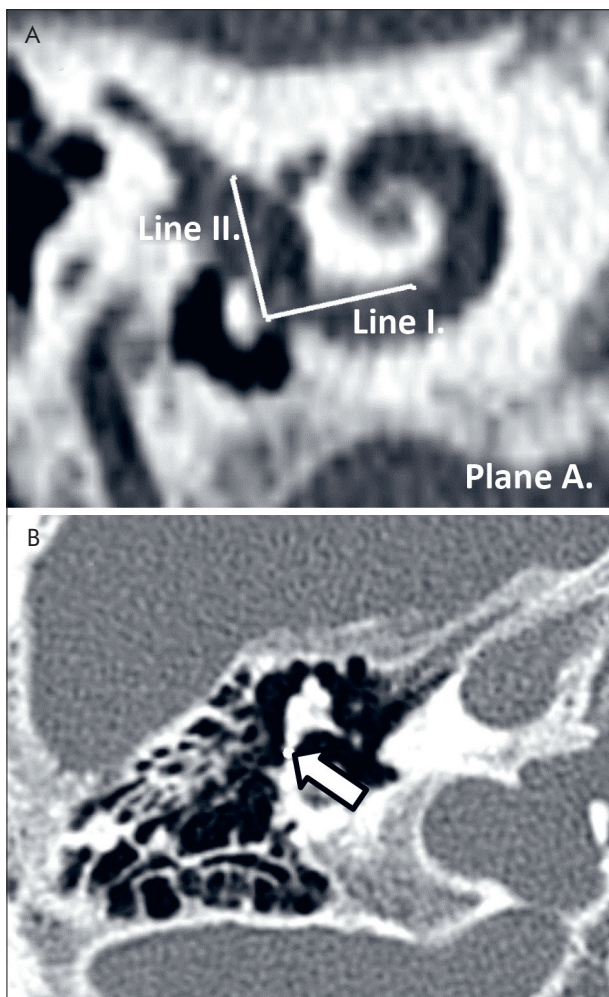


Figure 1. A. The cochlear view of the right cochlea (Plane A), and the lines defined as Line I. (insertion guide) and Line II. (orientation marker, called winglet), **B.** the tip of the incus short process on the axial plane in the right temporal bone (arrow)

cochlear implant (Line I.) and the second line the orientation marker (winglet, Line II.) shown in **Figure 1.A.** These two lines are perpendicular to each other and intersect at the round window. Finally, the user marked the tip of the short process of the incus (**Figure 1.B**). The incus short process was depicted on the CT scan and was connected with the cross-section of the winglet and the insertion guide. This is the line to which we compare the position of the winglet.

The above mentioned three parameters are sufficient to calculate the optimal angle of the orientation marker. We determined the angle enclosed by Line II. and the line between the tip of the incus short process and the cross-section of Line I. and Line II. This third (virtual) line is coded as Line III. Although the surgeon is able to visualize the depth (3D view) with the surgical microscope, estimation

of angles and planning the surgery is easier and more accurate in one plane (2D view). For this reason, we projected Line I. and Line II. onto one common plane (Plane B). This plane is perpendicular to the Plane A Line I., and parallel with Line II. (**Figure 2**).

Plane B will be outside the real surgical view. Nevertheless, we do not need to move the Plane B (projection plane) into the view of the surgery, because the projection does not change the measured angle. For this mathematic problem, we wrote an algorithm in python (Python 3), to quantify the angle enclosed between these lines in degrees.

Results

The good quality of the CT scan of the right temporal bone was confirmed by a trained head and neck radiologist. The radiologist also confirmed that the temporal bone was free of anatomical malformation, which was consistent with the official radiologist's report. Each step by the user (determination of the landmarks, lines and planes) was approved by the radiologist. The postoperative radiography showed unremarkable position of the electrode inside the cochlea (**Figure 3.A**). On **Figure 3.B** is shown a microscopic view with the landmarks (incus short process, round window) and the electrode array with the insertion sheath. The result of our algorithm for the angle between the projected lines (incus-round window and insertion direction) was 46.605 degrees. To validate this result, with 3D Slicer we segmented the auditory ossicles and the

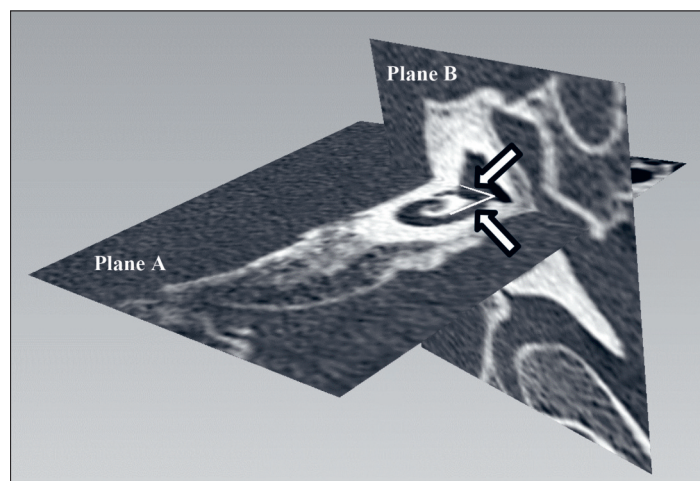


Figure 2. Plane A: the cochlear view of the right cochlea with the drawn lines (Line I. and Line II.) as shown by arrows, Plane B: the projection plane that contains the line of the orientation marker (Line II.). The user projected the reference line onto Plane B

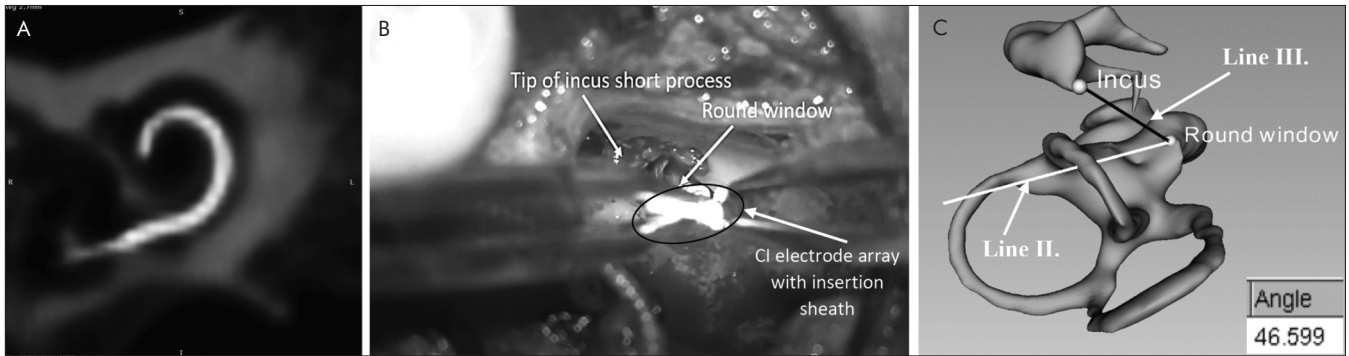


Figure 3. **A.** Postoperative 3D volume tomography of the inserted electrode, reconstruction in the cochlear view. **B.** The microscopic view through the posterior tympanotomy to the landmarks (incus short process, round window) and orientation of the electrode array with the insertion sheath. **C.** 3D model of the auditory ossicles (i.e. incus, malleus and anterior crus of stapes) and the membranaceous labyrinth. Black line: reference line (Line III.), white line: orientation marker (Line II.), the angle (measured with ImageJ) was approx. 47 degrees

membranaceous labyrinth (on CT the liquid and air are hypodense). From this segmentation, we generated a 3D reconstruction. On the 3D view we can see the position of the lines, as shown previously on **Figure 1.A** and **Figure 2** (Line I., Line II.) relative to the anatomical structures (**Figure 1.B**). Afterwards, we rotated the 3D model together with the lines (Line I., Line II. and Line III.) so that the insertion guide (Line I.) forms a dot as shown in **Figure 3.C**. In this view the angle was measured with ImageJ and the result was 46.599°.

Discussion

Our goal was to determine the optimal orientation of insertion of the Slim Modiolar electrode and develop an easy-to-use method to aid implant planning and surgery. Reference structures that can be clearly visualized during surgery and clearly noticed on the CT image, are essential. The short process of the incus and the round window were chosen as clear anatomical landmarks, due to their

nature of visibility during routine cochlear implant surgery via posterior tympanotomy. The surgeon is able to detect these landmarks and relate the position of the electrode array to them. With this measurement tool we aimed to effectively prevent electrode tip fold-over^{2,4,5}, a relatively common adverse event from Slim Modiolar electrode. We assume that a possible reason of tip fold-over is unfavourable orientation of electrode during insertion. Other reasons include the various anatomical structure of cochlea, for example: size, orientation, length, and malformations¹⁶, so it is necessary to individually plan the surgery beforehand.

In this paper we presented a new method to determine the optimal insertion angle of the Slim Modiolar cochlear implant electrode. We found that our method is easy, fast, and time-efficient. The surgery can be planned individually for each patient based on their routine preoperative CT scan of the temporal bone and the implantation procedure can be made more safe. In the future, we plan to use this method for all cochlear implantation surgeries, where the Slim Modiolar electrode was used.

REFERENCES

1. Clark GM. The multiple-channel cochlear implant: the interface between sound and the central nervous system for hearing, speech, and language in deaf people—a personal perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1469):791-810. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1782>
2. Zuniga MG, Rivas A, Hedley-Williams A, Gifford RH, Dwyer R, Dawant BM, et al. Fold-over in cochlear implantation: Case series. *Otol Neurotol* 2017;38(2):199-206. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001283>
3. Dimak B, Nagy R, Perenyi A, Jarabin JA, Schulcz R, Csanady M, et al. Review of electrode placement with the Slim Modiolar Electrode: identification and management. *Ideggyogy Sz* 2020;73(1-2):53-9. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0053>
4. Ramos-Macias A, Falcon-Gonzalez JC. Mechanisms of electrode fold-over in cochlear implant surgery when using a flexible and slim perimodiolar electrode array. *Acta Otolaryngol* 2017;137(11):1129-35. <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1271449>
5. Sabban D, Parodi M, Blanchard M, Etienne V, Rouillon I,

- Loundon N. Intra-cochlear electrode tip fold-over. *Cochlear Implants Int* 2018;19(4):225-9. <https://doi.org/10.1080/14670100.2018.1427823>
6. Gstoettner WK, Adunka O, Franz P, Hamzavi J, Plenk H, Susani M, et al. Perimodiolar electrodes in cochlear implant surgery. *Acta Otolaryngol* 2001;121(2):216-9. <https://doi.org/10.1080/000164801300043569>
 7. Perenyi A, Toth F, Dimak B, Nagy R, Schoerg P, Jori J, et al. Electrophysiological measurements with electrode types of different perimodiolar properties and the same cochlear implant electronics - a retrospective comparison study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;48(1):46. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0361-8>
 8. Roland PS, Wright CG. Surgical aspects of cochlear implantation: mechanisms of insertional trauma. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;64:11-30. <https://doi.org/10.1159/000094642>
 9. Skarzynski H, Matusiak M, Lorens A, Furmanek M, Pilka A, Skarzynski PH. Preservation of cochlear structures and hearing when using the Nucleus Slim Straight (CI422) electrode in children. *J Laryngol Otol* 2016;130(4):332-9. <https://doi.org/10.1017/S0022215115003436>
 10. Adunka OF, Pillsbury HC, Kiefer J. Combining perimodiolar electrode placement and atraumatic insertion properties in cochlear implantation - fact or fantasy? *Acta Otolaryngol* 2006;126(5):475-82. <https://doi.org/10.1080/00016480500437393>
 11. Dhanasingh A. Why pre-curved modiolar hugging electrodes only cover the basal turn of the cochlea and not beyond that? *J Int Adv Otol* 2018;14(3):376-81. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.5831>
 12. Bruns N. 3D Slicer: Universal 3D visualization software. *Unfallchirurg* 2019;122(8):662-3. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0654-4>
 13. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. Kikinis, 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012;30(9):1323-41. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
 14. Nagy A, Ódor B, Beöthy FO, Perényi Á, Rovó L, Kiss J. A sziklacsont elhelyezkedésének változása a koponyán belül a gyermekkor során. *Fül-Orr-Gégegyógyászat* 2017;63(3):154.
 15. Ambrose SE, Todd Jr. Cochlear view plain radiograph: A simple reliable positioning method. *Cochlear Implants Int* 2018;19(2):100-3. <https://doi.org/10.1080/14670100.2017.1382757>
 16. Sennaroglu L, Bajin MD. Classification and current management of inner ear malformations. *Balkan Med J* 2017;34(5):397-411. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0367>

COMPARISON OF DIRECT COSTS OF PERCUTANEOUS FULL-ENDOSCOPIC INTERLAMINAR LUMBAR DISCECTOMY AND MICRODISCECTOMY: RESULTS FROM TURKEY

Ülkün Ünlü ÜNSAL¹, Salim ŞENTÜRK²

¹Department of Neurosurgery, Manisa City Hospital, Manisa, Turkey

²Department of Neurosurgery, Memorial Bahcelievler Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0197> | www.elitmed.hu

A PERCUTAN ENDOSZKÓPOS INTERLAMINÁRIS LUMBALIS DISCECTOMIA ÉS A MICRODISCECTOMIA DIREKT KÖLTSÉGEINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA: TÖRÖK EREDMÉNYEK

Ünsal ÜÜ, MD; Şentürk S, Assos. Prof. MD
Ideggyogy Sz 2021;74(5-6):197-205.

Background and purpose – Microdiscectomy (MD) is a standard technique for the surgical treatment of lumbar disc herniation (LDH). Uniportal percutaneous full-endoscopic interlaminar lumbar discectomy (PELD) is another surgical option that has become popular owing to reports of shorter hospitalization and earlier functional recovery. There are very few articles analyzing the total costs of these two techniques. The purpose of this study was to compare total hospital costs among microdiscectomy (MD) and uniportal percutaneous full-endoscopic interlaminar lumbar discectomy (PELD).

Methods – Forty patients aged between 22-70 years who underwent PELD or MD with different anesthesia techniques were divided into four groups: (i) PELD-local anesthesia (PELD-Local) (n=10), (ii) PELD-general anesthesia (PELD-General) (n=10), (iii) MD-spinal anesthesia (MD-Spinal) (n=10), (iv) MD-general anesthesia (MD-General) (n=10). Health care costs were defined as the sum of direct costs. Data were then analyzed based on anesthetic modality to produce a direct cost evaluation. Direct costs were compared statistically between MD and PELD groups.

Results – The sum of total costs was \$1,249.50 in the PELD-Local group, \$1,741.50 in the PELD-General group, \$2,015.60 in the MD-Spinal group, and \$2,348.70 in the MD-General group. The sum of total costs was higher in the MD-Spinal and MD-General groups than in the PELD-Local and PELD-General groups. The costs of surgical operation, surgical equipment, anesthesia (anesthetist's costs), hospital stay, anesthetic drugs and materials, laboratory workup, nursing care, and two main groups (PELD-MD) medication differed significantly among the two main groups (PELD-MD) ($p < 0.01$).

Conclusion – This study demonstrated that PELD is less costly than MD.

Keywords: direct cost, endoscopic discectomy, microdiscectomy

Háttér és cél – A microdiscectomia (MD) a lumbalis porckorongsérv műtéti kezelésének standard technikája. Az egy munkacsatornás percutan endoszkópos interlamináris lumbalis discectomia (PELD) egy másik műtéti lehetőség, ami a rövidebb kórházi ápolási idő szükségessége és a gyorsabb funkcionális gyógyulás miatt egyre népszerűbbé válik. Nagyon kevés tanulmány elemzi e két technika költségeit. Jelen tanulmány célja az MD és a PELD összes kórházi költségének összehasonlítása.

Módszerek – Negyven 22 és 70 éves kor közötti, PELD vagy MD módszerrel és különböző aneszteziológiai technikával operált beteget osztottunk négy csoportba: 1. PELD + helyi érzéstelenítés (PELD-Local) (n = 10), 2. PELD + általános érzéstelenítés (PELD-General) (n = 10), 3. MD + spinális érzéstelenítés (MD-Spinal) (n = 10), 4. MD + általános érzéstelenítés (MD-General) (n = 10). Az egészségügyi költségeket a direkt költségösszegeként definiáltuk. A költségek direkt összehasonlíthatósága érdekében az adatokat az érzéstelenítés módja szerint elemeztük. A direkt költségeket az MD- és a PELD-csoportok között hasonlítottuk össze.

Eredmények – A PELD-Local-csoportban az összes költség összege 1249,5 \$, a PELD-General-csoportban 1741,5 \$, az MD-Spinal-csoportban 2015,6 \$, az MD-General-csoportban 2348,7 \$ volt. Az összes költség összege magasabb volt az MD-Spinal- és MD-General-csoportokban, mint a PELD-Local- és PELD-General-csoportokban. A műtét, a sebészi eszközök, az anesztézia (az aneszteziológus díja), a kórházi tartózkodás, az érzéstelenítés során használt gyógyszerek és anyagok, a laboratóriumi vizsgálatok, az ápolás és a posztoperatív gyógyszerelés költsége szignifikáns mértékben eltért a négy csoport között ($p < 0,01$).

Következtetés – Vizsgálatunk igazolta, hogy a PELD kevésbé költséges, mint az MD.

Kulcsszavak: direkt költség, endoszkópos discectomia, microdiscectomia

Correspondent: Ülkün Ünlü ÜNSAL, MD, Manisa City Hospital, Department of Neurosurgery. Manisa, Turkey.
Phone number: 0 555 875 33 96. E-mail: ulkununlu@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5194-3138>

Érkezett: 2021. március 2. Elfogadva: 2021. május 4.

Low-back pain is a common health problem with an estimated total cost of over \$100 billion in the United States per year¹. Lumbar disc herniation is commonly seen in patients with a low-back pain. Additionally, sciatica has been reported in 1.2-43% of patients with low-back pain. Microdiscectomy (MD) remains the gold standard in surgical treatment of lumbar disc herniation².

Endoscopes have been used since the early 1980s to inspect the intervertebral space after completed open surgery³. The use of endoscopy in spinal surgery is increasing every day in line with the developments in minimally invasive techniques. In recent times different endoscopic discectomy techniques were described. Major advantages of endoscopic surgery include shorter hospital stay, lower intraoperative blood loss, less postoperative pain, lower complication rates, earlier functional recovery, early return to normal life, better cosmetic results, and reduced socioeconomic loss³⁻⁷. Due to these advantages, the interest in spinal surgery is increasing day by day.

Full-endoscopic spine surgery is considered an adequate and safe alternative to microsurgical procedures, mainly due to its cost-effectiveness associated with shorter working time, rapid rehabilitation, low postoperative care costs, reduced anatomic trauma, and simplified revision procedures⁸.

In line with these developments, endoscopic discectomy emerged as an alternative to open discectomy within the last 25 years, and has been used for various spinal diseases, predominantly lumbar disc herniation⁸⁻¹⁵. Additionally, its applicability under local anesthesia has also been reported in recent years¹⁶. Although there have been numerous clinical studies comparing MD and endoscopic discectomy^{8, 17-20}, to our knowledge, there are very few articles analyzing the costs of these two techniques.

Moreover, there are still questions regarding the cost of uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy (PELD)^{21, 22}. The aim of this study was to compare costs of MD and PELD performed in a class A private hospital in Turkey.

Materials and methods

STUDY DESIGN

In this retrospective chart review, the authors reviewed electronic medical records of all surgical cases meeting the inclusion criteria, and then consulted these records with the hospital revenue cycle teams to obtain outcomes and cost data. Data were then analyzed based on anesthetic modality to produce a direct cost evaluation. All the surgeries were performed in a private hospital that had no contract with the social security institution (SGK) in Turkey, where treatment costs were covered by patients themselves or through private health insurances. All the treatment costs were calculated based on the diagnosis and treatment costs determined by the hospital for each surgical procedure, regardless of the fees invoiced to private health insurances or patients.

The study included a total of 40 patients aged 22-70 years who underwent PELD or MD due to a low back and/or leg pain that did not benefit from conservative treatment for at least six weeks and were detected with a motor deficit and an extruded or sequestered disc fragment between January 2017 and December 2019. Patients were divided into four groups: (i) PELD-local anesthesia (PELD-Local) (n=10), (ii) PELD-general anesthesia (PELD-General) (n=10), (iii) MD-spinal anesthesia (MD-Spinal) (n=10), (iv) MD-general anesthesia (MD-General) (n=10) (**Table 1**).

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	PELD		MD		p
	Local	General	Spinal	General	
Number of patients	10	10	10	10	
Gender M/F	6/4	7/3	6/4	5/5	ns
Age	47.6 (29-65)	44.5 (27-64)	48.2 (24-70)	46.9 (22-69)	ns
Level of surgery					
L2-L3	1 (10%)	2 (20%)	0	2 (20%)	
L3-L4	5 (50%)	3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)	
L4-L5	4 (40%)	4 (40%)	5 (50%)	3 (30%)	
L5-S1	0	1 (10%)	4 (40%)	4 (40%)	

PELD: uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy, MD: microdiscectomy, ns: no significant

Patients with a history of lumbar disc surgery at the same level, multilevel lumbar disc herniation, spinal stenosis and spondylitis, cauda equina syndrome, and patients with complicated lumbar disc herniation that could indirectly affect the treatment costs were excluded from the study. The type of anesthesia was determined based on patient's age, preference, and comorbidities. Preoperative X-ray and lumbar magnetic resonance imaging (MRI) were performed in all patients after clinical and sociodemographic evaluation. All costs were calculated in detail for each transaction by converting Turkish lira to USD (\$) based on the exchange rate valid on the date of the surgery. Average treatment costs as well as direct costs were calculated for each group.

DIRECT COSTS

These costs included surgical operation (surgeon-nurse-allied healthcare personnel), surgical equipment (for PELD: vicryl, drape, tincture of iodine, sterile gloves, Omnistrip, bistoury; for MD: microscope cover, Surgicel, Monocryl, surgical pad, bonewax, cautery plate, cautery, tincture of iodine, sponge), diagnostic tests (Lumbar X-ray and MRI included), anesthesia (anesthetist's costs), hospital stay (a 6-hour fee charged in case of patients discharged on the same day, and a full-day fee charged in case of patients staying for one day or more, including meals), anesthetic drugs and materials, laboratory workup (including postoperative hemoglobin measurement in MD patients), nursing care, and postoperative medication (a single-dose analgesia fee charged in case of patients staying up to six hours, and a single-dose analgesia fee and a two-dose antibiotic fee charged for each day in case of patients staying for one day or more).

SURGICAL INTERVENTIONS

All surgeries were conducted by the same surgical team with more than 10-year experience in spinal

surgery and more than 8-year experience in endoscopic spinal surgery. Uniportal percutaneous full-endoscopic interlaminar lumbar discectomy (PELD) and microdiscectomy (MD) have been described previously^{7, 23}.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Descriptives were expressed as mean, median, minimum, maximum, and quartiles. Considering the sample size, binary comparisons were performed using Mann-Whitney U test, and multiple comparisons were performed using Kruskal-Wallis and pairwise comparison tests. A *p* value of <0.05 was considered significant.

Results

PATIENT POPULATION

The study included 40 patients that underwent lumbar discectomy, with 10 patients in each group. Mean age was 47.6 (range, 29-65) years in the PELD-Local group, 44.5 (range, 27-64) years in the PELD-General group, 48.2 (range, 24-70) years in the MD-Spinal group, and 46.9 (range, 22-69) years in the MD-General group. No significant difference was observed among the groups with regard to age and gender (**Table 1**).

Mean operative time was 35 (range, 25-48) min. in the PELD-Local group, 33 (range, 22-45) min. in the PELD-General group, 48 (range, 40-66) min. in the MD-Spinal group, and 45 (range, 35-60) min. in the MD-General group. Mean hospital stay was 0.47 (range, 0.25-1) day in the PELD-Local group, 1.1 (range, 1-2) days in the PELD-General group, 1.3 (range, 1-2) day in the MD-Spinal group, and 1.4 (range, 1-3) days in the MD-General group. Significant difference was found among the four groups with regard to operative time and hospital stay (*p*<0.05 for both) (**Table 2**).

Table 2. Operative time and hospital stay

	PELD		MD		p
	Local	General	Spinal	General	
Operative time (min)	35 (25-48)	33 (22-45)	48 (40-66)	45 (35-60)	<0.01
Hospital stay (days)	0.4 (0.25-1)	1.1 (1-2)	1.3 (1-2)	1.4 (1-3)	<0.01

PELD: uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy, MD: microdiscectomy

Table 3. Direct costs

	PELD-Local	PELD-General	MD-Spinal	MD-General	P (PELD-MD)
Operation (Surgeon's costs)	\$814.6	\$814.6	\$1,037	1,037	<0.01
Surgical Equipment	\$56.9	\$56.9	\$133.2	\$133.2	<0.01
Radiology (Including MRG and X-ray)	\$55.8	\$55.8	\$55.8	\$55.8	1
Anesthesia (Anesthetist's costs)	\$38	\$352.7	\$288.8	\$352.7	<0.01
Hospital stay (including meals)	\$129.5	\$191.2	\$270.9	\$462.2	<0.01
Anesthetic drugs	\$4.18	\$111.7	\$55.8	\$111.7	<0.01
Laboratory workup	\$128.6	\$128.6	\$132.6	\$132.6	<0.01
Nursing Care	\$14	\$18	\$24.5	\$43.5	<0.01
Postoperative medication	\$8	\$12	\$17	\$20	<0.01
Total Costs	\$1,249.5	1,741.5 \$	2,015.6 \$	\$2,348.7	<0.01

CLINICAL OUTCOMES

In the PELD-Local group, 7 (70%) patients were discharged within a mean period of 6 (range, 4-12) hours after surgery on the same day and 3 (30%) patients were discharged one day after surgery.

In the PELD-General group, 9 (90%) patients were discharged one day and 1 (10%) patient was discharged two days after surgery.

In the MD-Spinal group, 7 (70%) patients were discharged one day and 3 (30%) patients were discharged two days after surgery.

In the MD-General group, 7 (70%) patients were discharged one day, 2 (20%) patients were discharged two days and 1 (10%) patient was discharged three days after surgery.

TOTAL COST ANALYSIS

The sum of total costs was \$1,249.50 in the PELD-Local group, \$1,741.50 in the PELD-General group, \$2,015.60 in the MD-Spinal group, and \$2,348.70 in the MD-General group (Table 3).

The sum of direct healthcare costs was higher in the MD-Spinal and MD-General groups than in the PELD-Local and PELD-General groups. Additionally, the costs of operation, surgical equipment, anesthesia (anesthetist's costs), hospital stay, anesthetic drugs and materials, laboratory workup, nursing care, and postoperative medication differed significantly among the two main groups (PELD-MD) ($p < 0.01$; Table 3, Figure 1).

As for the costs of radiological workup, no significant difference was found among the four groups since the costs of lumbar MRI and lumbar X-ray were the same for all patients.

Significant difference was found between PELD groups and MD groups with regard to total costs ($p < 0.01$; Table 4). In binary comparisons, although no significant difference was found between PELD-General and PELD-Local group in terms of total costs; the sum of direct healthcare costs was higher in the PELD-General group than in the PELD-Local. In other binary comparisons, significant differences were found in terms of total costs (Table 5).

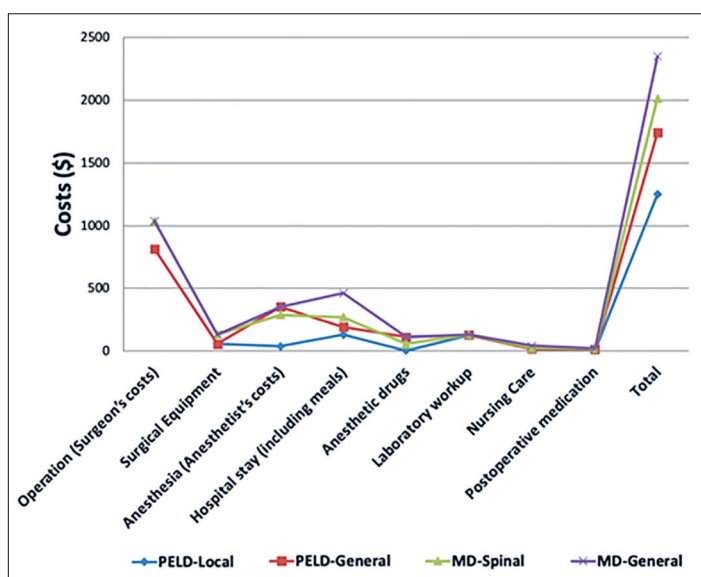


Figure 1. Line chart shows the comparison of each direct cost between groups

Table 4. Binary comparisons (direct costs)

		N	p
Operation (Surgeon's costs)	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Surgical Equipment	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Anesthesia (Anesthetist's costs)	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Hospital stay (including meals)	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Anesthetic drugs	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Laboratory workup	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Nursing care	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Postoperative medication	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	
Total	PELD	20	<0.01
	MD	20	
	Total	40	

PELD: uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy, MD: microdiscectomy

Discussion

Cost-effectiveness has become a major concern in treatment decisions due to the limits on health expenditures. More and more studies also suggest that surgery can also lead to substantial cost-effectiveness¹¹. For these reasons, treatment costs are an important component of decision-making processes and thus spinal surgeons face the challenge of treating patients with affordable methods. Approximately 500,000 lumbar discectomy surgeries are performed annually in the USA¹². According to the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT) for lumbar disc herniation, the cost of surgery per "Quality-adjusted Life Year" (QALY) (\$34,355) is lower than that of nonoperative treatment (\$69,403) although surgical costs (\$27,273) are higher than non-surgical costs (\$13,135)²⁴. The present study compared the healthcare costs of PELD and MD performed with different anesthetic techniques in surgical treatment of lumbar disc herniation.

In our study, direct healthcare costs varied depending on the surgical and anesthetic technique used

for treatment, length of hospital stay, diagnostic tests, and the drugs and medical equipment used in the procedure. Moreover, the radiological costs (lumbar MRI and X-ray) were considered the same in all four groups.

PELD-LOCAL GROUP

This group had the lowest total cost (\$1,249.50) among all four procedures, which could be attributed to the lower costs of drugs, anesthesia (including anesthetist's costs and the costs of monitoring and patient care only), hospital stay (short-term hospitalization), nursing care (short-term nursing care) and postoperative medication (less medication) in this group due to administration of a single injection of local anesthesia (lidocaine 1%). However, the remaining costs (surgical operation, surgical equipment, and laboratory workup) were the same as those of PELD-General group since these costs were not affected by anesthesia.

PELD-GENERAL GROUP

This group had the second lowest total cost (\$1,741.50) among all groups. Although no significant difference was found between PELD-General and

PELD-Local groups, a significant difference was found between PELD-General and both MD groups (MD-Spinal and MD-General), which could be explained by the fact that the costs of operation, surgical equipment, and laboratory workup were not affected by anesthesia. *Choi et al.*²⁵ compared hospital costs among patients that underwent microdiscectomy with different endoscopic techniques and reported that endoscopic discectomy was less costly than microdiscectomy. In our study, the cost of anesthetic drugs in the PELD-General group was similar to that of MD-General group, while it was higher than those of MD-Spinal and PELD-Local group. Moreover, the cost of anesthesia (cost of anesthetist) in the PELD-General group was higher than that of PELD-Local and MD-Spinal groups, while it was similar to that of MD-General group. These findings could be attributed to the increase in costs caused by the additional costs of equipment, gas, and intravenous anesthetics used for general anesthesia, as shown by *Vural et al.*²⁶. On the other hand, in our study, the costs of hospital stay, nursing care, and postoperative medication were higher in

Table 5. Binary comparisons

		PELD-LOCAL_PELD- GENERAL	PELD-LOCAL_MD- SPINAL	PELD-LOCAL_MD- GENERAL	PELD-GENERAL_ MD-SPINAL	PELD- GENERAL_MD- GENERAL	MD-SPINAL_MD- GENERAL
<i>Operation</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	ns	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ns
<i>Surgical Equipment</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	ns	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	ns
<i>Anesthesia (Anesthetist's costs)</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	ns	<0.05
<i>Hospital stay (including meals)</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>Anesthetic drugs</i>	PELD- LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	ns	<0.05
<i>Laboratory workup</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	ns	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ns
<i>Nursing care</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD- SPINAL MD-GENERAL Total	ns	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>Postoperative medication</i>	PELD-LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD- GENERAL Total	ns	<0.01	<0.01	ns	<0.01	ns
<i>Total costs</i>	PELD- LOCAL PELD-GENERAL MD-SPINAL MD-GENERAL Total	ns	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

PELD: uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy, MD: microdiscectomy, ns: no significant

the PELD-General group than in the PELD-Local group and were lower than those of MD-Spinal and MD-General groups, which could be ascribed to the shorter hospitalization or the discharge of most patients on the day of surgery in the PELD-Local group and to the longer hospitalization in MD groups (particularly in the MD-General group).

MD-SPINAL GROUP

Both MD-Spinal and MD-General groups had the highest costs of operation, surgical equipment, and laboratory workup, which could be attributed to the use of more equipment in microdiscectomy and to the more invasive nature of microdiscectomy when compared to that of endoscopic discectomy²³. Additionally, the costs of anesthesia (costs of anesthetist) and anesthetic drugs were higher in this group than in the PELD-Local group, while they were lower than those of PELD-General and MD-General groups, which could be explained by the higher cost of general anesthesia compared to spinal anesthesia²⁶. On the other hand, this group had the second-highest costs of hospital stay, nursing care, and postoperative medication following the MD-General group, mainly due to prolonged hospitalization. Previous studies indicated that endoscopic discectomy leads to less postoperative pain and shorter hospital stay due to less muscle damage^{17, 23, 27, 28}. Accordingly, the present study confirmed the advantages of endoscopic discectomy reported in the literature.

MD-GENERAL GROUP

This procedure had the highest costs in all healthcare costs among all four groups. Additionally, a significant difference was observed between this procedure and all other three procedures groups with regard to direct healthcare costs. We consider that the higher direct healthcare costs in microdiscectomy compared to endoscopic discectomy could be primarily attributed to longer hospitalization and the use of general anesthesia (as compared to PELD-Local group).

PELD requires a smaller skin incision and leads to less iatrogenic paraspinal muscle damage due to the utilization of the muscle resection technique compared to MD. In our study, additional postoperative medication was used in both MD groups due to the increased need of analgesics in the postoperative period, which could be attributed to the use of different surgical approaches (removal of ligamentum flavum and partial laminectomy during posterior decompression in MD groups, leading to increased

muscle damage and postoperative incisional pain) with different anesthetic techniques. Studies have shown that the differences in surgical approaches and anesthetic techniques affect healthcare costs and postoperative pain control. Moreover, the studies have also indicated that the differences in anesthetic techniques can increase total costs in line with the requirement of postoperative care and prolonged hospital stay^{26, 29}. Choi et al.²³ showed that PELD provides better perioperative outcomes compared to MD in terms of hospital stay, operative time, blood loss, muscle damage, and postoperative incisional pain. Based on the findings of our study, we consider that patients undergoing endoscopic discectomy can return to work earlier compared to patients undergoing microdiscectomy.

Studies conducted in Turkey and other countries have shown that the costs of spinal anesthesia in lumbar disc surgery are lower than those of general anesthesia, mainly due to the equipment, medications, and complication rates in general anesthesia²⁶. Additionally, PELD groups have been shown to cause lower total costs. In particular, PELD-Local group has been shown to have the lowest costs, mainly due to its applicability with local anesthesia¹⁶. As is commonly known, the hospitalization, anesthesia-related complications, and postoperative care costs may increase depending on the anesthetic technique. Of note, the anesthetic technique used in MD-General group leads to longer hospitalization, thereby resulting in higher direct costs²⁶. A previous retrospective study compared endoscopic discectomy and microdiscectomy and reported that endoscopic discectomy was a viable alternative to microdiscectomy due to its low costs²⁵. In a 2017 study, *Debono* et al.³⁰ reported that reducing the length of hospital stay after lumbar discectomy will not decrease the quality of patient care.

Choi et al.²⁵ compared cost-effectiveness of transforaminal endoscopic discectomy, interlaminar endoscopic discectomy, unilateral biportal endoscopic discectomy, and microdiscectomy and indicated that endoscopic discectomy was more cost-effective than microdiscectomy, although no significant difference was found among endoscopic techniques.

The present clinical study showed that PELD is less costly than microdiscectomy, which was consistent with the literature data^{8, 17-19, 27}.

LIMITATIONS

First, this was a retrospective study with associated inherent limitations. Secondly, although patients with similar ages and genders were included in the

study, the small sample size and hence the higher error rate were considered as a weakness of the study. Finally, direct effects of surgical complications were not evaluated in the study. Further randomized, prospective studies with larger patient series are needed to substantiate our findings.

Conclusion

Uniportal percutaneous full-endoscopic lumbar discectomy (PELD) was found to be less costly than microdiscectomy (MD). Additionally, a significant

difference was found between PELD groups (PELD-Local anesthesia and PELD-General anesthesia) and MD groups (MD-Spinal anesthesia and MD-General anesthesia) with regard to total costs. Although no significant difference was found between PELD-Local anesthesia and PELD-General anesthesia, PELD-Local anesthesia was found to be less costly and more advantageous than PELD-General anesthesia.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: Socio-economic factors and consequences. *J Bone Jt Surg - Ser A* 2006;88:21-4. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01273>
2. Apostolides PJ, Jacobowitz R. Lumbar discectomy microdiscectomy: "the gold standard". *Clin Neurosurg* 1996;43:228-38.
3. Forst R, Hausmann B. Nucleoscopy - a New examination technique. *Arch Orthop Trauma Surg* 1983;101:219-21. <https://doi.org/10.1007/BF00436774>
4. Kambin P, Sampson S. Posterolateral percutaneous suction-excision of herniated lumbar intervertebral discs. Report of interim results. *Clin Orthop Relat Res* 1986;37:43.
5. Soliman HM. Irrigation endoscopic decompressive laminotomy. A new endoscopic approach for spinal stenosis decompression. *Spine J* 2015;15:2282-9. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.009>
6. Eum JH, Heo DH, Son SK, et al. Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: A technical note and preliminary clinical results. *J Neurosurg Spine* 2016;24:602-7. <https://doi.org/10.3171/2015.7.SPINE15304>
7. Ruetten S, Komp M, Godolias G. A new full-endoscopic technique for the interlaminar operation of lumbar disc herniations using 6 mm endoscopes: prospective 2-year results of 331 patients. *Minim Invasive Neurosurg* 2006;49:80-7. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932172>
8. Ruetten S, Komp M, Merk H, et al. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: A prospective, randomized, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:931-9. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e318175ddb4>
9. Pan Z, Ha Y, Yi S, et al. Efficacy of transforaminal endoscopic spine system (TESSYS) technique in treating lumbar disc herniation. *Med Sci Monit* 2016;22:530-9. <https://doi.org/10.12659/msm.894870>
10. Şentürk S, Ünsal ÜÜ. Percutaneous full-endoscopic removal of lumbar intradural extramedullary tumor via translaminar approach. *World Neurosurg* 2019;125:146-9. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.206>
11. Gray DT, Deyo RA, Kreuter W, et al. Population-based trends in volumes and rates of ambulatory lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:1957-63. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000229148.63418.c1>
12. DeAntoni DJ, Claro ML, Poehling GG, et al. Translaminar lumbar epidural endoscopy: technique and clinical results. *J South Orthop Assoc* 1998;7:6-12.
13. Choi G, Pophale CS, Patel B, et al. Endoscopic spine surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60:485-97. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0203.004>
14. Şentürk S, Ünsal ÜÜ. Percutaneous Endoscopic Interlaminar Decompression of Hypervascular Spinal Metastases. *World Neurosurg* 2020;134:182-6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.175>
15. Choi KC, Kim JS, Park CK. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy as an alternative to open lumbar microdiscectomy for large lumbar disc herniation. *Pain Physician* 2016;19:E291-300. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1697-8>
16. Yeung A, Gore S. Endoscopic foraminal decompression for failed back surgery syndrome under local anesthesia. *Int J Spine Surg* 2014;8:22. <https://doi.org/10.14444/1022>
17. Liu X, Yuan S, Tian Y, et al. Comparison of percutaneous endoscopic transforaminal discectomy, microendoscopic discectomy, and microdiscectomy for symptomatic lumbar disc herniation: Minimum 2-year follow-up results. *J Neurosurg Spine* 2018;28:317-25. <https://doi.org/10.3171/2017.6.SPINE172>
18. Mayer HM, Brock M. Percutaneous endoscopic discectomy: Surgical technique and preliminary results compared to microsurgical discectomy. *J Neurosurg* 1993;78:216-25. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0216>
19. Hermantin F, Peters T, Quartararo L, et al. A prospective, randomized study comparing the results of open discectomy with those of video-assisted arthroscopic microdiscectomy. *J Bone Jt Surg* 1999;81:958-65. <https://doi.org/10.2106/00004623-199907000-00008>
20. Pan L, Zhang P, Yin Q. Comparison of tissue damages caused by endoscopic lumbar discectomy and traditional lumbar discectomy: A randomised controlled trial. *Int J Surg* 2014;12:534-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijvs.2014.02.015>
21. Kamper SJ, Ostelo RWJG, Rubinstein SM, et al. Minimally invasive surgery for lumbar disc herniation: A systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2014;23:1021-43. <https://doi.org/10.1007/s00586-013-3161-2>
22. Gibson JNA, Subramanian AS, Scott CEH. A randomised

- controlled trial of transforaminal endoscopic discectomy vs microdiscectomy. *Eur Spine J* 2017;26:847-56. <https://doi.org/10.1007/s00586-016-4885-6>
23. *Choi KC, Shim HK, Hwang JS, et al.* Comparison of surgical invasiveness between microdiscectomy and 3 different endoscopic discectomy techniques for lumbar disc herniation. *World Neurosurg* 2018;116:e750-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.085>
 24. *Tosteson ANA, Skinner JS, Tosteson TD, et al.* The cost effectiveness of surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation over two years: Evidence from the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:2108-15. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e318182e390>
 25. *Choi KC, Shim HK, Kim JS, et al.* Cost-effectiveness of microdiscectomy versus endoscopic discectomy for lumbar disc herniation. *Spine J* 2019;19:1162-9. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2019.02.003>
 26. *Vural C, Yorukoglu D.* Comparison of patient satisfaction and cost in spinal and general anesthesia for lumbar disc surgery. *Turk Neurosurg* 2014;24:380-4. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8575-13.0>
 27. *Choi G, Lee S, Bhanot A, et al.* Percutaneous endoscopic discectomy for extraforaminal lumbar disc herniations: extraforaminal targeted fragmentectomy technique using working channel endoscope. *Emerg Tech Spine Surg* 2007;32:E93-9. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000252093.31632.54>
 28. *Chen Z, Zhang L, Dong J, et al.* Percutaneous transforaminal endoscopic discectomy compared with microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation: 1-year results of an ongoing randomized controlled trial. *J Neurosurg Spine* 2018;28:300-10. <https://doi.org/10.3171/2017.7.SPINE161434>
 29. *Schuster M, Gottschalk A, Berger J, et al.* A Retrospective Comparison of Costs for Regional and General Anesthesia Techniques. *Anesth Analg* 2005;100:786-94, table of contents. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000148685.73336.70>
 30. *Debono B, Sabatier P, Garnault V, et al.* Outpatient lumbar microdiscectomy in France: From an economic imperative to a clinical standard - An observational study of 201 cases. *World Neurosurg* 2017;106:891-7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.065>

FATAL OUTCOME OF CERVICAL MYELOPATHY CAUSED BY FIBROCARILAGINOUS EMBOLISM. RARE CAUSE OF SPINAL VASCULAR DAMAGE

András FOLYOVICH¹, László HAVAS², Gizella VADÁSZ³, Ágnes FEHÉR¹, Károly VADASDI¹, Zsolt SZABÓ¹, Kornélia TÓTH¹, Katalin Anna BÉRES-MOLNÁR¹, Gergely TOLDI⁴

¹Department of Neurology and Stroke Center, Szent János Hospital Budapest

²Department of Pathology, Div. Neuropathol, St. Borbála Hospital, Tatabánya

³Department of Pathology, Szent János Hospital, Budapest

⁴Department of Laboratory Medicine, Semmelweis University, Budapest



English | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0207> | www.elitmed.hu

PORCEMBOLIA OKOZTA FATÁLIS KIMENETELŰ CERVICALIS MYELOPATHIA. SPINALIS VASCULARIS KÁROSODÁS RITKA KÓROKA

Folyovich A, MD, PhD; Havas L, MD; Vadász G, MD; Fehér Á, MD; Vadasdi K, MD; Szabó Zs, MD; Tóth K, MD; Béres-Molnár KA, MD; Toldi G, MD

Ideggyogy Sz 2021;74(5–6):207–210.

Background – Fibrocartilaginous embolism is a rare cause of ischemic myelopathy. Authors report a case of a 39-year-old woman with progressive tetraparesis and severe autonomic dysfunction. Despite of the detailed examinations, the definite diagnosis was verified by autopsy.

Methods – The patient was admitted because of progressive pain and numbness of the upper extremities and tetraparesis. Hypotonic muscles of the lower extremities with mild tetraparesis were observed. Magnetic resonance imaging showed an intramedullary lesion at the level of the cervical V-VII vertebral. Patient's tetraparesis worsened gradually to plegia with urinary retention. Expansive, rapidly progressing multiple decubiti developed, which were resistant to therapy. In spite of the complex therapy, the patient died.

Result – No internal disease was found to explain the death by autopsy. Multiple subacute infarctions of the cervical myelon (involving the lateral columns as well) in the territory of the anterior spinal artery were verified by neuropathological examination. The occluded vessels were filled by a material containing cartilaginous cells, while signs of atherosclerosis or thrombosis were not present.

Conclusion – Cartilaginous embolism of spinal arteries was diagnosed.

Háttér – A porcembolia az ischaemiás myelopathia rendkívül ritka oka. A szerzők 39 éves nőbeteg esetéről számolnak be, akinek progresszív tetraparesise és súlyos autonóm diszfunkciója végül halálához vezetett. A kiterjesztett vizsgálatok ellenére csak a boncolás igazolta a végső diagnózist.

Betegismertetés – Az extrém obes beteg anamnézisében gyermekkori asthmán kívül más betegség nem szerepelt. Progresszív kétoldali felső végtagi fájdalom, zsibbadás, alsó végtagi túlsúlyú tetraparesis miatt került felvételre. Az alsó végtagi izomzat hypotoniás volt. Enyhe tetraparesise a felső végtagokban distalis, az alsókban proximális túlsúlyt mutatott. Nyaki gerinc MR-vizsgálat az V–VII. csigolyák magasságában intramedullaris laesiót ábrázolt, melynek eredete nem volt biztonsággal véleményezhető. A beteg paresise fokozatosan plegiáig romlott, vizeletretenciója lett. Kiterjedt, gyorsan progrediáló, terápiareszistens decubitusok alakultak ki. A komplex kezelés ellenére exitált.

Eredmény – A boncolás során az állapotot magyarázó alapbetegséget nem találtak. Neuropatológiailag a gerincvelő nyaki szakaszán többgócú szubakut infarktus volt látható, mely az arteria spinalis anterior ellátási területének kisebb-nagyobb ágait érintette mindkét oldalon, károsodtak az oldalkötegek is. Az ágakat obliteráló anyag több helyen porcsejteket tartalmazott és porcszerű festődést adott. Atherosclerosis vagy thrombosis nem volt.

Következtetés – A porcembolia ritka diagnózisát neuropatológiai vizsgálat igazolta.

Keywords: ischemic myelopathy, fibrocartilaginous embolism, neuropathological examination

Kulcsszavak: ischaemiás myelopathia, porcembolia, neuropatológiai vizsgálat

Correspondent: András FOLYOVICH MD, PhD, Department of Neurology and Stroke Center, Szent János Hospital; 1125 Budapest, Diós árok 1–3. Phone: +3614584536, e-mail: andras.folyovich@janoskorhaz.hu

Érkezett: 2020. március 2. Elfogadva: 2021. március 21.

The development of neuroimaging technics has made a giant progress in the field of neurological diagnostics, but it provides real help with reliable anamnesis and physical examination. Our patient has suffered from a very rare disease; despite the modern imaging examinations, the autopsy verified the final diagnosis.

Case history

The 39-year-old woman with extreme obesity and without previous medical problems but childhood asthma and no history of recent trauma was admitted because of tetraparesis followed by fast progressive pain and numbness of both upper extremities. Tetraparesis (distally pronounced mild of the upper limbs and proximal moderate of the lower limbs), normal deep endon and absent pathological reflexes with decreased muscle tone of the lower limb muscles were seen on neurological examination. Laboratory tests (including vitamin B₁₂ and folic acid) were normal. HIV, *Treponema pallidum*, extended immunological examinations together with tumour markers were also negative. Cerebrospinal fluid results (including immunological analysis) after admission and 9 days later were also normal. Brain MRI was normal. MRI of the cervical spine has shown a 3 to 5 mm wide hyperintense area in the ventral part of the spinal cord at the level of the cervical V-VII vertebral bodies on T2-weighted images without contrast enhancement (**Figure 1**). During the clinical course the tetraparesis (predominantly in lower limbs) progressively worsened and sensory signs did not develop. Progressive autonomic dysfunction (urinary, then fecal incontinence, rapidly worsening decubitus ulcers) was observed. 64 days after admission the patient died.

Significant obesity, large and deep sacral and gluteal decubital ulcers, extensive hepatic steatosis (fatty liver), purulent bronchiolitis in lower pulmonary lobes, dilatation of the right ventricle of the heart with blood stasis in the systemic circulation, but no atherosclerosis were described on general autopsy. Tissue destruction in the middle and lower parts of the cervical segments of the spinal cord near to the ventral surface, mainly on the right side, were described on macroscopic neuropathological examination. Subacute infarction with a zigzag line appearance of the cervical spinal cord was seen on microscopy. Complete and incomplete necrosis located symmetrically and bilaterally along the ramifications of the anterior spinal artery affecting both anterior funiculi was seen with a large confluent infarct laterally and mainly on the right side. Infarctions of

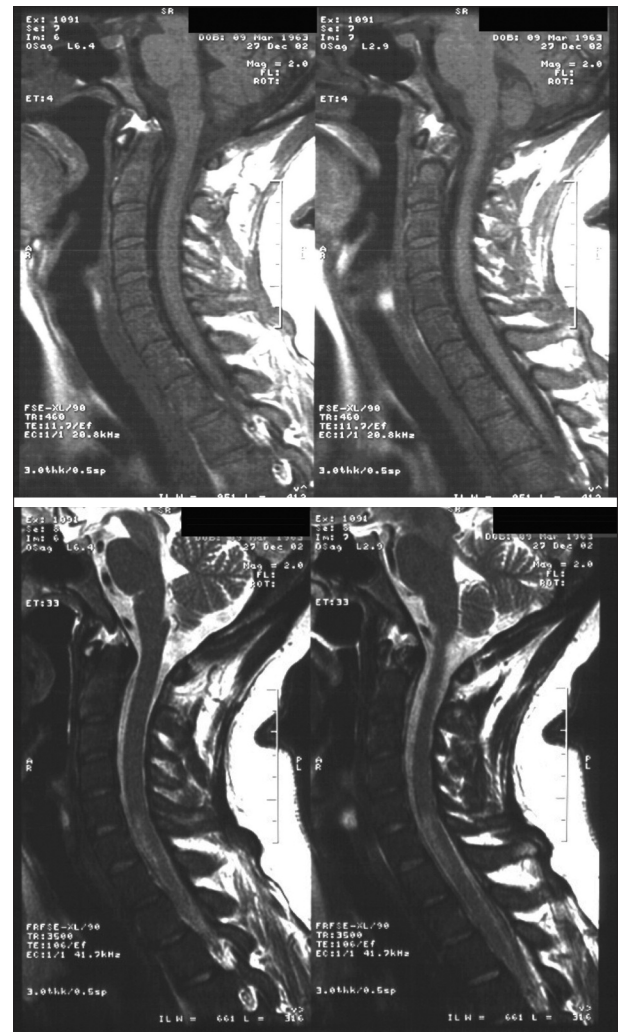


Figure 1. MRI of the cervical spine: 3-5 mm wide hyperintense area ventrally at the C V-VII level on T2-weighted images without contrast enhancement

various size on the left side and in both lateral funiculi were also described. Stenosis and occlusion in some major and several minor branches of the anterior spinal artery and in the left circumferential artery were also seen (**Figure 2.A**). The obliterative material resembled concentric atherosclerotic plaques, but contained chondrocytes, seen under higher magnification. No calcification and no thrombus were found in vessels, and the material reacted with cartilage stain (alcian blue) (**Figure 2.B** and **2.C**).

Discussion

Our presented case is a very rare one¹. Although stroke is a frequent disease, spinal manifestations (mostly because of thromboembolic causes) are rarely reported. Fibrocartilaginous embolism is an extreme rarity². It was first described by *Naiman* et

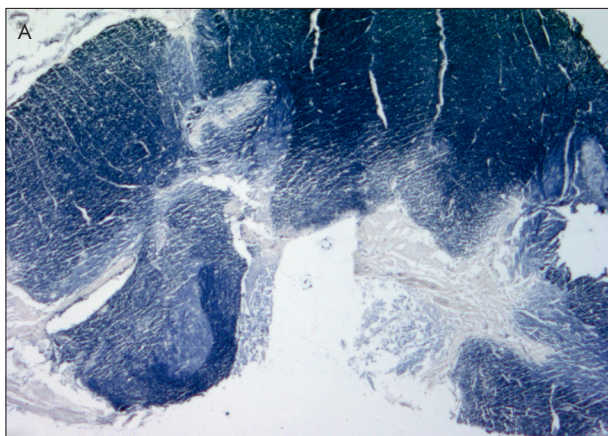


Figure 2.A. Subacute infarction of the cervical spinal cord with a zigzag line appearance. Complete and incomplete necrosis located symmetrically and bilaterally along the ramifications of the anterior spinal artery with necrosis of both anterior funiculi and a confluent large lesion laterally and mainly on the right side, with infarctions of various size on the left side and in both lateral funiculi (Woelcke, low magnification, appr. 14,5 x)

al. in 1961 in a boy who suffered trauma on his back³. Ischemic spinal cord infarction without vertebral fracture was published by Nance and Golomb in children^{4,5}. Interestingly the disease is well known in animals^{6,7}. In spite of the relatively few publications of adult cases in the past, there has been a remarkable interest in the condition recently⁸⁻¹⁰. These reports show some similarities between the patients, such as the young age, the history of Schmorl's nodes, the cervical localisation and the several affected small vessels^{11, 12}. In the review of AbdelRazek et al.¹³, patients had female predominance with the average age of 41 years, while nearly half of the patients were under 40 years. The atypical features of our case (no pre-existing trauma, subacute course of the disease and clear cartilage embolus proven by neuropathological examination) make it even more unique. The most probable etiology of cartilaginous embolism:^{12, 14} inner herniation of the nucleus pulposus of the intervertebral disc into the bone marrow of the vertebral body, thus entering into the larger vessels and arteries supplying the spinal cord in a retrograde way.

REFERENCES

1. Bockenek WL, Bach JR. Fibrocartilaginous emboli to the spinal cord: a review of literature. *J Am Paraplegia Soc* 1990;13(2):18-23.
<https://doi.org/10.1080/01952307.1990.11735811>

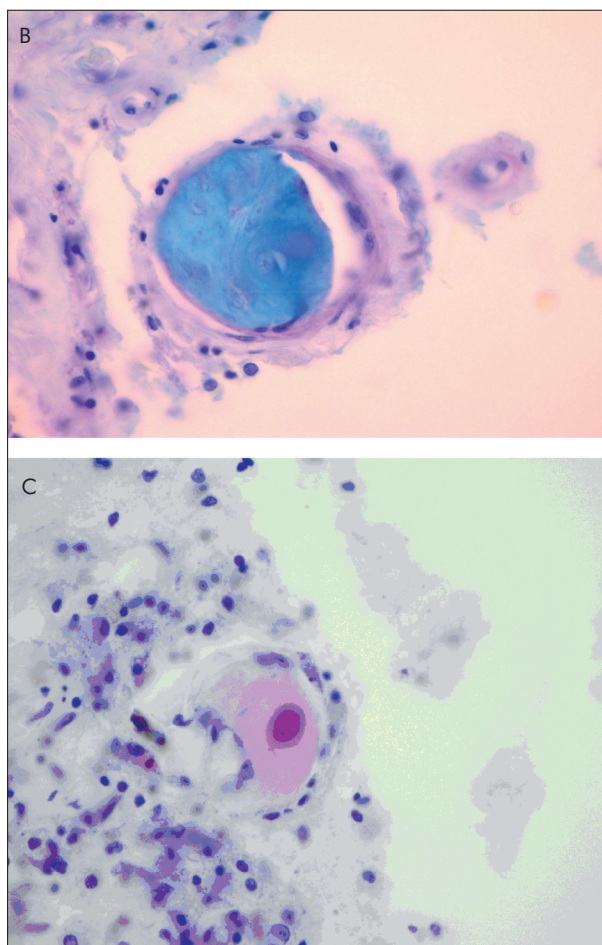


Figure 2.B and 2.C. The obliterative material resembles concentric atherosclerotic plaques (2.B), but contains chondrocytes, seen under higher magnification (2.C). No calcification or thrombus were found in the vessels and the material reacted with cartilage stain. (Upper: Alcian Blue-Nissl, high magnification, appr. 300x, Lower: Nissl-PAS, high magnification, appr. 480x)

Conclusion

The rare clinical course and symptoms of a patient presented with a unique spinal cord fibrocartilaginous embolism explained and demonstrated by imaging and neuropathological findings.

2. Yousef OM, Appenzeller P, Kornfeld M. Fibrocartilaginous embolism: unusual cause of spinal infarction. *Am J Forensic Med Pathol* 1998;19(4):395-9.
<https://doi.org/10.1097/00000433-199812000-00020>

3. *Naiman JL, Donohue WL, Prichard JS.* Fatal nucleus pulposus embolism of spinal cord after trauma. *Neurology* 1961;11:83-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.11.1.83>
4. *Nance JR, Golomb MR.* Ischemic spinal cord infarction in children without vertebral fracture. *Pediatr Neurol* 2007 Apr;36(4):209-16. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.006>
5. *Karlin A, Vossough A, Agarwal S, Jacobwitz MN, Virupak-shaiah A, Beslow LA.* spinal cord infarct due to fibrocartilaginous embolism. *Neuropediatrics* 2020 Oct 27. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718918>
6. *De Risio L, Platt SR.* Fibrocartilaginous embolic myelopathy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(5):859-69. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.05.003>
7. *Martens SM, Nykamp SG, James FMK.* Magnetic resonance imaging muscle lesions in presumptive canine fibrocartilaginous embolic myelopathy. *Can Vet J* 2018 Dec;59(12):1287-92. PMID: 30532285
8. *Nascimento FA, Lindsey W, Hunter JV, Risen S.* Teaching NeuroImages: Spinal cord infarct due to fibrocartilaginous embolism in an adolescent. *Neurology* 2020 Jun 9;94(23):e2495-e2496. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009600>
9. *Quesney G, Lefaucheur R, Hebant B.* Clinically suspected concomitant spinal cord and vertebrobasilar infarctions caused by fibrocartilaginous embolism. *J Clin Neurosci* 2020 Jul;77:222-4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.021>
10. *Fockaert N, De Temmerman G, Couvreur F.* Spinal cord infarction due to fibrocartilaginous embolism. *Acta Neurol Belg* 2020 Aug;120(4):1021-3. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01405-3>
11. *Budka H, Perneczky A, Pusch S.* Infarction of the spinal cord in the posterior spinal artery supply area as a result of intervertebral disc embolism. *Wien Klin Wochenschr* 1979;17:578-83.
12. *Tosi L, Rigoli G, Beltramello A.* Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord: a clinical and pathogenetic reconsideration. *J Neur Neurosurg and Psych* 1996;60:55-60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.1.55>
13. *AbdelRazek MA, Mowla A, Farooq S, Silvestri N, Sawyer R, Wolfe G.* Fibrocartilaginous embolism: a comprehensive review of an under-studied cause of spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *J Spinal Cord Med* 2016 Mar; 39(2):146-54. <https://doi.org/10.1080/10790268.2015.1116726>
14. *Han JJ, Massagli TL, Jaffe KM.* Fibrocartilaginous embolism - an uncommon cause of spinal cord infarction: a case report and review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:153-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00289-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00289-2)

KRÓNIKUS DIALÍZIS KAPCSÁN KIALAKULT DESTRUKTÍV CERVICALIS SPONDYLARTHROPATHIA ESETE

BERTA Balázs¹, KOMÁROMY Hedvig², SCHWARCZ Attila¹, KAJTÁR Béla³, BÜKI András¹, KUNCZ Ádám¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs

²NEURO CT KFT Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

| Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.74.0211> | www.elitmed.hu

A CASE OF DESTRUCTIVE CERVICAL SPONDYLARTHROPATHY RELATED TO CHRONIC DIALYSIS

Berta B, MD; Komáromy H, MD, PhD; Schwarcz A, MD, DSc; Kajtár B, MD, PhD; Büki A, MD, DSc; Kuncz Á, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2021;74(5-6):211-215.

A szerzők egy 61 éves krónikus veseelégtelenségben szenvedő, 23 éven át dializált férfi destruktív nyaki spondylarthropathiás esetét közlik. A beteg panaszai hirtelen kialakuló, heves, nyakba és mindkét vállövbe sugárzó fájdalommal jelentkeztek neurológiai tünetek nélkül. A nyaki és háti gerincszakasról készült CT- és MR-képelemzéssel a VI. és VII. nyaki csigolyák állományi destrukcióval járó súlyos kompressziós törése látszott, ami a gerinc- és a gyökcsatornák szűkületét okozta. Az instabil nyaki gerinctörés és a nagy fájdalmak miatt 360 fokos rögzítés történt (VI. és VII. nyaki csigolyák corpectomiája, autológ csonttal való pótlása, elülső lemezes, majd hátsó csavaros-rudas rögzítés). A műtétet követően a fájdalmak megszűntek, neurológiai kórjel nem alakult ki, a beteg önálló életvitelre alkalmassá vált. A korai posztoperatív nyaki gerinc-CT-felvételeken az implantátumok és a csigolyák helyzete megfelelő volt, viszont a 6 hónapos ellenőrző CT-vizsgálat az I. háti csigolyában lévő elülső csavarok 2 mm-es ventralis elmozdulását és a lemez előemelkedését mutatta. A beteg akut cardiopulmonalis dekompenzációban hunyt el az egyéves kontrollt megelőzően.

A magyarországi irodalomban másodikként leírt eset felhívja a figyelmet a krónikus dialízis talaján kialakult súlyos spondylarthropathia szövődmenyeképp a patológias csigolya-összeroppanás lehetőségére, részletezi a jellegzetes radiológiai és szövettani elváltozásokat. Ezen kórkép a betegek életminőségének jelentős csökkenésével járhatnak, és konzervatív kezelés mellett ritkán vezetnek érdemi javuláshoz. A szerzők tapasztalatuk és az irodalmi adatok alapján a csontok állagának rossz minősége miatt a 360 fokos rögzítést javasolják, amellyel a beteg már a korai posztoperatív szakaszban biztonságosan mobilizálható.

A case of a 61-year-old male patient suffered chronic renal failure and dialysed for 23 years with destructive cervical spondylarthropathy is presented. The patient presented with sudden onset of cervical pain radiating into his shoulders without neurological deficits. CT and MRI of the cervical and thoracic spine revealed severe destructive changes and compressive fractures of C6 and C7 vertebrae which caused the narrowing of the nerve root canals at these levels. A 360-degree fixation was performed to treat the unstable fracture and the patient's pain (C6 and C7 corpectomy, autolog bone graft replacement of the two vertebral bodies, anterior plate fixation and posterior instrumentation with screws and rods). Postoperatively the patient had no significant pain, no neurological deficit and he was able to manage independent life himself. During the immediate follow-up CT of the neck showed the satisfactory position of the bone graft and the metal implantations. The 6 months follow-up CT revealed the anterior migration of the two screws from the Th1 vertebral body and 2 mm ventral elevation of the caudal end of the plate from the anterior surface of the Th1 vertebral body. The 1-year follow-up could not be performed because the patient died due to cardio-pulmonary insufficiency.

This is the second Hungarian report of a chronic dialysis related severe spondylarthropathy which may cause pathologic fractures of the vertebral bodies. The typical radiological and histological findings are discussed.

This disease affect patients' quality of life and the conservative treatment alone seems to be ineffective in most cases. Based on the literature and personal experiences, the authors suggest 360-degree fixation of the spine to

Levelező szerző (correspondent): Dr. KUNCZ Ádám, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: 72 535932, fax: 72 535931, e-mail: kuncz.adam@pte.hu
<https://www.orcid.org/0000-0003-1246-653X>

Érkezett: 2020. május 4. Elfogadva: 2020. május 26.

Kulcsszavak: destruktív spondylarthropathia, krónikus dialízis, amyloidosis, corpectomia, 360 fokos rögzítés

A krónikus veseelégtelenség kezelésére használt rendszeres dialízis velejárója a β_2 -microglobulin felszaporodása a szérumban, ami amyloid szálcák képződéséhez és szervezetben történő lerakódásához vezethet (amyloidosis)¹. Az amyloid lerakódása elsősorban a csontokban, ízületekben és a zsigerekben, az extracelluláris térben figyelhető meg². A lerakódott amyloid a szövet normális szerkezetét megváltoztatja, a csontos struktúrákban pseudoarthrosist, csontcystákat, rossz csontminőséget hoz létre, a synovialis hártyák amyloidpozitív gyulladással elváltozásokat mutatnak³⁻⁵.

A meggyengült csontszerkezet nem képes ellenállni az erőbehatásoknak, és patológiás csonttörés alakulhat ki. Az irodalomban leggyakrabban a nyaki gerincszakaszon írtak le krónikus dialízishez társuló destruktív spondylarthropathia (DSA) talaján kialakuló törést⁶⁻¹², de más régiók, így a combnyak, a csípő¹³ és a kéz, valamint a csukló is⁴ érintett lehet.

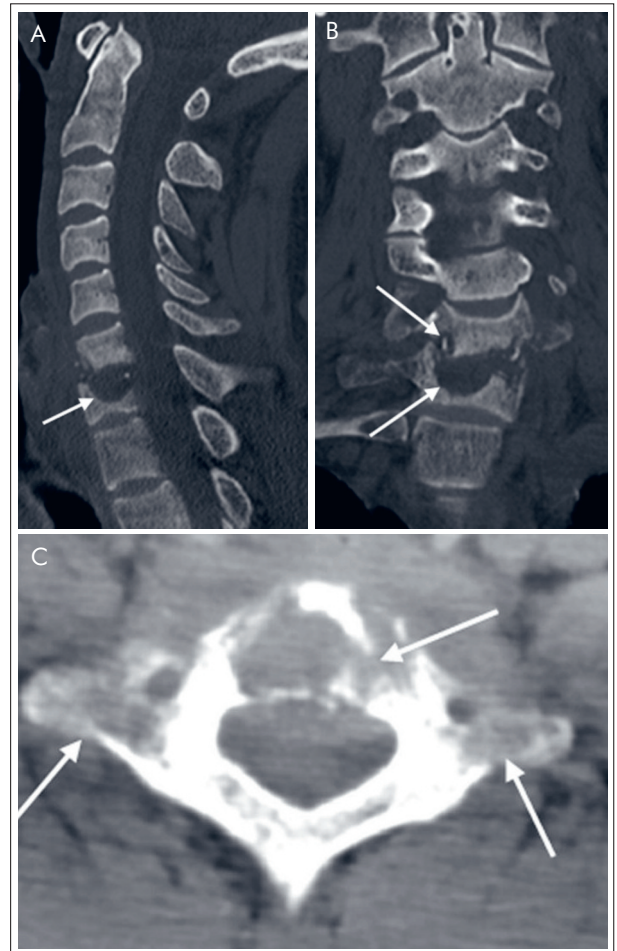
Magyarországon ma mintegy 6 ezer krónikus veseelégtelenség miatt dializált beteg van, akiknél a krónikus dialízishez társuló amyloidosis potenciálisan kialakulhat. Nincsenek pontos statisztikai adatok arra vonatkozóan, hogy ez milyen arányban fordul elő, és arra vonatkozóan sem, hogy az amyloidosisos betegek közül hányan válnak tünetekkel járó spondylarthropathiássá. Valószínűleg a tünetokozó DSA-k száma kicsi, de a tünetek súlyossága miatt érdemesnek tartjuk a kórfolyamatra, annak diagnosztikájára¹ és lehetséges kezelésére felhívni a figyelmet.

Esetismertetés

A 61 éves férfinak gyermekkor óta ismert volt polycystás vesebetegsége. Krónikus veseelégtelenség miatt 26 éves korában peritonealis dialízisre szorult, majd vesetranszplantációra került. Egy évtizeddel később magas vizeletfehérje és vizeletmennyiség-csökkenés miatt vizsgálták, ezt követően rendszeres hemodialízis-kezelésben részesült. A beteg 61 éves korában hirtelen kialakult, heves,

provide sufficient stability for the vertebrae of "bad bone quality", and early mobilisation of the patient can be achieved.

Keywords: destructive spondylarthropathy, chronic dialysis, amyloidosis, corpectomy, 360-degree fixation



1. ábra. A műtét előtt készült nyaki gerinc-CT-n (A: sagittalis, B: coronalis, C: axialis síkú) a VI. és VII. nyaki csigolyák lyticus állományi destrukcióval járó kompressziós törése látható. A processus transversusok és a corpusok egyaránt érintettek (nyilak)

nyakba és mindkét vállövbe sugárzó fájdalmai miatt került kórházi felvételre, neurológiai tünetei nem voltak. A nyaki és háti gerincszakaszról CT- és MR-vizsgálat készült, amelyek a VI. és VII. nyaki csigolyák állományi destrukcióval járó súlyos kompressziós törését ábrázolták (1. és 2. ábra). A durazsákon benyomat volt látható, a kilépő idegyökök csontos csatornája mindkét oldalon beszű-

kült. A beteg elviselhetetlen fájdalomról panaszkodott, amit kábító fájdalomcsillapító alkalmazása mellett is érzett. Az egyértelműen instabil törés és a nagy fájdalom miatt a VI. és VII. nyaki csigolyák corpectomiája, azok csípőlapátból vett autológ csonttal való pótlása és 360 fokos (C. V. – Th. I. elülső lemezes, majd hátsó csavaros-rudas) rögzítése történt. A műtétet követően a fájdalom megszűnt, neurológiai kórjel nem alakult ki, a beteg önálló életvitelre alkalmassá vált, és könnyebb munkát is végzett (Neck Disability Index: 12/50, enyhe rokkantság).

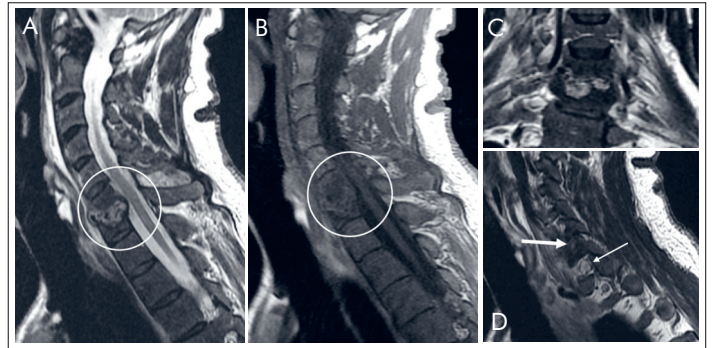
A műtétet követő korai nyaki gerinc-CT-felvételeken az implantátumok és a csigolyák helyzete megfelelő volt (**3. ábra**), viszont a 6 hónapos ellenőrző CT-vizsgálat az I. háti csigolyában lévő elülső csavarok 2 mm-es ventralis kimozdulását és a lemez előemelkedését mutatta (**4. ábra**). A többi rögzítő elem helyzete továbbra is változatlan volt.

A beteg veseelégtelensége szövődményeként súlyos szív- és érrendszeri betegségben is szenvedett, melynek talaján kialakult akut cardiopulmonalis dekompenzációban hunyt el az egyéves kontrollvizsgálatot megelőzően.

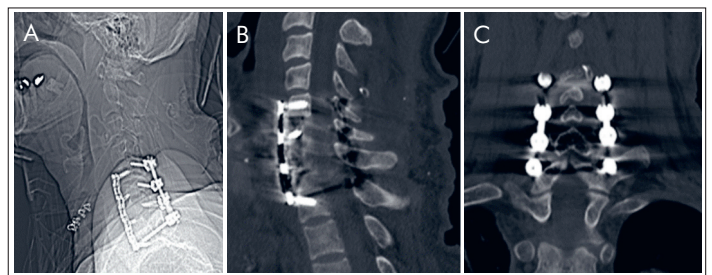
A műtét során eltávolított minta szövettani vizsgálat során vastos periosteummal rendelkező, elvékonyodott corticalis állományt reprezentáló trabecularis csontszövetnek bizonyult, a trabecularis állományban krónikus, nem specifikus gyulladás volt látható fibrosissal (**5. ábra**). A folyamat a csontvelőt, néhol a corticalis csontszövetet is érintette, a periostealis kötőszövetbe is kitört. Granulomatousus gyulladás, vasculitis, illetve perivascularis amyloidlerakódás nem volt észlelhető, ugyanakkor gócosan a krónikus gyulladásban nagy, amorf Congo vörös pozitív amyloiddepozitumok voltak azonosíthatók. Polarizációs mikroszkópiával típusos anisotropia volt megfigyelhető (**4. ábra**).

Megbeszélés

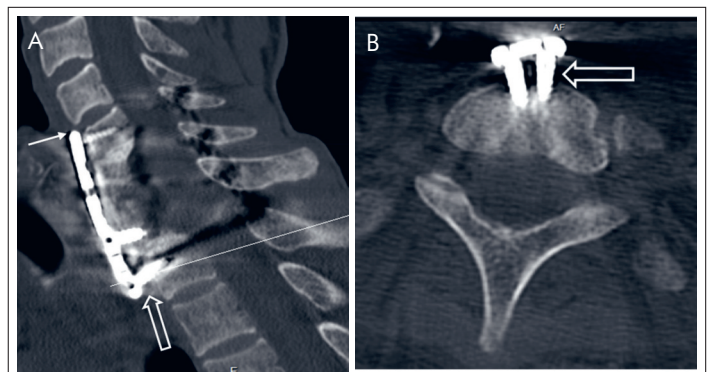
A hosszan tartó dialízis ismert komplikációja az amyloidosis, ami ízületi és csontváltozásokat okozhat^{1,2}. A kórkép a 20. század 80-as éveitől vált ismertté, az első, dialízishez köthető DSA-ról szóló közlemény 1984-ben jelent meg⁹, az első hazai esetismertetés 2003-ban történt¹. A folyamat bármely csontban előfordulhat, de az irodalmi adatok alapján a leggyakoribb előfordulási helye a gerinc, a kéz és a csukló csontjai és ízületei. A problémák a csontok és ízületek arthritises jellegű panaszaiából, valamint a meggyengült csontszerkezet okozta patológiás törésekből, illetve azok következményeiből adódnak.



2. ábra. A műtét előtt készült nyaki gerinc-MRI. **A:** T2-súlyozott mérésen a laesio hyperintens. **B:** T1-súlyozott sagittalis mérésen a laesio hypointens; a duraszákon ventralisan benyomat látható. **C:** T2-súlyozott coronalis mérés. **D:** a bal oldali kilépő C.7. idegyök csontos csatornája beszűkült (vastag nyíl)

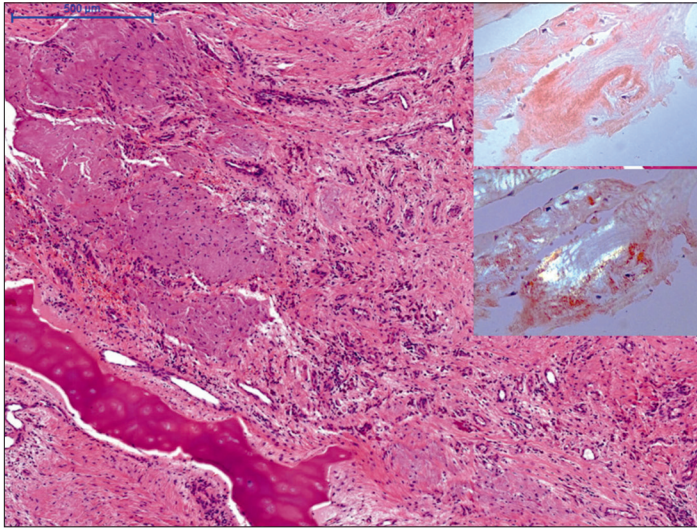


3. ábra. Közvetlenül a stabilizációs műtétet követően készült CT-felvételek (**A:** scout, **B:** sagittalis rekonstrukció, **C:** coronalis rekonstrukció) a csigolyák, a csontgraft és az implantátumok megfelelő helyzetét mutatják



4. ábra. A 6 hónapos ellenőrző CT-felvételeken (**A:** sagittalis rekonstrukció, **B:** axialis síkú felvétel a Th. I. csigolya magasságában) a Th. I. csigolyába helyezett csavarok kilazulása és a lemez ventralis irányú elmozdulása látható (vastag nyíl). A rögzített szakasz (C. V. – Th. I.) zömülése miatt enyhe szöglettörés alakult ki a C. IV–V. szegmenumban (nyíl)

A képkalkító diagnosztika segítségével a folyamat az anamnézis ismeretében feltételezhető, de jellegzetes, a kórformára specifikus megjelenése nincs. Általában fertőzésre jellemző csontváltozások láthatók, a gerincet érintő folyamat spondylo-



5. ábra. A csigolyából származó biopátium histológiai képe. A fibroticus szövet disszekálja a trabecularis csontállományt, melyben kevés mononuclearis sejt látható. A kép bal oldalán, egy csontgerenda felett amorf, eosinophil anyag észlelhető (hematoxilin-eozin festés, 40× nagyítás). Inzert: Az amorf depozitum Congo vörös festéssel narancsvörös jelölődést mutat (fent), ami polarizációs mikroszkópia során jellegzetes, almazöld anisotropiával volt jellemezhető (lent) (Congo vörös festés, 200× nagyítás)

discitis képét mutatja¹⁴. A konvencionális röntgenfelvételek és a CT cystás és/vagy destruktív csontfolyamatokat mutatnak. Az MRI az ízületekben vagy azok környezetében az amyloidot patológiás lerakodásként ábrázolja, ami a T1- és T2-súlyozott képeken alacsony és/vagy közepes jelintenzitású képződményként jelenik meg. A T2-súlyozott képeken az erős jeladást mutató reaktív eltérések hiánya segíti az infekció diagnózisának kizárását¹³. A kóros anyag beborítja a synovialis hártó, kitölti a subchondralis csontdefektusokat, és átterjed a peri-

articularis lágyrészekre. Általában az ízületi folyadék effúziója is látható.

A biztos kórisme szövettani vizsgálat alapján állítható fel, amely β_2 -microglobulint tartalmazó amyloid lerakódását igazolja.

A DSA esetében a legnagyobb problémát a gerinc instabil törése okozza, ami súlyos neurológiai tüneteket okozhat; jobb esetben „csak” instabil töréssel és az azzal járó fájdalommal találkozunk, mint esetünkben is. A kezelés ennek megfelelően a gerinc deformitásának megszüntetését, az idegi elemek dekompreszióját és a gerinc stabilitásának biztosítását kell, hogy célolja. A rossz csontminőség a rögzítő elemek (csavarok, lemez, rudak) kimozdulásának veszélyét hordozza, emiatt törekedni kell a lehető legerősebb rögzítés kialakítására, jelen esetben a 360 fokos rögzítésre.

Esetünk kapcsán kiemelendő tapasztalat, hogy a Th. I. csigolyába került elülső csavarok helyzete és hossza nem volt optimális. Ennek egyik oka, hogy a műtét során a C. VII. és Th. I. csigolyákat a vállak bevetülése miatt nem lehetett a képerősítő alatt megfelelő síkban látótérbe hozni. Ebből kifolyólag az említett magasságokban a csavarok „vakon”, csak anatómiai támpontokra támaszkodva kerültek behelyezésre. A rögzítés stabilitásának fokozása érdekében bicorticalis csavarok használata, a csigolyák augmentációja, valamint a rögzítés kiterjesztése is mérlegelendő.

Bemutatott esetünkkel arra hívjuk fel a figyelmet, hogy a krónikusan dializált betegek esetében kialakulhat DSA, ami a csigolyák patológiás töréséhez és ennek következtében súlyos neurológiai tünetek, fájdalom kialakulásához vezethet. A gerincoszlop rekonstrukciós műtéte a gyenge csontszerkezet miatt gondosan megtervezett 360 fokos rögzítést tesz szükségessé.

IRODALOM

1. Turda É, Forgács S, Szalay L, Bindics Gy, Mester Á, Borsi L. Destruktív spondylarthropathia dializált betegen. *Osteológiai Közlemények* 2003;11(2):89-91.
2. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:319-28. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S84784>
3. Elder BD, Petteys RJ, Sciubba DM, Wolinsky JP. Challenges of cervical reconstruction for destructive spondyloarthropathy in renal osteodystrophy. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016;30:155-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.005>
4. Fenves AZ, Emmett M, White MG, Greenway G, Michaels DB. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1986;7(2):130-4. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(86\)80133-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(86)80133-0)
5. Kazama JJ, Yamamoto S, Takahashi N, Ito Y, Maruyama H, Narita I, et al. Abeta-2M-amyloidosis and related bone diseases. *J Bone Miner Metab* 2006;24(2):182-4. <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0669-5>
6. Allard JC, Artze ME, Porter G, Ghandur-Mnaymneh L, de Velasco R, Pérez GO. Fatal destructive cervical spondyloarthropathy in two patients on long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992;19(1):81-5. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70208-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70208-1)

7. Hayami N, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Mise K, Hamanoue S, et al. Destructive spondyloarthropathy in patients on long-term peritoneal dialysis or hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2015;19(4):393-8. Epub 2015 Apr 7. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12282>
8. Kaplan P, Resnick D, Murphey M, Heck L, Phalen J, Egan D, et al. Destructive noninfectious spondyloarthropathy in hemodialysis patients: a report of four cases. *Radiology* 1987;162:241-4. <https://doi.org/10.1148/radiology.162.1.3786769>
9. Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Drueke T, Treves R, Dryll A. Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients. *Arthritis Rheum* 1984;27:369-75. <https://doi.org/10.1002/art.1780270402>
10. Abumi K, Ito M, Kaneda K. Surgical Treatment of Cervical Destructive Spondyloarthropathy (DSA). *Spine* 2000;25:2899-905. <https://doi.org/10.1097/00007632-200011150-00011>
11. Yuzawa Y, Kamimura M, Nakagawa H, Kinoshita T, Itoh H, Takahashi J, et al. Surgical treatment with instrumentation for severely destructive spondyloarthropathy of cervical spine. *Clinical Spine Surgery* 2005;18:23-8. <https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000133494.70621.2e>
12. Van Driessche S, Goutallier D, Odent T, Piat C, Legendre C, Buisson C, et al. Surgical treatment of destructive cervical spondyloarthropathy with neurologic impairment in hemodialysis patients. *Spine* 2006;31:705-11. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000203716.99392.bf>
13. Kiss E, Keusch G, Zanetti M, Jung T, Schwarz A, Schocke M, et al. Dialysis-related amyloidosis revisited. *AJR* 2005;185:1460-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1309>
14. Theodoru DJ, Theodoru SJ, Resnick D. Imaging in dialysis spondylarthropathy. *Semin Dial* 2002;15:290-6.

NEKROLÓG



Dr. Stipula Magda (1926–2021)

1954-ben végzett a *Budapesti Orvostudományi Egyetemen*. Másod-, harmadéves korában már hallgatta Horányi Béla professzor úr előadásait. Negyedéves korától a II. sz. Kórbonctani Intézetben Haranghy professzor diákköröse volt.

Az egyetem elvégzése után a *Debreceni Egyetem Kórbonctani Intézetében* kapott állást, melynek új vezetője Endes Pongrác professzor lett.

Rendszeres együttműködés és havi közös metszetdemonstráció volt az Idegklinika – „Sántha-klinika” – neuropatológiai laborjában.

A Debrecenben töltött idő után olyan helyre vágyott, ahol neuropatológiával és neurológiával is van lehetősége foglalkozni. 1957-ben került a Horányi Béla professzor által újrászervezett és vezetett *Budapesti Orvostudományi Egyetem I. sz. Neurológiai és Pszichiatriai Klinikájára*. A Debrecenben megszerzett patológia-szakvizsgán kívül neurológiából és pszichiátriából szerzett szakvizsgát. A klinikán lehetősége volt a szövettani laboratóriumi munkára is. A professzor úr „tantermésének” fogadta. Nagy tisztelettel gondolt vissza a későbbiekben is az itt megszerzett szakmai és emberi tapasztalatokra.

1966–67-ben egy évet az USA-ban volt tanulmányúton, ahol lehetősége volt ismert izompatológusok laboratóriumát meglátogatni.

1972-ben családi okból a *gyöngyösi Bugát Pál Kórházba* került, ahol 1992-ig, nyugdíjazásáig mint osztályvezető főorvos vezette a Pszichiátriai és átmenetileg a Neurológiai Osztályt is.

Nyugdíjazása után igazságügyi pszichiáter szakértőként dolgozott 85 éves koráig. Tagja volt a Magyar és Nemzetközi Neuropatológiai Társaságnak, a Korányi Társaságnak és a Magyar Pszichiátriai Társaságnak, a Budapesti Igazságügyi Kamarának. A Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság elnöke volt 10 éven át.

Aktív évei alatt rendszeresen vett részt és adott elő itthoni és külföldi szakmai konferenciákon, elsősorban a hozzá legközelebb álló neuropatológiai témakörben. Nyugdíjas korában nagy örömmel vett részt a „Mi Klinikánk – Emlékek a Balassa utcából” című könyv lektorálásában. A pálya iránti szeretetét családja felé is közvetítette, keresztlánya neurológus és pszichiáter, négy unokája közül egy neurológusrezidens, egyikük pedig negyedéves orvostanhallgató.

Dr. Folyovich András, Böjtös Zsuzsanna
Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság

Tájékoztató az SE Neurológiai és Pszichiátriai Klinikák és Doktori Iskoláik közös, 2021 őszén megrendezésre kerülő „A fájdalom tudománya II.” című kurzusáról

Képzésünk célja elsősorban az, hogy a képzésben részt vevő orvosok, pszichológusok, mentálhigiénés és egyéb segítő szakmákban dolgozó szakemberek átfogó képet kapjanak egyrészt a fájdalom komplex jelenségéről: élettani, pszichológiai, etikai, gazdasági hatásáról, másrészt a gyógyító tevékenység egyik legalapvetőbb feladatáról, a fájdalomcsillapításról. A fájdalmat ne csupán a kóros változások egyik legfontosabb fizikális jeleként ismerjék fel az orvosok és fent említett szakemberek, hanem a magatartás-szabályozás zavarának egyik első figyelmeztető jeleként figyeljenek fel a fájdalomérzet fokozódására, valamint az események negatív érzelmi minőségének magatartás- orvoslási jelentőségére is. Végső célunk, hogy megvalósuljon a mindennapi orvoslásban a fájdalom, különösképpen a krónikus fájdalmak komplex (gyógyszeres és nem gyógyszeres) kezelése.

Terveink között szerepel emellett az is, hogy minden doktoranduszképzésben részt vevő szakember, például egészségügyi mérnök, orvosi fizikus (BME), Pázmány Péter Katolikus Egyetem, ITK Karon végzett, illetve az Orvosi Biotechnológiai MSc képzésben lévő hallgató is bekapcsolódhasson ebbe a képzésbe.

A kurzusmatematika II. része az SE, Neurológiai Klinika és Pszichiátriai Klinika honlapján olvasható.

Az előadások diái az SE, Neurológiai Klinika és Pszichiátriai Klinika honlapján olvashatók.

Érdeklődés: SE, Neurológiai Klinika Titkárság, kovacs.andrea@med.semmelweis-univ.hu

és Doktori Iskola, oszi.alexandra@med.semmelweis-univ.hu

SE, Pszichiátriai Klinika Titkárság, andrassy.dalma@med.semmelweis-univ.hu

és Doktori Iskola kiss.hajnal@med.semmelweis-univ.hu

Prof. dr. Bereczki Dániel, prof. dr. Réthelyi János, dr. Zsombók Terézia

„A fájdalom tudománya II. rész” című kurzus tematikája – 2021. október, november

2021. október 13. szerda 14–17 óra

14:00 – 14:45 Köszöntés 5 percben

1. Az elsődleges fejfájásokról – a kutatás és a terápia legújabb eredményeinek tükrében.

Dr. Bozsik György osztályvezető főorvos, SE, Neurológiai Klinika

14:45 – 15:30 2. A szülészeti nem farmakológiai fájdalomcsillapításról és a farmakológiai csillapítás hátrányairól – pszichológiai vonatkozások.

Dr. Varga Katalin professzor, MTA doktor, ELTE-BTK, Affektív Pszichológiai Tanszék

15:30 – 15:45 szünet

15:45 – 16:30 3. A szülészeti nem farmakológiai fájdalomcsillapításról és a farmakológiai csillapítás hátrányairól – szülészeti-nőgyógyászati vonatkozások.

Dr. Bálint Sándor szülész-nőgyógyász főorvos, Gólyafészek Születésközpont

2021. november 10. szerda 14–17 óra

14:00 – 14:45 Köszöntés 5 percben

1. Lehetőségek és döntések az élet végén. A fájdalomcsillapítás etikai vonatkozásai (terminális palliatív szedáció, eutanázia stb.). A krónikus fájdalomban szenvedőket gyógyító egészségügyi dolgozók szomatomentális állapotát érintő változásokról és ezek prevenciójáról (kiegész, önsegítő / Bálint-csoportok stb.).

Dr. Hegedűs Katalin PhD, egyetemi docens, SE, Magatartástudományi Intézet

14:45 – 15:30 2. A fájdalom és csillapításának magatartásorvostani összefüggései.

Dr. Purebl György PhD, professzor, intézetigazgató, SE, Magatartástudományi Intézet

15:30 – 15:45 szünet

15:45 – 16:30 3. Fájdalomszindrómák neuromodulációs kezelése.

Dr. Erőss Loránd PhD, főigazgató főorvos, OMIII

16:30 – 17:15 4. Tudatos jelenlét alapú (mindfulness) intervenciók a krónikus fájdalmak kezelésében.

Dr. Perczel-Forintos Dóra egyetemi tanár, tanszékvezető, klinikai szakpszichológus

17:15 5. Záróvizsga. Tanfolyamzárás – megbeszélés.