

CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2022. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az epilepsziák genetikus etiológiájára utaló EEG-eltérések (Hungarian)

Clemens Béla, Puskás Szilvia, Dömötör Johanna

Covid-19 és krónikus fájdalom: online felmérés a pandémia alatt fájdalommal élő, ellátásban nem részesülő személyek körében (Hungarian)

Nemes Annamária, Csabai Márta, Szok Délia

Serdülők alvásminősége az internethasználattal összefüggésben (Hungarian)

Fusz Katalin, Bencsik Viktória, Deák András, Takács Krisztina, Pakai Annamária, Oláh András, Somlai Eszter

Az ultrakorai klipelés hatása a túlélésre és a neurológiai kimenetekre súlyos stádiumú, aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzés esetén (English)

Osman Şimsek, Ahmet Tolgay Akinci

A hosszú latenciájú reflexválaszoknak és a kevert idegek csendes periódusainak összehasonlítása különböző hipokinetikus mozgási rendellenességekben (English)

Bengi Gul Turk, Aysegul Gunduz, Gunes Kiziltan, Meral Erdemir-Kiziltan

A szérum MMP-9- és TIMP-1-szintjei, valamint az MMP-9/TIMP-1 arány aurával vagy a nélkül migrénben szenvedő betegek esetén (English)

Fazilet Karademir, Musa Ozturk, Yavuz Altunkaynak, Yasemin Doventas,

Belgin Mutluay, Fulya Basoglu Koseahmet, Sevim Baybas

A rituximab hatása a myasthenia gravis prognózisára: egy központú, törökországi tapasztalat (English)

Mehmet Fatih Gül, Fatma Kara, Merve Boz, Abdüssamet Mutlu,

Serdar Karakullukçu, Cavit Boz

EEG abnormalities indicating the genetic determination of epilepsies (Hungarian)

Béla Clemens, Szilvia Puskás, Johanna Dömötör

COVID-19 and chronic pain: online survey in the domestic population (Hungarian)

Annamária Nemes, Márta Csabai, Délia Szok

Adolescents' sleep quality in the context of Internet use (Hungarian)

Katalin Fusz, Viktória Bencsik, András Deák, Krisztina Takács, Annamária Pakai, András Oláh, Eszter Somlai

The effects of ultra-early clipping on survival and neurological outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage (English)

Osman Şimsek, Ahmet Tolgay Akinci

Comparison of long-latency reflex and mixed nerve silent period responses in various hypokinetic movement disorders (English)

Bengi Gul Turk, Aysegul Gunduz, Gunes Kiziltan, Meral Erdemir-Kiziltan

Assessment of serum MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratio in migraine patients with and without aura (English)

Fazilet Karademir, Musa Ozturk, Yavuz Altunkaynak, Yasemin Doventas,

Belgin Mutluay, Fulya Basoglu Koseahmet, Sevim Baybas

Effects of rituximab on prognosis in myasthenia gravis: A single-center experience from Turkey (English)

Mehmet Fatih Gül, Fatma Kara, Merve Boz, Abdüssamet Mutlu,

Serdar Karakullukçu, Cavit Boz

CLINICAL NEUROSCIENCE

75. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2022. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Tajti János Szeged

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Kovács Tibor Budapest

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Hornyák Csilla Budapest

Tulajdonosi szerkesztőség

Csiba László (Magyar Neurológiai Társaság)
Csépány Tünde (Magyar Neurológiai Társaság)
Banczerowski Péter (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Szabó Sándor (Magyar Idegsebészeti Társaság)
Fekete István (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Kamondi Anita (Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság)
Hollódy Katalin (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Siegler Zsuzsa (Magyar Gyermekneurológiai Társaság)
Barsi Péter (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Kozák Lajos Rudolf (Magyar Neuroradiológiai Társaság)
Eröss Loránd (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)
Dóczy 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)
Takáts 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)
Mirnicz 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: 0,708 (2021)
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.

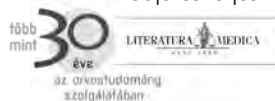
Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft + áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft + áfa/év

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:



a LifeTime Media egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, 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
Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.
(1900 Budapest).
Kézbesítéssel kapcsolatos információk:
(36-1) 767-8262.

www.eLitMed.hu

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- Az epilepsziák genetikus etiológiájára utaló EEG-eltérések (Hungarian) 295**
Clemens Béla, Puskás Szilvia, Dömötör Johanna

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Covid-19 és krónikus fájdalom: online felmérés a pandémia alatt fájdalommal élő, ellátásban nem részesülő személyek körében (Hungarian) 307**
Nemes Annamária, Csabai Márta, Szok Délia

- Serdülők alvásminősége az internethasználattal összefüggésben (Hungarian) 317**
Fusz Katalin, Bencsik Viktória, Deák András, Takács Krisztina, Pakai Annamária, Oláh András, Somlai Eszter

- Az ultrakorai klipelés hatása a túlélésre és a neurológiai kimenetekre súlyos stádiumú, aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzés esetén (English) 325**
Osman Şimsek, Ahmet Tolgay Akinci

- A hosszú latenciájú reflexválaszoknak és a kevert idegek csendes periódusainak összehasonlítása különböző hipokinetikus mozgási rendellenességekben (English) 333**
Bengi Gul Turk, Aysegul Gunduz, Gunes Kiziltan, Meral Erdemir-Kiziltan

- A szérumban MMP-9- és TIMP-1-szintjei, valamint az MMP-9/TIMP-1 arány aurával vagy a nélkül migrénben szenvedő betegek esetén (English) 341**
Fazilet Karademir, Musa Ozturk, Yavuz Altunkaynak, Yasemin Doventas, Belgin Mutluay, Fulya Basoglu Koseahmet, Sevim Baybas

- A rituximab hatása a myasthenia gravis prognózisára: egy központú, törökországi tapasztalat (English) 351**
Mehmet Fatih Göl, Fatma Kara, Merve Boz, Abdüssamet Mutlu, Serdar Karakullukçu, Cavit Boz

REVIEW ARTICLE

- EEG abnormalities indicating the genetic determination of epilepsies (Hungarian) 295**
Béla Clemens, Szilvia Puskás, Johanna Dömötör

ORIGINAL ARTICLES

- COVID-19 and chronic pain: online survey in the domestic population (Hungarian) 307**
Annamária Nemes, Márta Csabai, Délia Szok

- Adolescents' sleep quality in the context of Internet use (Hungarian) 317**
Katalin Fusz, Viktória Bencsik, András Deák, Krisztina Takács, Annamária Pakai, András Oláh, Eszter Somlai

- The effects of ultra-early clipping on survival and neurological outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage (English) 325**
Osman Şimsek, Ahmet Tolgay Akinci

- Comparison of long-latency reflex and mixed nerve silent period responses in various hypokinetic movement disorders (English) 333**
Bengi Gul Turk, Aysegul Gunduz, Gunes Kiziltan, Meral Erdemir-Kiziltan

- Assessment of serum MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratio in migraine patients with and without aura (English) 341**
Fazilet Karademir, Musa Ozturk, Yavuz Altunkaynak, Yasemin Doventas, Belgin Mutluay, Fulya Basoglu Koseahmet, Sevim Baybas

- Effects of rituximab on prognosis in myasthenia gravis: A single-center experience from Turkey (English) 351**
Mehmet Fatih Göl, Fatma Kara, Merve Boz, Abdüssamet Mutlu, Serdar Karakullukçu, Cavit Boz



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



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Biogen Hungary Kft. (2. borítókoldal), Magyar Nemzeti Galéria (291. oldal),
Richter Gedeon Nyrt. (294., 306. és 316. oldal), RadiVert MR Diagnosztikai Központ (324. oldal), Merck Kft. (340. oldal),
Sanofi-Aventis Zrt. (350. oldal), Roche Magyarország Kft. (3. borítókoldal),
Biogen Hungary Kft. (4. borítókoldal)

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

AZ EPILEPSZIÁK GENETIKUS ETIOLÓGIÁJÁRA UTALÓ EEG-ELTÉRÉSEK

CLEMENS Béla, PUSKÁS Szilvia, DÖMÖTÖR Johanna

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kenézy Gyula Campus, Neurológiai Osztály, Debrecen



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0295> | www.elitmed.hu

EEG ABNORMALITIES INDICATING THE GENETIC DETERMINATION OF EPILEPSIES

Clemens B, PhD; Puskás Sz PhD; Dömötör J, MD
Ideggyogy Sz 2022;75(9–10):295–305.

Minden epilepszia örökletes és szerzett tényezők együttes hatására alakul ki, ezért a gyakorlatban minden beteg esetében törekedni kell a szerzett és genetikus tényezők szerepének minél alaposabb elemzésére. A szerzők e gondolat jegyében felidéznek mindazokat a hagyományos EEG-felvételeken megjelenő eltéréseket, amelyek a genetikus eredetre utalnak, és egyben az epilepsziák építőköveit jelentő endofenotípusok. Ezek a következők: spontán vagy hiperventilációra jelentkező generalizált tüske-hullám minta, fotoszenzitivitás, fokális tüskepotenciálok, 4–7 Hz θ -ritmus, occipitalis intermittáló ritmosos δ -aktivitás, φ -ritmus, generalizált monomorf α típusú háttértevékenység. A szerzők a régebbi ismereteket kiegészítik újabbakkal, amelyek a minták eredeti leírásától napjainkig a szakmai irodalomban megjelentek. A munka tartalmazza az említett EEG-aktivitások (minták) rövid leírását, ahol ismert, ott az ideglettani hátteret, az életkorral és az epilepsziákkal mutatott együttállást. A mintáknak patogenetikus, patoplasztikus jelentése van, ami a kórkép várható súlyosságára, kezelhetőségére és prognózisára utal. Ez fontos kiegészítő információ, amit a szindróma megjelölése önmagában nem tartalmaz. A szerzők példát adnak arra, miként lehet a diagnosztikai epilepszia-kategóriákat ideglettani tartalommal és örökletességre vonatkozó adatokkal megtölteni. A minták örökletessége az általuk jelzett agyi állapot örökletességére utal, ami a családtervezésben felhasználható adat.

Kulcsszavak: az epilepszia örökletes etiológiája, EEG-markerek, neurofiziológia, örökletesség, klinikai alkalmazás

Genetic and acquired factors contribute to epileptogenesis in all epilepsy syndromes and patients. A comprehensive evaluation of both components of etiology is essential in every patient. In this review, the authors enumerate the EEG abnormalities indicating the genetic determination of epilepsy. The authors briefly describe generalized spike-and-wave paroxysms, focal spikes and sharp waves, photosensitivity, 4–7 Hz theta rhythm, 2–4 Hz occipital intermittent rhythmic delta activity, phi rhythm, and generalized monomorphic alpha EEG background activity. For each abnormality, the authors review prior knowledge and add recent research results. The neurophysiological meaning of the abnormalities, age distribution, the relationship to epilepsy, the role of the EEG patterns in epileptogenesis, clinical presentation, and prognosis in the individual patient are the main aspects of description and discussion. These EEG abnormalities may shape the typical, syndrome-specific phenotype, forecast severity of the disease and difficulty of treatment or pharmacoresistance, and modify the syndrome-specific general prognosis of the syndrome. Relationship to epilepsy and heritability data of the EEG abnormalities can help to estimate the risk of epilepsy in the offspring. Epilepsy syndromes are taxonomic diagnostic categories that might be enriched with neurobiological meaning and heritability relations.

Keywords: genetic epilepsy etiology, EEG markers, neurophysiology, heritability, clinical utility

Levelező szerző (correspondent): Dr. PUSKÁS Szilvia, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kenézy Gyula Campus, Neurológiai Osztály; 4031 Debrecen, Bartók Béla u. 3.
Telefon: +36 52 511792, fax: +36 52 511729, e-mail: szilvia.puskas@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0001-8471-1288>

Érkezett: 2021. június 2. Elfogadva: 2021. október 19.

Mottó: „De hogy felfedezéseik rejtve ne maradjanak, és hogy elterjedésük előtt veszendőbe ne menjenek... azért két oszlopot emeltek... az egyiket égett agyagból, a másikat kőből, s mindegyikre felerótták tudományukat...” (Josephus Flavius: Archailogia Iudaica, Kr. e. 1. század, cit.: Várkonyi Nándor: Szíriai oszlopai, Magvető Könyvkiadó, 1972).

Az epilepsziák kettős etiológiája

Minden epilepszia örökletes és szerzett tényezők együttes hatására alakul ki. Az örökletes (genetikus) tényezők és szerzett ártalmak hatása több, részben még felderítetlen mechanizmus útján összegződik^{1,2}. Ezért a neurológia és epileptológia művelőinek az örökletes és szerzett tényezők minél alaposabb felderítésére kell törekedni minden beteg esetében. A laesió komponens felderítésére irányuló eljárások (döntően MRI) iránti érdeklődés töretlen és öröndetes. Ezzel szemben a szakmai irodalomból, oktatásból és a neurológiai gyakorlatból kiszorulni látszanak az epilepszia genetikai hátterének megítélését célzó hagyományos módszerek. A szerzők itt az EEG-vizsgálatra gondolnak, aminek lehetőségei korántsem merültek ki az epilepsziában és az egyéb betegségek terén³. A mai epilepsziadiagnosztika taxonómiai szempontú, célja az epilepszia szindróma megállapítása. A jól körülírt, elsősorban idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) esetében ismerjük a genetikai etiológia döntő szerepét a kórkép keletkezésében. Azonban a nagyfokú genetikai heterogenitás miatt a szindrómákra megállapított örökleteségi adatok populációs értékek⁴, amelyek az egyes betegekre és családokra nézve csak a genetikai komponens súlyának hozzávetőleges becsülését teszik lehetővé. A fokális epilepszia (FE) formakörben a legtöbb eset úgynevezett nem szindrómás epilepszia⁵, amiben a genetikai és szerzett etiológia szerepét még csak becsülni sem lehet, hacsak a családi anamnézis nem utal rá. A genetikai komponensre utaló adatokat azért is keresni kell, mert az epilepsziagenetika újabb vonulata szerint FE-betegeknél jóval gyakoribb a genetikai etiológia, mint azelőtt gondoltuk⁶. Ezért szükséges az epilepszia genetikai meghatározottságára utaló EEG-eltérések felismerése és helyes értelmezése, ami idegéletteni és örökleteségre vonatkozó tartalommal töltheti meg a diagnosztikai kategóriákat, az epilepsziaszindrómákat.

A 100 éve tartó EEG-adatgyűjtés során több eltérést leírtak, amelyek az epilepszia genetikai etiológiájára utalnak. Közös vonásuk az epilepsziákkal való statisztikai és biológiai összefüggés és

az örökleteség. Felismerésük segít az epilepszia örökletes (genetikai) gyökereinek feltárásában, akár egy beteg, akár egy szindróma tekintetében. Munkánk célja az ide tartozó ismeretek felelevenítése, kiegészítése az időközben összegyűltekkal, korszerű idegéletteni értelmezéssel, valamint az értékes adatok elfelejtésének és az EEG- és neurológiai gyakorlatból történő kiszorulásának megakadályozása (lásd mottó).

Generalizált tüske-hullám paroxysmusok

A generalizált tüske-hullám (generalized spike and wave, GSW) paroxysmus az epilepsziaszindróma megállapításában hasznosítható jelenség. IGE és egyéb genetikai generalizált epilepsziák (GGE)⁷ esetében a GSW diagnosztikai kritérium, tehát per definitionem nem létezik generalizált epilepszia GSW-paroxysmus nélkül⁸. A GSW-paroxysmusnak egyértelmű idegéletteni jelentése van: fokozott agykérgi excitabilitásra és ezáltal fokozott roham- és epilepsziakészségre utal⁹. A fokozott agykérgi excitabilitás alapja az agykérgi izgalmi és gátló folyamatok egyensúlyának eltolódása az előbbiek javára. Ilyen állapot előidézhető kísérletesen, és megjelenhet természetes úton, átmenetileg vagy tartósan. Az agykérgi excitabilitás átmeneti fokozódásához vezet az élettani környezet megváltozása és mindazok az állapotok, amelyeket mint rohamprovokáló tényezőket ismerünk¹⁰. Tartósan fennálló, fokozott agykérgi excitabilitást számos genetikai variáció okoz. Egy 2020-ban közzétett áttekintésből kiderül, hogy valamennyi epilepsziát okozó vagy arra hajlamosító génhiba a neuronális excitabilitás fokozása útján fejti ki hatását¹¹. Újabban transcranialis mágneses ingerlés segítségével kimutatták az alkati, azaz genetikusan meghatározott fokozott agykérgi excitabilitást IGE- és FE-betegeknél és tünetmentes testvéreikben¹². Valószínű, hogy ennek strukturális alapja a kvantitatív MR-vizsgálat segítségével kimutatott örökletes, összetett fejlődési zavar IGE-betegeknél és tünetmentes testvéreikben¹³.

A GSW-paroxysmus örökleteségére, családi halmozódására számos adat utal az IGE formakörben. A statisztikák az elsőfokú rokonokra vonatkoznak, de az örökleteség néha távolabbi hozzátartozókban is valószínűsíthető. A szóban forgó rokonok egy része szintén epilepsziás, más része tünetmentes, csupán a GSW-minta hordozója. Ha IGE-beteg epilepsziás és nem epilepsziás elsőfokú rokonait együttesen vizsgáljuk, a betegek testvérei között 40%-ban, a betegek szülei között 7%-ban

találunk GSW-aktivitást¹⁴, IGE-betegek gyermekei között pedig 45–64%-ban¹⁵. Mások IGE-betegek testvérei között 13%-ban találtak GSW-paroxysmusokat, szemben a nem epilepsziás kontrollszemélyek testvérei között észlelt 2,9%-kal¹⁶. Az utóbbi vizsgálatban a GSW gyakorisága két életkori csúcst mutatott, 3–6 és 13–15 éves kor között, ami genetikai heterogenitásra utal. Ha a vizsgálatot IGE-betegeknek csupán a tünetmentes elsőfokú hozzátartozóira korlátozzuk, a GSW-mintahordozás aránya 5–8%¹⁷. Alvást is tartalmazó felvételeken IGE- (absence) betegek tünetmentes testvérei körében 47–72% volt a GSW-mintahordozók aránya¹⁸. Az arányszámok nagy szóródást mutatnak, aminek technikai oka lehet, mint például a felvétel hossza, az éberségi szint változása a felvétel idején, a hiperventiláció kivitele. Annyi bizonyos, hogy IGE-betegek elsőfokú rokonaiban a GSW-paroxysmus gyakorisága többszöröse annak, amit egészséges személyekben találtak^{19, 20}. Megjegyzendő, hogy e statisztikákban a fényingerléssel kiváltott GSW-paroxysmusok nem szerepelnek (lásd alább).

GSW-paroxysmusok FE-betegekben is előfordulhatnak. E társulást a gyakorlatból ismerjük, bár az előfordulás gyakoriságára nem találtunk megbízható adatot. A GSW-paroxysmus idegéletani háttere az FE formakörben (a tünetmentes mintahordozókat is beleértve) is a fokozott agykérgi ingerlékenység. A genetikusan meghatározott agykérgi excitabilitás mindkét féltekére vonatkozik, amint azt FE-betegek tünetmentes rokonaiban látjuk. Ezzel szemben magukban a betegekben a körülírt epilepsziás folyamat ezt módosítja, és az eredő excitabilitás az epilepsziás fókuszt oldalán nagyobb lesz, mint az ellenoldali féltekében²¹. Talán ennek tudható be, hogy FE-betegekben a GSW-paroxysmusok gyakran szabálytalanok, és következetes aszimmetriát mutatnak²². Ami az örökletességet illeti, FE-betegek epilepsziás és nem epilepsziás testvéreit együtt vizsgálva, 20%-ban találunk GSW-paroxysmust¹⁵.

CSALÁDTÖRTÉNET

Az anyának körülbelül 30 éves koráig nagyobb betegsége nem volt, korai és későbbi fejlődése rendben zajlott. Harmincas éveiben súlyos alkoholbeteg volt, 39 évesen elvonókezelésen vett részt. Az alkohol elhagyása utáni időszakban két generalizált tónusos-clonusos rohama zajlott le. Neurológiai statusában ekkor eltérés nem volt, az EEG GSW-paroxysmusokat mutatott, a koponya-CT enyhe, diffúz agyi és kisagyi sorvadást. A rohamok miatt karbamazepint állítottak be. Ezután órákig tartó ködös állapotok jelentkeztek, amelyek EEG-vel

igazolton absence statusok voltak. A karbamazepint elhagyták, és napi 1200 mg valproátot kapott, ami mellett semmiféle rohama nem volt, az EEG normalizálódott, és absztinens maradt.

Egyetlen gyermekét az anya 23 évesen szülte. A fiú születése, fejlődése szintén rendben zajlott. Első rohamáig komolyabb betegsége nem volt. Első generalizált tónusos-clonusos rohama 13 éves korában jelentkezett, majd a rákövetkező négy év alatt ötször ismétlődött. Első neurológiai és EEG-vizsgálatát 17 éves korában végeztük. Neurológiai statusa normális volt, az EEG GSW-paroxysmusokat mutatott, a koponya-MRI normális volt. Napi 500 mg valproátot állítottunk be, ami mellett 21 éve rohammentes. Állását, jogosítványát félti, ezért közösen a gyógyszeresedés fenntartása mellett döntöttünk.

Egyéb epilepsziás jelenség a fiú apai nagybátyjánál jelentkezett, lelet szerint GSW-minta kíséretében. Átvizsgálás során absence statusnak minősítették, további adatai nem hozzáférhetők.

Elemzés: mindhárom családtagban generalizált rohamok és GSW-paroxysmusok jelentkeztek, ami a családban meglévő, genetikai, örökletes roham- és epilepsziához utal. Ezt tükrözik az anya megvonásos rohamai (nem minden alkoholista lesz rohama megvonás után), gyógyszer által provokált absence statusai (nem minden IGE-betegben jelentkezik absence status karbamazepin hatására) és a fiú apai nagybátyja absence statusai. Feltehető (de nem bizonyítható), hogy a fiú betegsége (kizárólag tónusos-clonusos rohamokkal járó IGE) az anyai és apai ágról érkezett roham- és epilepsziakésztség összegződése következtében alakult ki.

Fokális epileptiform potenciálok

Fokális vagy regionális tüskéket, meredek hullámokat, tüske-lassú alakokat (egyszerűség kedvéért a továbbiakban: tüske) általában körülírt epilepsziás folyamat jelének tartunk. FE-betegekben való jelentkezésüket ezért természetesnek vesszük. Idegéletani szempontból a fokális tüske súlyosabb működészavart jelez, mint a GSW-paroxysmus^{23, 24}. A fokális tüske és az ipsilaterális fokozott agykérgi excitabilitás együtt jelentkezik²¹, ami azonban nem jelent oki kapcsolatot köztük. E munkánkban a tüskék azért szerepelnek, mert valamilyen mértékű, epilepsziával kapcsolatos örökletességet jeleznek, még ha erről egységes kép nem is rajzolódik ki. Fokális tüskék gyakrabban jelentkeznek epilepsziára nézve pozitív családi anamnéziséű betegekben, mint azokban, akik rokonságában nincs epilepsziás beteg²⁵.

Fokális tüskék FE-betegek rokonságában (bele-

értve az epilepsziás és nem epilepsziás személyeket) 20–50%-ban fordulnak elő, ami örökletes hajlamra utal^{15, 26}. E két tanulmányban azt is említik, hogy epilepsziás nők gyermekeiben gyakrabban fordul elő epileptiform EEG-eltérés, mint epilepsziás férfiak gyermekeiben. Ez azért érdekes adat, mert párhuzamot mutat az epilepsziák örökletességének erősebb anyai, mint apai meghatározottságával, amire ma sincs kielégítő magyarázat²⁷. A centrotemporális tüskét hordozó személyek (akik benignus centrotemporális epilepsziás betegek vagy tünetmentes tüskéhordozók) testvérei körében 6%-ban találtak fokális tüskét az éber és alvós szakaszt is tartalmazó felvételeken¹⁸.

Fokális tüske IGE-betegekben is megjelenhet, a „kötelező” GSW-paroxysmus mellett. Az összefüggést sokan vizsgálták, összesített adatok szerint 7% és 67% között van a társulás aránya²⁸. Az adatok nagy szóródása valószínűleg a vizsgált betegcsoportok különbözőségére és technikai körülményekre vezethető vissza. Az elemzésből kimaradt az eddigi legnagyobb anyag, amelyben 430 tüske-hullám epilepsziás (absence) beteg klinikai és EEG hosszmetzeti képét tárgyalják²⁹. Ők absence rohamok esetében 43%-ban, társuló generalizált tónusos-clonusos rohamok esetében 58%-ban találtak fokális tüskепotenciálokat, különféle lokalizációban. A prospektív, éber és alvós EEG-szakaszok együttes értékelésére alapozott tanulmány különös érdeme a klinikai és EEG-eltérések időrendi megjelenésének elemzése a hosszú távú követésben, ami az agyi érési folyamatok és epileptiform potenciálok kapcsolatába nyújt betekintést. Gyakorlati szempontból fontos, hogy absence betegek prognózisát nem rontja a fokális tüske társulása³⁰. Fokális tüske nemcsak IGE-betegekben, de azok hozzátartozóiban is előfordul¹⁷.

Epileptiform potenciálok életkori függősége

Ha epileptiform potenciálok epidemiológiáját egyes (bármely okból EEG-laboratóriumba utalt) csoportban vizsgáljuk, feltűnő azok halmozódása fiatalkorban, az epilepszia gyakoriságának első életkori csúcsával egy időben³¹. Az 1. és a 16. életév között a tüskék és rohamok szinte egybeeső kumulatív incidenciagörbéi közös, életkorfüggő genetikai háttérre engednek következtetni. Az epileptiform potenciálok maximális gyakorisága az 5–11. év közti életszakaszban található. Összefüggés van a fokális tüskék lokalizációja és az életkor között is: az occipitalis, temporalis és centrális tüskegócok gyakorisága életkori csúcsot mutat négy,

nyolc és nyolc-kilenc éves korban, ebben a sorrendben^{31, 32}. Örökletességről nincs szó a vizsgálatban, azonban az életkori csúcsok önmagukban is genetikusan meghatározottságra és agyi fejlődéssel való kapcsolatra utalnak. Egy hosszmetzeti vizsgálat eredményét is figyelembe véve¹⁹ az a benyomás alakulhat ki, hogy a gyermek- és serdülőkorú tüskék és GSW-paroxysmusok nagyobb része az agyi fejlődés genetikusan meghatározott zavarát vagy annak átmeneti kisiklását tükrözi („developmental disorders”), rohamokkal vagy a nélkül³³. Ezt legtisztább formában a BCTE (benignus centrotemporális epilepszia) példázza, amelynek tüske- (pontosabban, meredek-lassú) potenciálja gyermekkorban jelenik meg, majd típusos (malignus evolúciót nem mutató) esetekben spontán eltűnik. Általános iskolai osztályok tünetmentes tagjainak EEG-szűrése és a gyermekek néhány éves követése arra utal, hogy a fokális tüske tünetmentes hordozóiból nem lesz epilepsziás beteg¹⁹; ez alól mi magunk két kivételt észleltünk az elmúlt 40 évben. Sajnálatos, hogy felnőttkorban jelentkező epileptiform potenciálok esetében nem vizsgálták azok örökletességét, sem azt, hogy mennyiben tekinthetők genetikusan háttérűnek vagy alternatív, postnatalis-szerzett epileptogén folyamat velejárájának.

Fotoparoxysmalis válasz

A fotoparoxysmalis (FP) válasz intermittáló fényinger, ritkábban összetettebb vizuális ingerlés kapcsán kimutatható EEG-jelenség. Az FP-válasz a tágabb értelemben vett optikai ingerekre jelentkező agyi érzékenység megnyilvánulása³⁴. Idegéletani alapja az occipitalis kéreg fokozott excitabilitása, ami nyugalmi helyzetben is meghaladja a nem fotoszenzitív személyekét, de fényingerlés alatt tovább fokozódik, és kiterjed a motoros kéregre is³⁵. Idegrendszeri betegségek közül az FP-válasz elsősorban az epilepsziához kötődik. Gyermek- és serdülőkorban az epilepsziás betegek 25%-ában jelentkezik³⁶, leggyakrabban juvenilis myoclonosus epilepsziában. A 20–30. életév után gyakorisága az életkorral nagyjából arányosan csökken. Gyakrabban jelentkezik IGE-, mint FE-betegekben, és gyakrabban lányokban, mint fiúkban. FP-válasz egészséges személyekben is megjelenik, összesített adatok szerint 1–9% gyakorisággal, szintén elsősorban gyermek- és fiatalkorban³⁷.

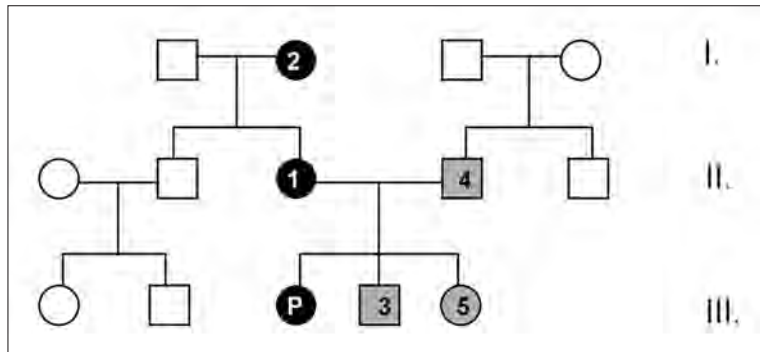
Az FP-válasz genetikai háttére pontosan nem ismert, de örökletességét, családi halmozódását a szerzők egyöntetűen állítják. A genetikai meghatározottság mértéke egyenesen arányos az FP-válasz térbeni kiterjedésével³⁸. Összesített adatok

alapján az FP-választ mutató (részben epilepsziás, részben egészséges) személyek elsőfokú hozzátartozói körében 20–60%-ban regisztrálható FP válasz³⁹. Érdekes, hogy ez az arány megegyezik az FP választ mutató személyek epilepsziás és nem epilepsziás testvéreiben. A különbség a válasz intenzitásában van, ami nagyobb az epilepsziás, mint a nem epilepsziás testvérekben³⁶. Nagy gyermekpopuláció standardizált fényingerléssel történő vizsgálata során (ami megbízhatóvá teszi az eredményeket) FP-választ jelentkező IGE-betegek 46%-ában és FE-betegek 20%-ában; a fiúk 37%-a, a lányok 27%-a volt fotoszenzitív⁴⁰.

A fenti adatokból kiderül, hogy az epilepsziák és az FP válasz részben kapcsolatosan, részben egymástól függetlenül öröklődnek. A spontán jelentkező GSW-paroxysmusok és a fényingerléssel kiváltott FP társulása kétféle kóros genetikai befolyásra utal, amelyek összegződnek, és farmakorezisztenciára hajlamosítanak^{41, 42}. Ugyanez az együttállás a proband testvéreiben több mint kétszeresére növeli az epilepszia kockázatát ahhoz képest, ami az együttállást nem mutató betegekre jellemző³⁹.

CSALÁDTÖRTÉNET

A családfa az **1. ábrán** látható. A proband (P) anamnézise 11 éves koráig eseménytelen volt. Ekkor kezdte a tévéképernyőt a műsortartalmától függetlenül néhány cm-ről nézni, „orrát a képernyőbe dugta”, és ettől a tevékenységtől nem lehetett eltántorítani. Ilyenkor ködös állapotú volt, nem kooperált. Ez a tevékenység egy alkalommal konvulzív rohamba torkollott, ekkor fordultak orvoshoz. Neurológiai vizsgálat és koponya-MRI eltérést nem mutatott. Az EEG-n fényingerlés alatt rövid interictalis GSW-paroxysmusok jelentkeztek. Ismételt EEG-vizsgálatnál a leányt tévéképernyő elé ültették, amelyhez egészen közel hajolt. Ekkor az addig sporadikus interictalis GSW-csoportokat közel folyamatos, igen szabálytalan tüske-hullám minta váltotta fel, absence-szerű epizódokkal, a kooperáció hiányával, a magasabb tüskékkel egyidejűleg fej-biccentésekkel. A koponya-MRI baloldalon az ellenoldalinál kisebb occipitalis lebenyt mutatott. Valproátkezelést indítottunk, de gyógyszerét gyakran nem vette be, hogy az ictalis ködös állapotokat előidézhesse. Később nagyrohamai is jelentkeztek, de jobb belátásra az sem bírta. 17 éves korától lett rendszeres gyógyszersedő, és négy év múlva, valamint



1. ábra. Háromgenerációs családfa (a nemzedékek római számokkal jelölve) a fotoszenzitivitás örökletességének bemutatásához. Négyzet: férfi, kör: nő. Fekete kitöltés: epilepsziás beteg. Szürke kitöltés: csak EEG-eltérések. Nincs kitöltés: nem epilepsziás személyek, akikben EEG-vizsgálat nem készült. Proband (P), édesanyja (1), édesapja (4), anyai nagymamája (2), a proband fiatalabb testvérei (3, 5)

az EEG normalizálódása után a valproátot sikeresen elhagytuk.

A proband édesanyjának (1) kisgyermekkorban néhány tónusos epilepsziás rohama volt. Hároméves korától néhány másodpercig tartó nonkonvulzív epizódok jelentkeztek havi egy-két alkalommal. Neurológiai statusa normális volt, az EEG-leletben a „generalizált irritatív jelek” kifejezés szerepel, amelyeket roham alatt és interictalis is észleltek. Természetes optikai ingerek és fényingerlés következetesen rohamot provokált. Az EEG kétoldali occipitalis fénykövető választ (photoc driving) is mutatott. Phenytoin mellett rohammentessé vált, későbbi sorsa nem ismert.

Az anyai nagymamának (2) 15 éves korában súlyos meningoencephalitis volt, amelyből maradványtünet nélkül gyógyult, de a rákövetkező évben rövid, nonkonvulzív rohamai jelentkeztek a kontaktus megszakadásával, autonóm tünetek kíséretében. Néhányszor el is esett, és eszméletlen volt. Fényingerlés és optikai ingerek következetesen kiváltották a rohamokat. Az interictalis EEG normális háttértevékenységet, interictalis generalizált lassú csoportokat és 3 Hz-es GSW-paroxysmusokat mutatott. Utóbbiakat a fényingerlés következetesen provokálta. Trimetadion, majd etosuximid a rohamokat tartósan szüntette. 35 éves korában gyógyszerét elhagyták, rohamai nem tértek vissza.

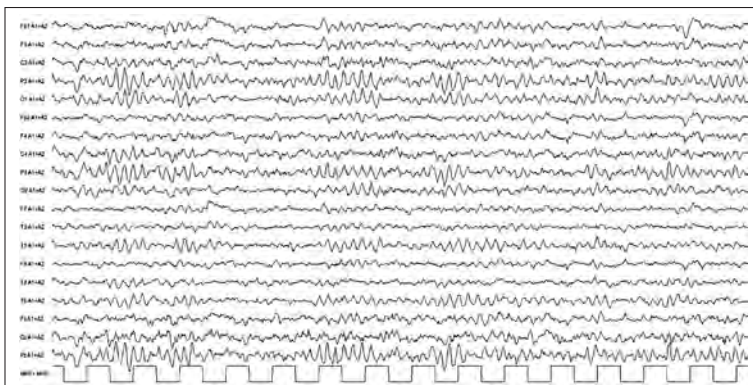
A proband fiatalabb testvérei (3 és 5) panasz- és tünetmentesek voltak, de a különleges családi halmozódás miatt EEG-vizsgálatot végeztünk hat-, illetve kilencéves korukban. Egyikükben bioccipitalis lassú hullámokat (nem specifikus kóros lehet) találtunk, a másikban bioccipitalis fénykövető választ. Az apa (4) szintén panasz- és tünetmentes volt, EEG-felvételén 5 Hz frekvencián fénykövető

válasz, 15 Hz-en generalizált fotoparoxysmalis válasz jelentkezett, klinikai tünetek nélkül.

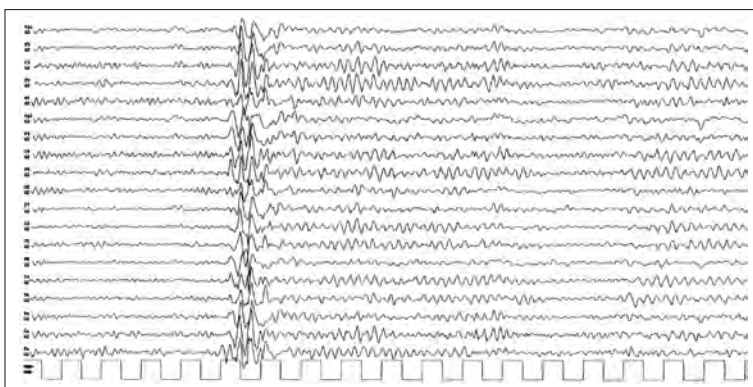
Elemzés: az összes elemzett családtag neurológiailag tünetmentes volt, leszámítva a vizuális ingerekkel és EEG alatt fényingerléssel provokált ictalis és interictalis GSW-paroxysmusokat. Rohamok csak a nagyanyanya-leány vonalban jelentkeztek, de az összes (epilepsiás és nem epilepsiás) vizsgált személyben észleltünk occipitalis EEG-eltéréseket. Ezek részben nem specifikus lassú hullámok voltak, részben az occipitalis cortex fokozott ingerelhetőségére utaló fénykövető válasz. A történetet az apában jelentkező fotoparoxysmalis válasz színezi. A családtörténet bemutatja a fotoszenzitivitás erős örökletességét, a nőknagyobb érintettségét, a fotoszenzitivitás enyhébb formáinak megjelenését a nem epilepsiás családtagokban.

A 4–7 Hz-es θ - (Doose-) ritmus

A névadó *Hermann Doose* (1927–2018) által leírt jelenség szabályos, 4–7 Hz frekvenciájú hullámcsoport, aminek amplitúdómaximuma a középső parietalis elvezetésben látható (**2. ábra**). A minta kiterjedése változó, korlátozódhat a parietalis vidékre, és megjelenhet diffúzan vagy generalizáltan. Idegéletani háttere nem ismert. Az eddigi legalaposabb ismertetés szerint¹⁶ a 4–7 Hz-es minta leggyakrabban gyermekkori epilepsziákban és lázas görcsök esetében látható, gyakorisága 2–6 éves kor között tetőzik. Myoclonusos-asztatikus epilepsziában (Doose-szindróma) majdnem mindig megjelenik a GSW-paroxysmusok mellett (**3. ábra**). Gyakori még a szokásosnál korábban jelentkező, úgynevezett „korai” absence epilepsziában, valamint a myoclonusokkal és generalizált tónusos-clonusos rohamokkal járó kisgyermekkori epilepsziákban, függetlenül attól, hogy ezeket az időközben többször átírt epilepsziaosztályozások hogyan nevezik. E betegek követése során általában a 4–7 Hz-es ritmus megszűnését észlelték a 7–9. életév körül. A nehezen kezelhető betegekben a minta ezzel szemben a serdülő- és fiatalkoron túl is meg-



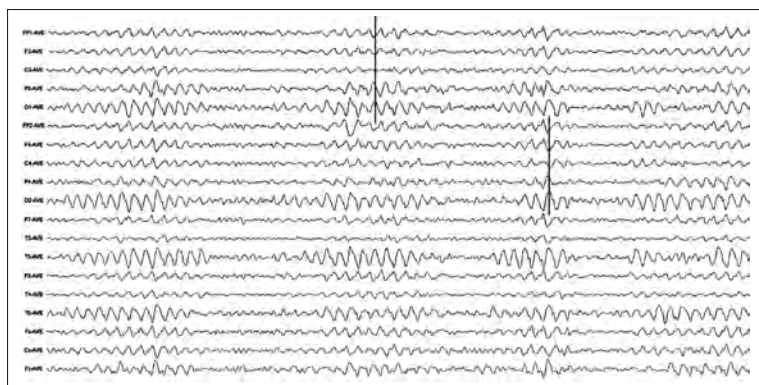
2. ábra. 4–7 Hz-es ritmus (Doose-ritmus). Négyéves fiú, myoclonusos-asztatikus epilepszia (Doose-szindróma), ébrenléti tevékenység. A parietalis elvezetésekben intermittáló, 6 Hz-es szabályos aktivitás látható. A marker magassága 100 mikrovolt, 1 lépcső = 1 másodperc



3. ábra. 4–7 Hz-es (Doose) ritmus és generalizált tüske-hullám paroxysmus együttese. Hároméves fiú, myoclonusos-asztatikus epilepszia, ébrenléti tevékenység. A generalizált tüske-hullám paroxysmus előtt életkornak megfelelő tevékenység, utána 6 Hz frekvenciájú Doose-ritmus látható. Utóbbi diffúz, de maximális amplitúdója bal és jobb parietalisan van. Ez segít elkülöníteni az éberségi szint változását jelző fiziológias θ -aktivitástól, aminek amplitúdómaximuma Fz-, Cz-elvezetésekben van. A marker magassága 200 mikrovolt, egy lépcső = 1 másodperc

maradhat, elvéve felnőttekben is észlelhető. Egészséges gyermekekben is megjelenik, a legnagyobb előfordulási érték 15% volt, itt is túlnyomóan a 2–6. életév között. Nem epilepsiás személyekben kevésbé kifejezett formában jelenik meg, ezért ritkábban vesszük észre.

A 4–7 Hz-es minta örökletessége kifejezett. 376 „ θ -pozitív” gyermek testvéreinek 30%-a szintén hordozta a mintát. A minta gyakran egyéb, genetikus rohamkészség-markerekkel együtt fordul elő, de azoktól függetlenül öröklődik⁴³. A 4–7 Hz-es mintáról és genetikájáról több, további érdekes adat olvasható a már említett összefoglaló közleményben¹⁶, de ezek ismertetése meghaladná a jelen munka kereteit.



4. ábra. Occipitalis intermittáló ritmusos δ -aktivitás (OIRDA). 6 éves epilepsziás gyermek. Az OIRDA frekvenciája 3 Hz, amplitúdója 100 mikrovolt (marker az archív felvételen nem látható). A két függőleges segédvonal mutatja, hogy a ritmus lokalizációja occipitalis, a frontális elvezetésekben látható ellenfázisú kitérés a közösátlag-referenciamon-tásnak tudható be

Occipitalis, 3 és 4–5 Hz-es ritmusok

A 3–5 Hz-es hátsó területi ritmusok részben fiziológias, részben kóros jelenségek, amelyek elkülönítendők egymástól. A 4–5 Hz-es occipitalis ritmus fiziológias variáns, ami szemcsukás-nyitásra a felnőttkori α -ritmussal megegyező reaktivitást mutat. Rohamokkal, epilepsziával nincs összefüggésben³⁶. Kóros jelenség az a 3–4 Hz-es hátsó területi ritmus, amit számos ideg- és elmegyógyászati kór-állapotban leírtak, de egyikükkel sem mutatott szoros, jellegzetes összefüggést. Ezért találó az eltérés eredeti elnevezése: „posterior slow rhythm commonly associated with pathology”⁴⁴.

Az előbbiektől elkülönítendő a szintén 2–4 Hz frekvenciájú occipitalis ritmus, ami gyermekkorra jellemző, és gyakran társul gyermekkori epilepsziához és lázas görcsökhöz.³⁶ A leírások és az absence epilepsziával való jellegzetes társulás alapján úgy tűnik, ez a minta azonos az újabban occipitalis intermittáló δ -aktivitásnak (OIRDA) nevezett tevékenységgel (4. ábra). Az OIRDA majdnem kizárólag gyermekkori ritmus, ami szorosabb statisztikai összefüggést mutat az epilepsziával, mint egyéb kórképekkel. A kapcsolat inkább a generalizált epilepsziákkal szoros, azon belül is a gyermekkori absence epilepsziával^{45, 46}. Gyakorisága típusos absence rohamok esetében 15%, atípusos absence rohamok esetében 0 (nulla)%⁴⁷. Mások⁴⁸ megerősítették az epilepsziával való kapcsolatot, de az OIRDA-t epileptiform mintának minősítették („is probably an epileptiform pattern”), ami a rossz szóhasználat miatt félrevezető. Az OIRDA sem a régebbi, sem az újabb EEG-szójegyzék

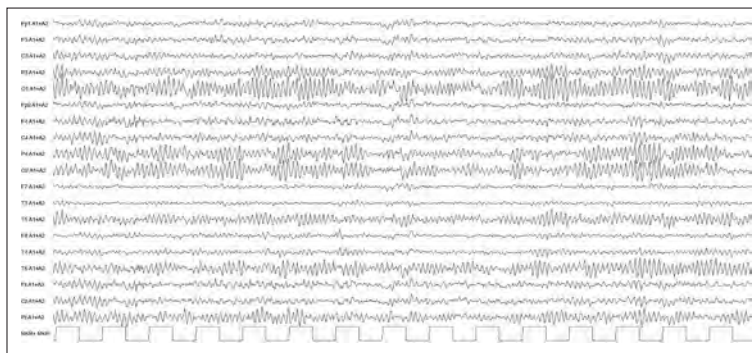
(Glossary) szerint nem epileptiform aktivitás⁴⁹. Az OIRDA ideglettani hátterét nem vizsgálták, azonban érdekes, hogy – a többi, eddig leírt mintával ellentétben – epilepsziás működést mérséklő „védőhatást” testesít meg. Ez abban nyilvánul meg, hogy jelenlétében ritkább a GSW-paroxysmus, az FP-válasz és a 4–7 Hz-es θ -ritmus, mint azokban a betegekben, akik a 2–4 Hz-es mintát nem hordozzák⁵⁰. Jelenléte absence epilepsziás betegekben kedvezőbb prognózist vetít előre azokkal összehasonlítva, akikben e minta nem jelentkezik^{46, 47}. Az OIRDA jelentős mértékű örökletességet mutat, de nem öröklődik együtt a 4–7 Hz-es θ -ritmussal, az epileptiform potenciálokkal és az FP-válasszal⁵⁰.

Két, ritkább occipitalis δ -aktivitást ismerünk, amelyeknek azonban sem ideglettani hátterét, sem örökletességét nem ismerjük, és csak az EEG-differenciáldiagnosztika kedvéért említjük. Egyikük a 3 Hz frekvenciájú occipitalis ritmus, ami absence betegekben fordul elő, akikben a rohamok is occipitalis kezdetből, fokozatosan épülnek fel^{8, 51}. Mind a négy saját esetünkben nem idiopathiás, absence rohamokkal járó epilepsziában figyeltük meg ezt a jelenséget. A másik a szemcsukásra jelentkező, 3–4 Hz-es, mindig kétoldali-szinkron hátsó területi ritmus (ϕ -ritmus), ami generalizált és fokális epilepsziával társul, de ritkábban más agyi betegségben is leírták^{52, 53}.

Generalizált monomorf α -aktivitás

A legkevésbé ismert, epilepsziákkal kapcsolatba hozható, örökletes EEG-minta az „ α -1” típusú háttértevékenység. Ez minden elvezetésben megjelenő, nagy amplitúdójú, monomorf α -tevékenység⁵⁴ (5. ábra). Elkülönítik a szokványos, „posterior α ” EEG-től és a non- α háttértevékenység-típusoktól (irreguláris, beta, low voltage típusú aktivitások). Doose és munkatársai⁵⁴ 257, generalizált és fokális epilepsziás gyermek és mindkét szülő EEG-felvételeit vizsgálták, kitérve a szülők EEG háttértevékenységének típusára. A generalizált epilepsziás gyermekek szüleiben gyakoribb volt az α -1-aktivitás, míg a fokális epilepsziás gyermekek szüleiben több volt a non- α típusú EEG. Ha az FE-gyermekek mindkét típusú epileptiform aktivitást (GSW és fokális tüske) mutatták, szüleikben gyakoribb volt az α -1 EEG, mint azok szüleiben, akiknek nem vol-

tak GSW-paroxysmusai. Ha a gyermekeket nem az epilepszia típusa, hanem a generalizált vs. fokális EEG-minták szerint csoportosították, kiderült, hogy a szülői α -1-aktivitás nem gyermekeik epilepszia szindrómájával, hanem azok GSW-paroxysmusaival mutat összefüggést. Az eredmények úgy értelmezhetők, hogy a szülői α -1 minta genetikusan, fokozott rohamkészséget jelent, ami az epilepsziás gyermeknek átadva GSW-paroxysmus megjelenését eredményezi. Ezzel szemben szülői non- α EEG esetében az FE-gyermek nem mutatja a fokozott rohamkészség GSW-mintáját. Ez az összefüggés is jó példa az epilepszia különféle genetikai komponenseinek additív hatására.



5. ábra. Generalizált monomorf α - (α -1) aktivitás. 16 éves, generalizált epilepsziás beteg. Kapcsolófül-referenciamontázs. Bal és jobb occipitalisan 140 mikrovolt feszültségű, 10 Hz-es monoritmikus α -aktivitás látható. Ugyanez a ritmus dominál az előrébb eső területek felett is, de a posteroanterior, fiziológiai amplitúdóredukció megtartott. A marker magassága 100 mikrovolt, egy lépcső = 1 másodperc

Endofenotípus és fenokópia

Az ismertetett EEG-eltérések leggyakrabban epilepsziával együtt fordulnak elő. De egyikük sem epilepsziaszpecifikus, mert számos egyéb idegrendszeri betegségben, ritkán tünetmentes személyekben („mintahordozók”) is megjelennek. Úgy is értelmezhetők, mint EEG-endofenotípusok⁵⁵, genetikusan meghatározott részfenotípusok, amelyek több, rendszerint komplex öröklésmentet mutató betegség építőkövei. Tünetmentes személyekben való megjelenésük arra utal, hogy önmagukban nem tünetképzők. Azonban hajlamot jelezhetnek egy vagy több betegségre, vagy patoplasztikusak lehetnek, akár több idegrendszeri betegségben. Jó példa a kóros mértékű agykérgi excitabilitás GSW-paroxysmussal, ami epilepsziák mellett több idegrendszeri betegségben megjelenik, és patoplasztikus szerepet játszhat⁵⁶.

Másik példa a BCTE, aminek genetikusan eredetű ikervizsgálatok alapján kétségbe vonják. Jellegzetes építőköve, a rolandikus (centrotemporalis) tüske viszont örökletes endofenotípus, ami mögött több genetikusan variáció oki szerepe körvonalazódik⁵⁷. Ez az endofenotípus is több betegség közös építőköve, ilyen a fragilis-X szindróma és a mentális retardáció más esetei, a beszédmaradás, az epilepszia-apraxia szindróma, a figyelemhiány-hiperaktivitás szindróma és az autizmus-spektrum⁵⁸. Az adatokból lassan kirajzolódik a Sylvius-árok körüli („perisylvian”) hálózat működészavara, annak genetikai háttere és EEG-endofenotípusa, a rolandikus tüske⁵⁹. A BCTE tüske variációinak prognosztikus jelentősége is van. A tüskékhez csatlakozó gyors, 80–250 Hz-es ak-

tivitás („ripple”) rohamok jelentkezését, több „ripple” súlyosabb kórlefejtést ígér; ezzel szemben a rohamok nélküli tüskehordozáshoz nem társul gyors aktivitás⁶⁰.

Az endofenotípus (részfenotípus) jelentőségét általában abban látják, hogy komplex öröklésmentű betegségek örökletességét jobban megértjük a részfenotípusok követésével, amelyek egyszerűbb módon öröklődnek⁵⁵. Ezt a lehetőséget a genetikai kutatásban hasznosítják. A neurológiai gyakorlatban fontosabb az endofenotípus ideglettani jelentése, amit az előző fejezetekben részleteztünk a GSW-paroxysmus és az FP-válasz kapcsán. Több más EEG-endofenotípus ideglettani alapja nem ismert, de az epilepsziával való gyakori együttállásuk biológiai kapcsolatra utal. Ilyen a 4–7 Hz-es ritmus és az α -1-típusú EEG. Szemben az epilepszia-hajlamot tükröző endofenotípusokkal, az OIRDA kedvező élettani befolyás jele.

Vannak azonban zavarba ejtő esetek, amikor az endofenotípusként ismert EEG-eltérés szokatlan körülmények között áll elő. Ez látható időskorban kezdődő „juvenilis” myoclonosus epilepszia és generalizált tónusos-clonusos rohamok esetében⁶¹. Az utóbbi áttekintő tanulmányban több, munkánk szempontjából releváns adat van. A GSW megjelenése nem különbözik a típusos életkorban megjelenő és a késői kezdetű IGE-esetekben. Az interpretáció azonban különbözhet. Típusos IGE-betegekben a GSW-paroxysmus a genetikai etiológia jele, a késői kezdetű IGE (?) esetekben azonban nem genetikai etiológiával is számolni kell. A késői esetekben szerzett tényezők, mint anyagcsere-betegség, pszichiátriai betegség, pszichotrop szerek, alkoholabúzus, tartósan fennálló stressz és alvásmegvonás epileptogén-iktogén hatásával is számol-

ni kell⁶¹. Ezen esetekben fenokópiáról (phenocopy) lehet szó, ami szerzett sajátságot jelent⁶². Másképpen nehezen magyarázható, hogy a késői (főleg időskori) jelentkezés esetén miért nem jelentkezett a tünetcsoport hajdan, a szokásos időszakban⁶³. Természetesen az is lehetséges, hogy a késői „IGE”-esetekben ritka, szokatlan genetikai variáció jelentkezik, vagy addig rejtett genetikai befolyás erősödik fel szerzett epileptogén tényező hatására. Hasonló lehetőséget sugallnak azon IGE-betegek, akikben a betegség a típusos időszakban jelentkezett, majd megszűnt, és hosszú rohammentes időszak után tért vissza változatlan formában⁶¹.

Végül, szűkebb tárgyunkból kissé kitekintve elmondható, hogy számos EEG-eltérés létezik, amelyek klinikai korrelációit régebben széles körben vizsgálták. A számszerűen kifejezhető EEG-klinikai korrelációkat először *Gibbs* és *Gibbs* foglalták össze 1971-ben⁶⁴. A rákövetkező évtizedekben a kutatás lendülete csökkent, mielőtt a kínálkozó lehetőségeket kimerítették volna⁶⁵. Elképzelhető, hogy a nem vizsgált eltérések egy része szintén endofenotípus, és felismerésüknek szerepe lehet a kutatásban és a gyakorlatban. Megemlítjük, hogy kvantitatív EEG-elemzéssel kimutatható endofenotípusok is ismertek epilepsziákban^{66, 67}.

Gyakorlati vonatkozások

Az említett EEG-eltérések (endofenotípusok) némelyike, elsősorban az epileptiform potenciálok diagnosztikai jelentősége közismert. Munkánk arra hívja fel a figyelmet, hogy idegéletteni értelmezésük segítségünkre lehet az epilepszia és határvidéke

(alkalmi rohamok, késői IGE-szindrómák stb.) diagnosztikai dilemmáiban. A rohamtípus és az EEG-eltérések együttállásának helytelen értelmezése diagnosztikai tévedéshez vezethet, ha nem vagyunk tekintettel az utóbbiak idegéletteni jelentésére. Más típusú dilemma az EEG-mintahordozás. Számos személyben nem epilepszia gyanúja miatt készül EEG-vizsgálat. Esetükben a váratlanul jelentkező epileptiform potenciálok helyes értelmezése elejét veheti a téves epilepsziadiagnózisoknak és a később kialakuló epilepsziától való, az esetek többségében alaptalan félelemnek.

A genetikai heterogenitás miatt az egy szindrómába tartozó betegek is nagy különbségeket mutatnak kezelhetőség és prognózis vonatkozásában⁶⁸. Ezért is van jelentőségük azoknak az EEG-eltéréseknek, amelyek a kórkép várható súlyosságára, kezelhetőségre és kimenetelére utalnak. Számításba vehetjük egyes EEG-eltérések összeadódó (additív) epileptogén és patoplasztikus hatását, szemben más társulásokkal, amelyek nem befolyásolják a körlefolysást és a prognózist. Számolhatunk az OIRDA epilepsziás működészavart mérséklő és jobb prognózist ígérő hatásával.

Az epilepsziás betegben talált EEG-minták felhasználhatók a családtervezés során. A GSW és a többi minta örökletessége arra figyelmeztet, hogy azok hordozói az átlagost meghaladó roham- és epilepsziahajlamot örökíthetnek utódaikra. Ez az adat családtervezés során felhasználható még akkor is, ha a minta által képviselt kockázat számszerűen nem adható meg. Több epileptogén jelentésű endofenotípus társulása értelemszerűen nagyobb kockázatot jelent, legalábbis az első fokú rokonokra nézve.

IRODALOM

1. *Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S.* Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 2006;29:391-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.05.009>.
2. *Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; ILAE Genetics Commission.* Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia* 2016;57:861-8. <https://doi.org/10.1111/epi.13381>.
3. *Clemens B, Puskás S.* A hagyományos EEG új feladatai [New applications of conventional EEG analysis]. *Ideggyogy Sz* 2020;73:99-110. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0099>.
4. *Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, Leibson CL, Hauser WA, Buchhalter JR et al.* Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014;137:795-805. <https://doi.org/10.1093/brain/awt368>.
5. *Wolf P.* Networks and systems, conceptualizations, and research. *Epilepsia* 2011;52:1198-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03089.x>.
6. *Thomas RH, Berkovic SF.* The hidden genetics of epilepsy—a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol* 2014;10:283-92. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.62>.
7. *Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
8. *Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P et al.* The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a

- tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord* 2017;19:385-437. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0952>.
9. *Gloor P, Metrakos J, Metrakos K, Andermann E, van Gelder N.* Neurophysiological, genetic and biochemical nature of the epileptic diathesis. In: *Broughton RJ* (ed.). *Henry Gastaut and the Marseilles School's contribution to the neurosciences*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 45-56.
 10. *Badawy RA, Freestone DR, Lai A, Cook MJ.* Epilepsy: Ever-changing states of cortical excitability. *Neuroscience* 2012;222:89-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.015>.
 11. *Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukal S, Rawat C et al.* Genetic landscape of common epilepsies: Advancing towards precision in treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21:7784. <https://doi.org/10.3390/ijms21207784>.
 12. *Badawy RA, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ.* Capturing the epileptic trait: cortical excitability measures in patients and their unaffected siblings. *Brain* 2013;136:1177-91. <https://doi.org/10.1093/brain/awt047>.
 13. *Wandschneider B, Hong SJ, Bernhardt BC, Fadaie F, Vollmar C, Koepf MJ et al.* Developmental MRI markers cosegregate juvenile patients with myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology* 2019;93:e1272-e1280. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008173>.
 14. *Metrakos K, Metrakos JD.* Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961;11:474-83. <https://doi.org/10.1212/wnl.11.6.474>.
 15. *Tsuboi T.* Seizures of childhood. A population-based and clinic-based study. *Acta Neurol Scand Suppl* 1986;110:1-237.
 16. *Doose H, Baier WK.* Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy. *Brain Dev* 1988;10:347-54. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(88\)80091-3](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(88)80091-3).
 17. *Tashkandi M, Baarma D, Tricco AC, Boelman C, Alkhatir R, Minassian BA.* EEG of asymptomatic first-degree relatives of patients with juvenile myoclonic, childhood absence and rolandic epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epileptic Disord* 2019;21:30-41. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1024>.
 18. *Degen R, Degen HE.* Some genetic aspects of rolandic epilepsy: waking and sleep EEGs in siblings. *Epilepsia* 1990;31:795-801. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05521.x>.
 19. *Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A.* Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1980.tb04043.x>.
 20. *So EL.* Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010;27:229-38. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181ea42a4>.
 21. *Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA.* Changes in cortical excitability differentiate generalized and focal epilepsy. *Ann Neurol* 2007;61:324-31. <https://doi.org/10.1002/ana.21087>.
 22. *Gabor AJ, Marsan CA.* Co-existence of focal and bilateral diffuse paroxysmal discharges in epileptics. *Clinical-electrographic study*. *Epilepsia* 1969;10:453-72. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1969.tb06141.x>.
 23. *Gloor P, Fariello RG.* Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci* 1988;11:63-8. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90166-x](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90166-x).
 24. *McCormick DA, Contreras D.* On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815-46. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.815>.
 25. *Clemens B, Berecz Gy.* Az alvásdepriváció okozta EEG-aktiváció értelmezése: az aktivált izgalmi jelek a fokozott epilepsziás készség biológiai markerei. *Ideggyogy Sz* 1989;42: 111-5.
 26. *Rodin E, Gonzalez S.* Hereditary components in epileptic patients. *Electroencephalogram family studies*. *JAMA* 1966;198:221-5.
 27. *Ellis CA, Berkovic SF, Epstein MP, Ottman R; Epi4K Consortium.* The "maternal effect" on epilepsy risk: Analysis of familial epilepsies and reassessment of prior evidence. *Ann Neurol* 2020;87:132-8. <https://doi.org/10.1002/ana.25625>.
 28. *Fernandez-Baca Vaca G, Park JT.* Focal EEG abnormalities and focal ictal semiology in generalized epilepsy. *Seizure* 2020;77:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.013>.
 29. *Hughes JR, Kaydanova Y.* Long-term studies on patients with absence and bilateral spike-wave complexes: 430 patients, up to 52 years follow-up. *Clin Electroencephalogr* 1997;28:193-206. <https://doi.org/10.1177/155005949702800403>.
 30. *Mariani E, Rossi LN, Vajani S.* Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizure* 2011;20:299-304. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.12.014>.
 31. *Kellaway P.* Maturational and biorhythmic changes in the electroencephalogram. In: *Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF.* (eds.). *Genetic basis of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1982. p. 21-33.
 32. *Kellaway P.* The incidence, significance and natural history of spike foci. In: *Henry CE* (ed.). *Current clinical neurophysiology: update on EEG and evoked potentials*. North Holland: Elsevier; 1980. p. 151-75.
 33. *Doose H, Baier WK.* Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149: 152-8. <https://doi.org/10.1007/BF01958268>.
 34. *Jeavons PM, Harding GFA.* Photosensitive epilepsy. *Clinics in Developmental Medicine* No. 56. London: Heinemann for Spastics International Medical Publications; Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1975.
 35. *Siniatchkin M, Groppa S, Jerosch B, Muhle H, Kurth C, Shepherd AJ et al.* Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern. *Brain* 2007;130:78-87. <https://doi.org/10.1093/brain/awl306>.
 36. *Doose H.* Genetic EEG traits in the pathogenesis of the epilepsies. *J Epilepsy* 1997;10:97-110. [https://doi.org/10.1016/S0896-6974\(97\)90000-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6974(97)90000-1).
 37. *Koeleman BP, de Kovel CG, Kasteleijn-Nolst Trenité DG.* Photoparoxysmal EEG response and genetic dissection of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28 Suppl 1:S69-71. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.07.016>.
 38. *Waltz S, Christen HJ, Doose H.* The different patterns of the photoparoxysmal response—a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:138-45. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90027-f](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90027-f).
 39. *Pedley TA.* EEG traits. In: *Engel J Jr, Pedley TA* (eds.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook, Volume 1*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 185-196.
 40. *Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U.* Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008;10:136-43. <https://doi.org/10.1684/epd.2008.0183>.
 41. *Guaralha MS, Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, Yacubian EM.* Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure* 2011;20:42-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.004>.
 42. *Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, Boero G, Luisi C,*

- Vigevano F et al. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev* 2021;43:688-97. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.02.005>.
43. Baier WK, Doose H. Interdependence of different genetic EEG patterns in siblings of epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66:483-8. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90094-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90094-0).
 44. Aird RB, Gastaut Y. Occipital and posterior electroencephalographic rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959;11:637-56. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(59\)90104-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(59)90104-x).
 45. Gullapalli D, Fountain NB. Clinical correlation of occipital intermittent rhythmic delta activity. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:35-41. <https://doi.org/10.1097/00004691-200302000-00004>.
 46. Guilhoto LM, Manreza ML, Yacubian EM. Occipital intermittent rhythmic delta activity in absence epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:193-7. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000200004>.
 47. Holmes GL, McKeever M, Adamson M. Absence seizures in children: clinical and electroencephalographic features. *Ann Neurol* 1987;21:268-73. <https://doi.org/10.1002/ana.410210308>.
 48. Waternberg N, Linder I, Dabby R, Blumkin L, Lerman-Sagie T. Clinical correlates of occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA) in children. *Epilepsia* 2007;48:330-4. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00937.x>.
 49. Kane N, Acharya J, Benickzy S, Caboclo L, Finnigan S, Kaplan PW et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;2:170-85. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.07.002>.
 50. Gerken H, Doose H. On the genetics of EEG-anomalies in childhood. II. Occipital 2-4/s rhythms. *Neuropediatrics* 1972;3:437-454. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091782>.
 51. Gomez MR, Westmoreland BF. Absence seizures. In: *Liders H, Lesser P* (eds.). *Epilepsy. Electroclinical syndromes*. London: Springer; 1987. p. 105-30.
 52. Belsh JM, Chokroverty S, Barabas G. Posterior rhythmic slow activity in EEG after eye closure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:562-8. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90024-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90024-x).
 53. Silbert PL, Radhakrishnan K, Johnson J, Klass DW. The significance of the phi rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:71-6. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00076-b](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00076-b).
 54. Doose H, Castiglione E, Waltz S. Parental generalized EEG alpha activity predisposes to spike wave discharges in offspring. *Hum Genet* 1995;96:695-704. <https://doi.org/10.1007/BF00210302>.
 55. de Geus EJ. From genotype to EEG endophenotype: a route for post-genomic understanding of complex psychiatric disease? *Genome Med* 2010;2:63. <https://doi.org/10.1186/gm184>.
 56. Badawy RA, Loetscher T, Macdonell RA, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology. *Funct Neurol* 2012;27:131-45.
 57. Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure* 2017;47:99-104. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.012>.
 58. van der Meij W, van Huffelen AC, Willemse J, Schenk-Rootlieb AJ, Meiners LC. Rolandic spikes in the inter-ictal EEG of children: contribution to diagnosis, classification and prognosis of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:893-903. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1992.tb11387.x>.
 59. Halász P, Kelemen A, Rosdy B, Rásonyi G, Clemens B, Szűcs A. Perisylvian epileptic network revisited. *Seizure* 2019;65:31-41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.003>.
 60. van Klink NE, van 't Klooster MA, Leijten FS, Jacobs J, Braun KP, Zijlmans M. Ripples on rolandic spikes: A marker of epilepsy severity. *Epilepsia* 2016;57:1179-89. <https://doi.org/10.1111/epi.13423>.
 61. Pimentel J, Varanda S, Guimarães P, Lopes da Silva F. Idiopathic generalised epilepsies of adult onset: a reappraisal and literature review. *Epileptic Disord* 2018;20:169-77. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0976>.
 62. Lescai F, Franceschi C. The impact of phenocopy on the genetic analysis of complex traits. *PLoS One* 2010;5:e11876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011876>.
 63. Tóth V, Rásonyi G, Fogarasi A, Kovács N, Auer T, Janszky J. Juvenile myoclonic epilepsy starting in the eighth decade. *Epileptic Disord* 2007;9:341-5. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0124>.
 64. Gibbs FA, Gibbs EL. *Elektroenzephalographie*. Stuttgart: Fischer; 1971.
 65. Shelley BP, Trimble MR, Boutros NN. Electroencephalographic cerebral dysrhythmic abnormalities in the trinity of nonepileptic general population, neuropsychiatric, and neurobehavioral disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:7-22. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.7>.
 66. Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Emri M, Opposits G, Kis SA et al. EEG-LORETA endophenotypes of the common idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2012;99:281-92. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.12.008>.
 67. Chowdhury FA, Woldman W, FitzGerald TH, Elwes RD, Nashef L, Terry JR et al. Revealing a brain network endophenotype in families with idiopathic generalised epilepsy. *PLoS One* 2014;9:e110136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110136>.
 68. Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav* 2010;17:525-30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.02.005>.

COVID-19 ÉS KRÓNIKUS FÁJDALOM: ONLINE FELMÉRÉS A PANDÉMIA ALATT FÁJDALOMMAL ÉLŐ, ELLÁTÁSBAN NEM RÉSZESÜLŐ SZEMÉLYEK KÖRÉBEN

NEMES Annamária^{1,2}, CSABAI Márta¹, SZOK Délia²

¹Szegedi Tudományegyetem, Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar, Pszichológiai Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0307> | www.elitmed.hu

COVID-19 AND CHRONIC PAIN: ONLINE SURVEY IN THE DOMESTIC POPULATION

Nemes A; Csabai M, PhD; Szok D, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2022;75(9–10):307–315.

Háttér és cél – A COVID-19-járvánnyal járó problémák a krónikusbeteg-populációkra vannak a legrosszabb hatással. A stressz, a mindennapi rutin felbomlása, családi problémák, a megbetegedés és az ellátás nehezítettsége miatt a krónikus fájdalommal élők az egyik kiemelkedően veszélyeztetett csoport. Ezért elengedhetetlen felmérni ennek a csoportnak a helyzetét, pszichés jóllétét. A jelen kérdőíves felmérés célja a következő volt: a krónikus fájdalommal élő személyek felmérése a COVID-19-pandémia alatt, kitérve a fájdalommal összefüggésbe hozható pszichés háttértényezőkre, mint a depresszió, az érzelmszabályozás, az alexithymia, a jóllét, az egészségértés és a társas támogatás.

Módszer – A felmérés 158 főt vizsgált, akiknél legalább 3 hónapja állt fenn valamilyen fájdalom, de orvosi ellátásban nem részesültek. Az adatfelvétel két időpontban zajlott: 2021. februárban és decemberben. A pandémiára való tekintettel a felmérés online, kérdőíves módszerrel zajlott. A felmérés során a következő hat pszichológiai tesztet alkalmaztuk: Torontói Alexithymia Skála, Beck Depresszió Kérdőív rövidített változata, Érzelmszabályozási Nehézségek Kérdőív, Multidimenzionális Észlelt Társas Támogatás Kérdőív, az egészségértést mérő Chew-kérdések és a WHO Jóllét Kérdőív.

Eredmény – A vizsgálati személyek életkora 20–80 év közötti, 140 (88%) nő. Negyvenkét fő (27%) érte el a súlyos alexithymia mértékét. Depresszió 118 főnél (75%) volt kimutatható, melyből 72 fő (46%) enyhe, 26 fő (16%) közepesen súlyos és 20 fő (13%) súlyos depresszióval érintett. A fájdalom mértéke és az alexithymia [$r(158) = 0,16$, $p = 0,004$], a depresszió [$r(158) = 0,41$, $p < 0,001$], az

Background and purpose – The problems caused by the COVID-19 epidemic have the worst impact on chronic patient populations. People with chronic pain are one of the most vulnerable groups due to stress, disruption of daily routine, family problems, illness and difficulty in hospital care. It is therefore essential to assess the situation and mental well-being of this group. The aim of this survey was to assess chronic pain patients during the COVID-19 pandemic, addressing psychological background factors that might affect pain symptoms, such as depression, emotion regulation, alexithymia, well-being, health literacy and social support.

Methods – 158 people participated in the survey, reporting pain for at least 3 months but had not received medical treatment. Data was collected at two dates: February and December 2021. Participants completed an online questionnaire due to the pandemic situation. The following six psychological questionnaires were used in the survey: Toronto Alexithymia Scale, Beck Depression Inventory 9-item version, Difficulty in Emotion Regulation Scale, Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Chew-questions measuring health literacy, WHO Well-being Index.

Results – The participants ranged from 20 to 80 years in age, of whom 140 (88%) were female. 42 participants (27%) achieved severe alexithymia. 118 people (75%) had depression, of which 72 people (46%) had mild depression, 26 (16%) had moderate depression, and 20 (13%) had severe depression. The degree of pain and alexithymia [$r(158) = 0.16$, $p = 0.004$], depression [$r(158) = 0.41$, $p < 0.001$], difficulties in emotion regulation

Levelező szerző (correspondent): Dr. SZOK Délia, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis utca 6.

E-mail: szok.delia@med.u-szeged.hu
<https://orcid.org/0000-0002-6445-8825>

Érkezett: 2022. május 6. Elfogadva: 2022. július 10.

érzelemszabályozási nehézségek [$r(158) = 0,26$, $p = 0,004$], az egészségértési és érzelemszabályozási nehézségek [$r(158) = 0,25$, $p = 0,001$] között pozitív, szignifikáns korreláció volt kimutatható.

Következtetés – A fájdalommal élő személyeket jellemző komorbiditások (szorongás, hangulatzavar, alvászavar) mellett a járvány indukálta hosszan tartó szociális izoláció, stressz és a félelem magyarázhatja a depresszió, az érzelemszabályozási nehézségek és az egészségértési problémák magas arányát a vizsgált mintában, amik tovább súlyosbítják az alexithymia és a fájdalom mértékét. Ezek alapján fontos felhívni a szakemberek figyelmét az érintett személyek megfelelő egészségügyi ellátására és edukációs szükségleteire.

Kulcsszavak: alexithymia, krónikus fájdalom, depresszió, egészségértés, érzelemszabályozás, jóllét, társas támogatás

A krónikus fájdalom olyan folyamatos vagy visszatérő fájdalom, ami legalább 3 hónapon át, a szöveti gyógyulást meghaladóan is fennáll¹. A krónikus fájdalom a populáció 20%-át érinti, a munkahelyi hiányzás, a teljesítménycsökkenés vagy a munkaképesség elvesztésének az egyik leggyakoribb oka. Azonban nem csak gyakori előfordulása vagy munkaerőpiaci hatása miatt jelent súlyos egészségügyi problémát. A fájdalomhoz társuló mozgáskorlátozottság és aktivitáscsökkenés, az emocionális és pszichés zavarok, valamint a szociális izoláció mind megnehezíti a fájdalommal élő betegek funkcionálását a mindennapokban, ezenkívül aláássa általános jóllétüket és életminőségüket²⁻⁴.

A krónikus fájdalmak legutóbbi osztályozását 2019-ben publikálta a Nemzetközi Fájdalom Társaság (International Association for the Study of Pain). Ez alapján a krónikus fájdalmakat elsődleges és másodlagos csoportra bonthatjuk. A krónikus elsődleges fájdalomszindrómák közé soroljuk a krónikus kiterjedt fájdalmat (például fibromyalgia), a komplex regionális fájdalomszindrómát, a krónikus elsődleges fejfájásokat (például krónikus migrén) vagy arcfájdalmakat, a krónikus elsődleges visceralis és musculoskeletalis fájdalmakat. A másodlagos csoportba tartozik a malignus tumorokhoz társuló krónikus fájdalom, a krónikus posztoperatív vagy poszttraumás fájdalom, a krónikus neuropathiás fájdalom (például diabeteses neuropathiás fájdalom), a krónikus másodlagos fejfájás vagy arcfájdalom, továbbá a krónikus másodlagos visceralis és musculoskeletalis fájdalmak (például krónikus derékfájás)⁵. A krónikus fájdalom betegségek közös jellemzője az alacsony hangulati fekvés, a szorongás, az alvászavar, az érzelmkifejezés nehézségei, a

($r(158) = 0,26$, $p = 0,004$), and health literacy, and difficulties in emotion regulation ($r(158) = 0,25$, $p = 0,001$) were positively and significantly related.

Conclusion – In addition to the characteristic comorbidities of people living with pain (e.g. anxiety, emotion disorder, sleep disorder), the epidemic-induced prolonged social isolation, stress and fear of illness may explain the proportion of high depression, emotion regulation difficulties or health literacy problems in the study sample which exacerbate alexithymia and the degree of pain. Based on these results it is important to draw the attention of professionals to the appropriate health care and educational needs of those affected.

Keywords: alexithymia, chronic pain, depression, health literacy, emotion regulation, well-being, social support

depresszióra való hajlam és a mindezek miatt felépő szociális izoláció^{2,6}.

A 2019-ben kitört világjárvány, a COVID-19 túlmutat a megbetegedésen és a betegszámokon. Súlyos megpróbáltatásoknak tette ki mind az egészségügyi ellátórendszereket, mind az embereket, különösen a pszichés problémákkal küzdő betegeket. A COVID-19 olyan stresszorokat hozott az emberek mindennapi életébe, mint az interperszonális kapcsolatok fellazulása, az izoláció, a megbetegedéstől való félelem, a gyógyszerhiány, a fizikai aktivitáscsökkenés vagy az anyagi problémák^{6,7}. Különösen veszélyeztetett csoport a COVID-19-pandémia alatt a krónikus fájdalommal élő személyek csoportja^{8,9}.

Nemcsak a fájdalmi tüneteket súlyosbíthatja a járvánnyal járó stressz, hanem fokozza a fájdalommal élő személyeknél megfigyelhető pszichés zavarokat is, amilyen például a depresszió vagy a szorongás¹⁰⁻¹³. Ez az összefüggés azzal magyarázható, hogy a járvány indukálta szociális izoláció talaján nagyobb az esélye a passzív megküzdési módok, a suicid ideáció vagy a depresszív hangulat kialakulásának^{2,14}. A kognitív, emocionális és pszichoszociális faktorok pedig visszahatnak a fájdalompercepcióra. Ezért a fájdalomtünetek fokozódhatnak a krónikus fájdalommal élő személyek körében^{8,15}.

A pandémia idején a kórházak túlterheltsége miatt háttérbe szorultak a sürgős ellátást nem igénylő betegségek, ezért a krónikus fájdalom alacsony prioritást élvezett az egészségügyi ellátásban^{9,16}. Ezzel egy időben a járvány indukálta korlátozások és kijárási tilalom, valamint az ezzel járó stressz és a mindennapi életvitel felborulása tovább súlyosbította a fájdalommal élő betegek panaszait. A betegek is elzárkózhatnak az egészségügyi intézmények

igénybevételelől a fertőzéstől való félelem miatt. Ezért magasabb az esélye a krónikus fájdalom kialakulásának, ami tovább fokozza a depresszió és a cselekvőképtelenség kialakulásának esélyét². Napjainkban a járvány idején a telemedicina az orvos-beteg kapcsolat fenntartásának egy lehetséges módszere (például telefonos konzultáció, videokonferencia), de az idős vagy kognitív zavarban szenvedő személyeknél ez kevésbé kivitelezhető⁹.

A beteggondozás átmeneti felfüggesztése fokozott veszélyt jelent a krónikus fájdalommal élők körében, hiszen ennél a csoportnál ritka a spontán gyógyulás, és magas a mortalitás aránya¹⁷. A pszichológiai segítség hiánya, az alacsony egészségértés és az önszolgáltató tevékenységek korlátozása, a szociális interakciók csökkenése, az ellátás akadozása és az állandó stressz a járványtól függetlenül is rizikótényezők a fájdalom súlyosbodásához, különösen a nők körében^{9, 18, 19}.

A világjárvány másik hozadéka, ami önmagában is új stresszforrás a pszichés problémákkal érintett betegcsoportoknál, hogy a rutin, a szokások felborulnak a mindennapok során a lezárások és a kijárási tilalom miatt. Az új napi rutin kialakításának kényszeréből vagy az új helyzettel való maladaptív megküzdésből fakadó stressz irritabilitást, szorongást, csökkent hangulati fekvést vált ki. Ez nemcsak a betegek, de az egészséges populáció körében is rontja a mentális jóllétet. A pozitív attitűd, a kiterjedt szociális háló és annak megtartása protektív tényezők a Covid-19-pandémia okozta distressz és a krónikus fájdalom okozta munkaképtelenség ellen^{3, 20}.

A járvány ideje alatt nemcsak a munkanélküliség okoz a családon belül konfliktusokat, hanem a családtagok összezártsága is. A krónikus fájdalommal élő személyek többféleképpen élhetik meg ezt a kihívást. A COVID-19-pandémia idején ez meghatározó, hiszen a családdal való összezártságból sok konfliktus születhet, a családtól való elkülönülés pedig izolációhoz vezethet. Ha a család állandóan körülveszi a krónikus fájdalommal küzdő személyt, akkor sérülhet az illető autonómiája, ellenkező esetben pedig nem kap elegendő figyelmet vagy úgy élheti meg ezt az állapotot, hogy terhet ró a többi családtag számára. Az izoláció csökkentésére és megelőzésére megoldást jelenthet az internetes közösségi oldalak használata, segítve a szociális kapcsolatok fennmaradását, és ezáltal a személyek jóllétét^{9, 21}.

Összegezve, a fájdalommal élő személyek veszélyeztetett populáció tagjai, különösen a COVID-19-pandémia alatt, ezért szükségszerű felmérni ennek a csoportnak az állapotát, beleértve a fájdalommal kapcsolatos és a mentális tényezőket is.

Célkitűzés

A kérdőíves felmérés során olyan, fájdalommal élő személyeket mértünk fel, akik a pandémia alatt nem részesültek orvosi, kórházi ellátásban. A felmérés célja az volt, hogy feltárjuk ezeknek a személyeknek a pszichés jellemzőit (alexithymia, érzelmszabályozás, jóllét, egészségműveltség és depresszió) a COVID-19-világjárvány alatt. Vizsgálatunk kezdetekor négy felvetést fogalmaztunk meg.

A vizsgálat *I. hipotézise*, hogy a 2021. november–decemberi időszakban vett mintán (amikor magasabb volt a COVID-19-betegek aránya és szigorúbbak a korlátozások), magasabb a depresszió aránya és alacsonyabb a jóllét, mint a 2021. január–márciusi időszakban, amikor csökkentették a korlátozásokat.

Vizsgálatunk *II. hipotézise*, hogy az enyhébb korlátozásokkal jellemezhető időszakban (2021. január–március) magasabb a jóllét és a társas támogatás, mint a magasabb fertőzőtséggel jellemezhető 2021. november–decemberi időszakban.

A vizsgálat *III. hipotézise*, hogy a depresszió, az alexithymia és az érzelmszabályozási nehézségek mértéke magasabb fájdalommal jár együtt.

Végül *IV. hipotézisként* azt vetettük fel, hogy a társas támogatás, a jóllét és az egészségértés fordított arányban korrelál a fájdalom mértékével.

Anyag és módszer

Jelen vizsgálat során összesen 212 főtől gyűjtöttünk adatokat két adatfelvételi időpontban: 2021. január–március közötti időszakban 133 fő (I. adatfelvétel) és 2021. november–decemberben 79 fő (II. adatfelvétel). A két csoport kiegyenlítése érdekében az I. adatfelvételi csoportból 54 fő került kizárára, hogy a két csoport nemi aránya megegyezzen. Az elemzéshez használt minta így 158 fő. A demográfiai adatokat az **1. táblázat** tartalmazza.

Az online kérdőív kitöltésének megkezdése előtt a résztvevők írásos tájékoztatást kaptak a vizsgálat menetéről, és beleegyezésüket adták a részvételhez. A vizsgálat online felületen zajlott, közösségi oldalakon, kényelmi mintavétellel, a kitöltési idő körülbelül 30 perc volt. A vizsgálatba való bekerülés feltétele a legalább 3 hónapig tartó fájdalom megléte, valamint az, hogy a résztvevők nem részesültek orvosi segítségben fájdalmi panaszukkal kapcsolatban a COVID-19-pandémia alatt.

A résztvevők állapotfelmérésére egy általános kérdéssort használtunk. A kérdések között szerepelt a fájdalom helye, fennállásának időtartama, a fájdalommal együtt járó egyéb panaszok gyakorisága

1. táblázat. A demográfiai adatok százalékos megoszlása a két adatfelvételi csoportban és a teljes mintán

n = 158	I. adatfelvétel		II. adatfelvétel		Teljes minta	
	n	%	n	%	n	%
Nem						
férfi	9	5,70%	9	5,70%	18	11,39%
nő	70	44,30%	70	44,30%	140	88,61%
Életkor						
20–29 év	12	7,59%	6	3,80%	18	11,39%
30–39 év	4	2,53%	8	5,06%	12	7,59%
40–49 év	24	15,19%	32	20,25%	56	35,44%
50–59 év	24	15,19%	19	12,03%	43	27,22%
60–69 év	10	6,33%	10	6,33%	20	12,66%
70 év fölött	5	3,16%	4	2,53%	9	5,70%
Legmagasabb iskolai végzettség						
általános iskola	6	3,80%	1	0,63%	7	4,43%
szakközépiskola	24	15,19%	18	11,39%	42	26,58%
érettségi	22	13,92%	23	14,56%	45	28,48%
főiskola	14	8,86%	14	8,86%	28	17,72%
egyetem	10	6,33%	21	13,29%	31	19,62%
egyéb	3	1,90%	2	1,27%	5	3,16%
Családi állapot						
egyedülálló	10	6,33%	17	10,76%	27	17,09%
párkapcsolat	7	4,43%	11	6,96%	18	11,39%
élettársi kapcsolat	7	4,43%	7	4,43%	14	8,86%
házas	46	29,11%	41	25,95%	87	55,06%
elvált	3	1,90%	1	0,63%	4	2,53%
özvegy	6	3,80%	2	1,27%	8	5,06%
Lakhely						
falu	9	5,70%	21	13,29%	30	18,99%
város	70	44,30%	37	23,42%	107	67,72%
főváros	–	–	21	13,29%	21	13,29%

(például zsidbadás, szédülés stb.), a fájdalom jellege és erőssége, a társas környezet fájdalomra adott reakciója, valamint a fájdalom hatása a személy mindennapi életvitelére. A kérdőív tartalmazta a fájdalom enyhítésére alkalmazott módszereket is (például gyógyszer, mozgás, masszáz stb.). Az általános állapotfelmérés részét képezte a fájdalom mértékének meghatározása a 10-fokú Vizuális Analóg Skála (VAS) segítségével.

Továbbiakban az alábbi hat pszichológiai tesztet alkalmaztuk a kérdőíves felmérés során: Torontói Alexithymia Skála (TAS), Érzelemszabályozási Nehézségek Kérdőív (DERS), WHO Jóllet Kérdőív (WBI), Beck Depresszió Kérdőív Rövidített változata, Multidimenzionális Észlelt Támogatás Kérdőív (MSPSS) és az egészségértést mérő Chew-kérdések.

A *Torontói Alexithymia Skála (TAS)* az alexithymia mértékét, azaz az érzelmek azonosításának, az érzelmi arousal és a testi érzélem megkülönböztetésének és az érzelmkifejezés zavarának mértékét méri. A skála három alskálát tartalmaz (Érzelmek azonosításának nehézsége – DIF, Érzelmek kifeje-

zésének nehézsége – DDF, és Pragmatikus gondolkodás – EOT). A skála 20 tételből áll, a válaszadás ötfokú Likert-skálán történik. Az elérhető összpontszám 20–100 pont között mozog, 61 fölött tekinthető súlyosnak a skálaérték^{22, 23}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,82.

Az *Érzelemszabályozási Nehézségek Kérdőív („Difficulties in Emotion Regulation Scale”, DERS)* 36 tételből áll, a válaszadás ötfokú Likert-skálán történik. A skála a negatív érzelmi reakciókészséget méri hat alskálán (Érzelmi reakciók elfogadhatatlansága, Nehézségek a célirányos viselkedés fenntartásában, Impulzuskontroll-nehézségek, Érzelmi tudatosság hiánya, Érzelemszabályozó stratégiákhoz való csökkent hozzáférés és az Érzelmi tisztaság hiánya). A hat alskálán szerzett minél magasabb összpontszám jelzi a nagyobb érzelemszabályozási nehézségek meglétét^{24, 25}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,90.

A *WHO Jóllet Kérdőív („Well-Being Inventory”, WBI)* a szubjektív jóllet mérésére szolgáló öttételes kérdőív. A válaszadás 0–3 pontos Likert-skálán történik, a magasabb összpontszám nagyobb

szubjektív jóllétre utal^{26, 27}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,89.

A *Beck Depresszió Kérdőív rövidített változata* („*Beck Depression Inventory Short-Form*”, *BDI-SF*) 9 tételen méri a depressziós tünetek súlyosságát (szociális visszahúzódás, döntésképtelenség, alvászavar, fáradékonyság stb). A válaszadás 1–4 pontig terjedő Likert-skálán történik, a nagyobb összpontszám a fokozottabb depresszív tünetek meglétét jelenti^{28, 29}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,88.

A *Multidimenzionális Társas Támogatás Kérdőív* („*Multidimensional Scale of Perceived Social Support*”, *MSPSS*) 10 tételben méri a személy által észlelt társas támogatottság mértékét három faktoron: *család, barátok, jelentős mások*. A válaszadás ötfokú Likert-skálán történik, a faktorokhoz tartozó pontszámok átlaga adja a skála végeredményét^{30, 31}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,92.

Az *Egészségértés szűrőteszt (Chew-kérdések)* az alacsony egészségműveltség kiszűrésére szolgál. A három tételre a válaszadás ötfokú (0–4-ig terjedő) Likert-skálán történik. Minél magasabb a pontszám, annál rosszabb a személy egészségértése.

A teszt tétélei arra kérdeznak rá, hogy a személy mennyire magabiztos a saját egészségműveltségében, az egészségügyi írásos anyagok értelmezésében, és milyen mértékben szorul segítségre egészségügyi dokumentumok értelmezésekor^{32, 33}. A mintán a skála Cronbach- α -értéke 0,59.

A statisztikai elemzés IBM SPSS Statistics 22 program segítségével történt. Az adatok analízise T-próbával, korrelációs számítással, varianciaanalízissel és lineáris regresszióval történt. Munkánk során a kutatás-etikai szabályoknak megfelelően jártunk el (a kutatás etikai engedély száma: 2/2021-SZTE RKEB).

Eredmények

A minta változatos volt a fájdalom jellemzői szempontjából, úgymint a fájdalom lokalizációja, fennállásának időtartama és gyakorisága, erőssége, a mindennapi életre való kihatása (**2. táblázat**). A felmérésben részt vevők fájdalma a legfeljebb egy óráig tartó, visszatérő fájdalomtól a hónapokig, évekig

2. táblázat. A minta százalékos megoszlása a fájdalomra vonatkozó változók szerint (VAS = Vizuális Analóg Skála)

n = 158	I. adaffelvétel		II. adaffelvétel		Teljes minta	
	n	%	n	%	n	%
VAS-pontszám						
enyhe (1–4 pont)	3	1,90%	13	8,23%	16	10,13%
közepesen erős (5–6 pont)	28	17,72%	19	12,03%	47	29,75%
erős (7–8 pont)	39	24,68%	28	17,72%	67	42,41%
nagyon erős (9–10 pont)	9	5,70%	19	12,03%	28	17,72%
A fájdalom fennállásának ideje						
3 hónap – 1 év	22	13,92%	15	9,49%	37	23,42%
1–5 év	32	20,25%	34	21,52%	66	41,77%
5–10 év	10	6,33%	15	9,49%	25	15,82%
10 évet meghaladó	15	9,49%	15	9,49%	30	18,99%
A fájdalom lokalizációja						
gerinc és hát	28	17,72%	27	17,09%	55	34,81%
fej	15	9,49%	8	5,06%	23	14,56%
felső végtag	10	6,33%	13	8,23%	23	14,56%
alsó végtag	25	15,82%	22	13,92%	47	29,75%
gyomor, mellkas, egyéb	1	0,63%	9	5,70%	10	6,33%
A fájdalom gyakorisága						
naponta	48	30,38%	55	34,81%	103	65,19%
hetente	16	10,13%	16	10,13%	32	20,25%
havonta	11	6,96%	6	3,80%	17	10,76%
évente többször	4	2,53%	2	1,27%	6	3,80%
A fájdalom által befolyásolt tevékenységek						
alvás	10	6,33%	10	6,33%	20	12,66%
fizikai tevékenység	42	26,58%	33	20,89%	75	47,47%
munkahely	11	6,96%	6	3,80%	17	10,76%
szabadidős tevékenység	6	3,80%	11	6,96%	17	10,76%
családi/társas kapcsolatok	4	2,53%	12	7,59%	16	10,13%
minden terület	6	3,80%	7	4,43%	13	8,23%

3. táblázat. A pszichológiai skálák átlagai és szórásai a vizsgálati mintán

n = 158	I. adatfelvétel		II. adatfelvétel		Teljes minta	
	átlag	szórás	átlag	szórás	átlag	szórás
<i>Torontói Alexithymia Skála (TAS)</i>						
összpontszám	54,25	12,1	51,84	12,86	53,05	12,50
DIF	19,73	7,21	19,31	6,96	19,53	7,06
DDF	12,59	4,55	11,37	4,69	11,99	4,65
EOT	21,94	3,18	21,15	4,48	21,54	3,89
<i>Multidimenzionális Társas Támogatás Kérdőív (MSPSS)</i>						
család	4,22	0,91	3,69	1,25	3,9589	1,12
barátok	3,82	1,14	3,85	1,29	3,8418	1,21
jelentős mások	4,52	0,8	4,4	0,95	4,4662	0,88
<i>Érzelemszabályozási Nehézségek Kérdőív (DERS)</i>						
összpontszám	91,88	22,27	87,91	24,71	89,9	23,54
Elfogadhatatlanság	16,97	6,01	14,86	6,27	15,92	6,22
Célvezéreltség	13,92	4,31	15	4,98	14,46	4,68
Impulzuskontroll	15,18	5,97	14,4	6,25	14,8	6,11
Tudatosság	13,43	3,33	12,7	4,14	13,07	3,77
Stratégiák	20,88	7,31	19,59	7,85	20,24	7,59
Tisztaság	11,48	2,17	11,34	2,48	11,41	2,32
WHO Jólét Kérdőív (WBI)	9,18	3,63	8,77	4,64	8,98	4,16
Beck Depresszió Kérdőív (BDI)	16,24	5,78	14,31	11,52	15,28	9,14
Egészségértés Szűrőteszt	3,89	2,41	2,25	2,27	3,08	2,47

vagy akár évtizedekig tartó folyamatos fájdalomig terjedt. A teljes mintából 95 fő (60%) számolt be arról, hogy valamilyen módszerrel (mozgás, masszáz, fájdalomcsillapító stb.) tudja enyhíteni a fájdalmát. A mintából 42 főnek (26,58%) volt 61 pont fölötti, kiemelkedően magas TAS-pontszáma, ami a diagnosztizálható alexithymia meglétére utal. A rövidített Beck Depresszió Kérdőív (BDI) összesen a vizsgálati személyek háromnegyedében, 118/158 főnél (74,68%) jelzett depressziót, ezen belül 72 főnél (45,57%) enyhe, 26 főnél (16,46%) közepesen súlyos és 20 főnél (12,66%) súlyos depresszió volt kimutatható. Az Egészségértés szűrőteszten (Chew-kérdések) 1 fő ért el kiemelkedően gyenge egészségértésre utaló pontszámot. A pszichológiai skálák átlagait a két adatfelvételtkor és a teljes mintán a **3. táblázat** mutatja.

KORRELÁCIÓK VIZSGÁLATA

Fájdalom

A fájdalom erősségének mértéke (VAS) és az alexithymia [$r(158) = 0,16, p = 0,004$], a depresszió [$r(158) = 0,41, p < 0,001$], valamint az érzelemszabályozási nehézségek [$r(158) = 0,26, p = 0,004$] között pozitív, szignifikáns korreláció volt kimutatható. A fájdalom mértéke és a jólét között pedig negatív volt a korreláció [$r(158) = -0,25, p < 0,001$].

Depresszió

A depresszió mértéke pozitív korrelációt mutatott az alexithymia- (TAS) összpontszámmal [$r(158) = 0,53, p < 0,001$], illetve annak alskáláival is [*DIF*: $r(158) = 0,54, p < 0,001$; *DDF*: $r(158) = 0,42, p < 0,001$; *EOT*: $r(158) = 0,22, p = 0,006$]. A depresszió-pontszám az észlelt társas támogatás *család* [$r(158) = -0,33$], *barátok* [$r(158) = -0,44$] és *jelentős mások* [$r(158) = -0,32$] alskáláival mind negatív irányú korrelációt mutatott (mindegyik $p < 0,001$). A depresszió a DERS-összpontszámmal [$r(158) = 0,69$] és valamennyi alskálájával szignifikáns korrelációt mutatott (*elfogadhatatlanság*: $r(158) = 0,55$, *célvezéreltség*: $r(158) = 0,54$, *impulzuskontroll*: $r(158) = 0,57$, *tudatosság*: $r(158) = 0,19$, *stratégiák*: $r(158) = 0,65$, *tisztaság* = $0,43$, minden esetben $p < 0,05$). A depresszió az egészségértés-pontszámmal gyenge pozitív [$r(158) = 0,26, p = 0,001$], míg a WHO Jólét Kérdőívvel (WBI) közepesen erős negatív korrelációt jelzett [$r(158) = -0,67, p < 0,001$].

Alexithymia

Az alexithymia (TAS) szoros, pozitív korrelációt mutatott a DERS-összpontszámmal [$r(158) = 0,65, p < 0,001$]; az MSPSS *barátok* alskálájával negatív korrelációt mutatott [$r(158) = -0,29, p < 0,001$], viszont sem a *család* [$r(158) = -0,13, p = 0,11$], sem

a *jelentős mások* alskálán [$r(158) = -0,14, p = 0,07$] nem jelent meg szignifikáns összefüggés.

Jóllét

A jóllét és az alexithymia negatív korrelációt mutatott [$r(158) = -0,36, p < 0,001$]. Szoros negatív korrelációval jártak együtt a jóllét és az érzelemszabályozási nehézségek [$r(158) = -0,55$], valamint a DERS-alskálái is [*elfogadhatatlanság*: $r(158) = -0,32$, *célvezérteltség*: $r(158) = -0,47$, *impulzuskontroll*: $r(158) = -0,49$, *tudatosság*: $r(158) = -0,19$, *stratégiák*: $r(158) = -0,54$, *tisztaság* = $-0,41$, minden esetben $p < 0,05$]. A jóllét a család [$r(158) = 0,34$], a barátok [$r(158) = 0,43$] és a jelentős mások [$r(158) = 0,45$] támogatásával szoros összefüggést mutatott ($p < 0,001$ minden esetben).

Egészségértés

A rosszabb (magasabb) egészségértés-pontszám alacsonyabb jólléttel járt együtt [$r(158) = -0,26, p < 0,001$]. Az egészségértés és az alexithymia [$r(158) = 0,16, p = 0,03$], valamint az egészségértés és az érzelemszabályozási nehézségek mértéke is pozitívan korrelált [$r(158) = 0,25, p = 0,001$].

Csoport-összehasonlítások

A két adatfelvétel között nem volt jelentős különbség a VAS értékében [$t(156) = -0,36, p = 0,72$], az alexithymia-pontszámok sem különböztek jelentősen [$t(156) = 1,21, p = 0,22$], sem a depresszió átlagok [$t(156) = 1,33, p = 0,18$]. Nem mutatkozott differencia az érzelemszabályozási nehézségek átlaga [$t(156) = 1,06, p = 0,29$] és a jóllét-értékek között [$t(156) = 0,63, p = 0,53$] sem.

A két adatfelvételkor csak a *családtól* származó társas támogatásban mutatkozott különbség [$t(156) = 3,01, p = 0,003$]. A család támogatása az I. adatfelvételen ért el magasabb átlagot ($M = 4,22, SD = 0,91$), míg a decemberi adatfelvételen szignifikánsan alacsonyabb volt ($M = 3,69, SD = 1,25$). Viszont ez a különbség sem a *barátok* társas támogatásában [$t(156) = -0,15, p = 0,87$], sem a *jelentős mások* támogatásában nem jelentkezett [$t(156) = 0,81, p = 0,42$].

A két adatfelvételi csoport az egészségértés pontszámaiban jelentősen különbözött [$t(156) = 4,41, p < 0,001, M(\text{I. adatfelvétel}) = 3,9, M(\text{II. adatfelvétel}) = 2,25$].

Érdekesként megemlítendő, hogy a teljes mintán a nők fájdalma magasabb volt, mint a férfiaké [$t(156) = 3,98, p < 0,001, M(\text{nő}) = 6,94, M(\text{férfi}) = 5,06$].

Lineáris regresszió

Lineáris regressziós analízis alapján a depresszió mértéke volt az egyetlen faktor, ami jelentősen befolyásolta a fájdalom mértékét (VAS): [$B(\text{BDI}) = 0,08, B(\text{konstans}) = 5,38, F(1,156) = 30,9, p < 0,001$], az R^2 értéke 0,4.

A lineáris regressziós modell eredménye szerint az érzelemszabályozási nehézség ($B = 0,13$), a jóllét ($B = -0,84$), a fájdalom erőssége ($B = 0,98$) és az alexithymia ($B = 0,98$) bizonyult a depressziót befolyásoló faktornak [$B(\text{konstans}) = -1,01, F(4,153) = 69,65, p < 0,001$], az R^2 értéke 0,8.

Megbeszélés

A COVID-19-járvány idején a betegpopulációk elérése nehezített. Jelen online kérdőíves felméréssel az volt az elsődleges célunk, hogy képet kapjunk az orvosi ellátásban nem részesülő, fájdalommal élő személyek hazai helyzetéről.

Eredményeinket összevetve más szakirodalmi adatokkal, ezen betegcsoport körében magasnak bizonyult az alexithymia, a depresszió és az érzelemszabályozási nehézségek aránya^{6, 10, 11, 12}. Az I. hipotézis alapján – miszerint a szigorúbb korlátozások alatti időszakban magasabb a depresszió aránya – a fájdalom mértéke önmagában magas volt, és szoros összefüggést mutatott a depresszió, az alexithymia és az érzelemszabályozási nehézségek mértékével, ezáltal megerősítve a felmérés III. hipotézisét is. A IV. hipotézist részben megerősítve, a fájdalom mértéke a jólléttel fordítottan volt arányos, viszont a társas támogatással és az egészségértéssel nem volt szignifikáns korreláció kimutatható.

A fájdalombetegek panaszait és pszichés komorbiditásainak súlyosságát fokozza a járvány indukálta hosszan tartó szociális izoláció, a stressz és a megbetegedéstől való félelem. Mivel a fájdalom és a pszichés problémák egymást erősítő tényezők, ezek a hatások magyarázhatják a depresszió, az érzelemszabályozási nehézségek vagy a rosszabb egészségértés magasabb arányát a vizsgált mintán a COVID-járvány alatt^{6, 9, 21}. Az eredmények alapján a depresszió, az alexithymia, az érzelemszabályozási nehézségek és a fájdalom szoros összefüggést mutató, egymást befolyásoló, erősítő tényezők.

A nők körében magasabb volt a fájdalom mértéke a vizsgált mintán, mint a férfiak csoportjában. Korábbi vizsgálatok alapján a nők tünetészlelése, tüneti beszámolója és szomatizációs hajlama magasabb a férfiakénál, és feltehetőleg a nők érzékenyebbek a pandémia alatti szociális támogatottság

és interakciók csökkenésére, a mindennapos stresszre is, amelyek mind rizikófaktorai a krónikus fájdalom súlyosbodásának^{9, 18}.

Korábbi eredmények megerősítik, hogy a nem támogató szociális háló súlyosbíthatja a személyek fájdalomtüneteit¹⁴. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a szociális kapcsolatok hozzájárulnak a személyek jóllétéhez, pszichés segítséget jelentenek a krónikus fájdalommal, a depresszióval és a járvány alatti distresszel való megküzdés során. Vizsgálatunkban a család támogatása magasabb volt az enyhébb korlátozásokkal járó adatfelvétel időszakában (2021. január–március). Ebből az összefüggésből az valószínűsíthető, hogy az akkor életben levő korlátozások és megbetegedések ellenére a fájdalombetegyek családtagjai szorosabb kötelékben és nagyobb támogatással tudtak hozzátartozóikhoz fordulni, mint a szigorúbb korlátozásokkal járó adatfelvételi periódusban (2021. november–december).

Összegezve, a jelen online kérdőíves felmérés komplexen vizsgálta a fájdalom és a pszichés tényezők összefüggéseit krónikus fájdalommal élő személyek körében a COVID-19-járvány idején, hazai mintán. Az eredmények alapján a vizsgált alanyok jelentős hányada szenved valamilyen fokú depresszióban vagy érzelmkifejezéssel és érzelm-szabályozással kapcsolatos zavarokban.

A jelen kérdőíves felmérés felhívja a figyelmet a fájdalomsszindrómák és a velük járó pszichés komorbiditások súlyosságára, amelyek különösen nagy terhet rónak erre a betegpopulációra pandémia idején. A járvány nemcsak stresszforrásként jelentkezik, hanem közvetetten, az egészségügyi intézmények elérésének korlátozottsága és a szociális háló

támogatásának nélkülözése miatt nehezíti a krónikus fájdalommal élő személyek mindennapjait^{6, 8, 9, 13}. A társult pszichés problémák kezelése lehetőséget nyújtana a hosszan tartó fájdalmi panaszok enyhítésére is. A kapott eredmények azt is hangsúlyozzák, hogy a vizsgált populációban nagyon magas mind a fájdalommal kapcsolatos, mind a pszichés tünetek aránya. A személyes kapcsolatok korlátozottsága (például pandémia) esetén még nagyobb teret kapnak az internet alapú online oktató programok, betegforumok, internetes közösségi oldalak.

A felmérés fő limitációját online, önkitöltős jellege képezi. A kitöltők között nagy volt a fájdalmi panaszok varianciája, és nem egy adott kórkép (például krónikus derékfájás, migrén, fibromyalgia stb.) specifikus elemzésére került sor. Bár a két minta alanyai a nemi arányok, életkor, depresszió, alexithymia és jóllét tekintetében azonos átlagot értek el, az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy két különböző vizsgálati csoportról van szó, így nem kontrollált változók befolyásolhatták az eredményeket. És bár a nemi arányok kiegyenlítettek voltak, összességében nagyon alacsony volt a férfi résztvevők száma. Mindezen okok miatt, illetve a felmérés nem reprezentatív jellege miatt korlátozott az eredmények általánosíthatósága.

Továbbiakban a kutatás folytatását tervezzük a COVID-19-járvány alatt és után klinikai és nem klinikai mintán egyaránt.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők szeretnék megköszönni Füredi Ibolya Virág, Horti Katalin és Szabó Márta pszichológushallgatóknak adatgyűjtési munkájukat.

IRODALOM

1. Merskey HE. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain. 1986.
2. Puntillo F, Giglio M, Brienza N, Viswanath O, Urits I, Kaye AD, et al. Impact of Covid-19 pandemic on chronic pain management: Looking for the best way to deliver care. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2020 Jul 17. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.07.001>
3. Karos K, McParland JL, Bunzli S, Devan H, Hirsh A, Kapos FP, et al. The social threats of Covid-19 for people with chronic pain. Pain 2020;161(10):2229. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002004>
4. Fatoye F, Gebrye T, Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. Rheumatology International 2019 Apr;39(4):619-26. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04273-0>
5. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain 2019;160:19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
6. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the Covid-19 pandemic. Pain 2020;161(8):1694. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950>
7. Szabó C, Pukánszky J, Kemény L. A koronavírusjárványhelyzet pszichológiai hatásai és azok enyhítése - áttekintő közlemény 441 magyar felnőtt véleményével. Egészségfejlesztés 2020;61(4):30-45. <https://doi.org/10.24365/ef.v61i4.633>
8. Lacasse A, Pagé MG, Dassieu L, Sourial N, Janelle-Montcalm A, Dorais M, Ngujefack HL, et al. Impact of the Co-

- vid-19 pandemic on the pharmacological, physical, and psychological treatments of pain: findings from the Chronic Pain & Covid-19 Pan-Canadian Study. *Pain Reports* 2021 Jan;6(1).
<https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000891>
9. *Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, et al.* Managing patients with chronic pain during the Covid-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain* 2020;161(5):889.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001885>
 10. *Wu KK, Chan SK, Ma TM.* Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies* 2005;18(1):39-42.
<https://doi.org/10.1002/jts.20004>
 11. *Shanthanna H, Cohen SP, Strand N, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, Narouze S.* Recommendations on chronic pain practice during the Covid-19 pandemic. A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). 2020 Mar 27.
 12. *Kulig B, Erdelyi-Hamza B, Elek LP, Kovacs I, Smirnova D, Fountoulakis K, Gonda X.* A Covid-19 pandémia hatása a pszichológiai jólétre, az életmódra és a járvány eredetével kapcsolatos attitűdökre pszichiátriai betegséggel élő és egészséges személyekben: egy nagy nemzetközi vizsgálat első magyarországi adatai. *Neuropsychopharmacol Hung* 2020:154-65.
 13. *Wellingerné Galambos K, Szok D, Csabai M.* A clinical study of an online educational programme for chronic pain patients - Online oktatás krónikus fájdalom esetén. *Ideggyogy Sz/Clinical Neuroscience* 2019;72(11-12):413-8.
<https://doi.org/10.18071/isz.72.0413>
 14. *O'Connor RC, Wetherall K, Cleare S, McClelland H, Melson AJ, Niedzwiedz CL, et al.* Mental health and well-being during the Covid-19 pandemic: longitudinal analyses of adults in the UK Covid-19 Mental Health & Wellbeing study. *The British Journal of Psychiatry* 2021;218(6):326-33.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2020.212>
 15. *Feher G, Szok D, Rodríguez-Saldaña J, Nagy F.* Chronic Pain Hurts the Brain: The Pain Physician's Perspective. *Behavioural Neurology* 2020 Mar 21;2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/3786562>
 16. *Kemp HI, Corner E, Colvin LA.* Chronic pain after Covid-19: implications for rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia* 2020;125(4):436-40.
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>
 17. *Rice AS, Smith BH, Blyth FM.* Pain and the global burden of disease. *Pain* 2016;157(4):791-6.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>
 18. *McLean SA, Clauw DJ.* Predicting chronic symptoms after an acute "stressor"-lessons learned from 3 medical conditions. *Medical Hypotheses* 2004;63(4):653-8.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.03.022>
 19. *Papp-Zipernovszky O, Csabai M, Schulz PJ, Varga JT.* Does health literacy reinforce disease knowledge gain? A prospective observational study of Hungarian COPD patients. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(17):3990.
<https://doi.org/10.3390/jcm10173990>
 20. *Consonni M, Telesca A, Grazi L, Cazzato D, Lauria G.* Life with chronic pain during Covid-19 lockdown: the case of patients with small fibre neuropathy and chronic migraine. *Neurological Sciences* 2021;42(2):389-97.
<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04890-9>
 21. *Chan JK, Considine NS.* Negative affectivity, emotion regulation, and coping in migraine and probable migraine: A New Zealand case-control study. *International Journal of Behavioral Medicine* 2014;21(5):851-60.
<https://doi.org/10.1007/s12529-013-9370-6>
 22. *Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM.* The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: III. Reliability and factorial validity in a community population. *Journal of Psychosomatic Research* 2003;55(3):269-75.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00578-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00578-0)
 23. *Cserjési R, Luminet O, Lénárd L.* A Torontói Alexitímia Skála (TAS-20) magyar változata: megbízhatósága és faktorvaliditása egyetemista mintán. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2007;62(3):355-68.
<https://doi.org/10.1556/mpszle.62.2007.3.4>
 24. *Gratz KL, Roemer L.* Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2004;26(1):41-54.
<https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94>
 25. *Kökönyei Gy.* Érzelemszabályozás krónikus fájdalomban. Doktori disszertáció. Budapest: Eötvös Loránd Tudományegyetem; 2008.
 26. *Bech P, Gudex C, Johansen KS.* The WHO (Ten) well-being index: validation in diabetes. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1996;65(4):183-90.
<https://doi.org/10.1159/000289073>
 27. *Susánszky É, Konkoly Thege B, Stauder A, Kopp M.* A WHO Jólét Kérdőív rövidített (WBI-5) magyar változatának validálása a Hungarostudy 2002 országos lakossági egészségfelmérés alapján. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7(3):247-55.
<https://doi.org/10.1556/Mental.7.2006.3.8>
 28. *Beck AT, Rial WY, Rickels K.* Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports* 1974;34(3_suppl):1184-6.
<https://doi.org/10.1177/003329417403403s01>
 29. *Rózsa S, Szádóczy E, Füredi J.* A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hungarica* 2001.
 30. *Zimet GD, Powell SS, Farley GK, Werkman S, Berkoff KA.* Psychometric characteristics of the multidimensional scale of perceived social support. *Journal of Personality Assessment* 1990;55(3-4):610-7.
<https://doi.org/10.1080/00223891.1990.9674095>
 31. *Papp-Zipernovszky O, Kékesi MZ, Jámbori S.* A Multidimenzionális Észlelt Társas Támogatás Kérdőív magyar nyelvű validálása. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2017;18(3):230-62.
<https://doi.org/10.1556/0406.18.2017.011>
 32. *Chew LD, Griffin JM, Partin MR, Noorbaloochi S, Grill JP, Snyder A, et al.* Validation of screening questions for limited health literacy in a large VA outpatient population. *Journal of General Internal Medicine* 2008;23(5):561-6.
<https://doi.org/10.1007/s11606-008-0520-5>
 33. *Papp-Zipernovszky O, Náfrádi L, Schulz PJ, Csabai M.* „Hogy minden beteg megértse!” – Az egészségműveltség (health literacy) mérése Magyarországon. *Orvosi Hetilap* 2016;157(23):905-15.
<https://doi.org/10.1556/650.2016.30498>

SERDÜLŐK ALVÁSMINŐSÉGE AZ INTERNETHASZNÁLATTAL ÖSSZEFÜGGÉSBEN

FUSZ Katalin¹, BENCSIK Viktória², DEÁK András³, TAKÁCS Krisztina⁴, PAKAI Annamária⁵,
OLÁH András⁶, SOMLAI Eszter⁴

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Sürgősségi Orvostani Tanszék, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Ápolástudományi, Alapozó Egészségtudományi
és Védőnői Intézet, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Ápolástudományi, Alapozó Egészségtudományi
és Védőnői Intézet, Szombathely

⁶Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Living Lab Alapú SmartCare Kutatóközpont, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0317> | www.elitmed.hu

ADOLESCENTS' SLEEP QUALITY IN THE CONTEXT OF INTERNET USE

Fusz K, PhD; Bencsik V; Deák A; Takács K, PhD; Pakai A, PhD
habil; Oláh A, PhD habil; Somlai E

Ideggyogy Sz 2022;75(9–10):317–324.

Háttér és cél – Jelen vizsgálatunk korábbi kutatásunk folytatása, célja a serdülők alvásminőségének felmérése az internethasználat tükrében.

Módszerek – Keresztmetszeti, kvantitatív, leíró jellegű kérdőíves felmérést végeztünk általános és középiskolai tanulmányokat végző, 12–18 éves diákok körében ($n = 308$). Saját szerkesztésű kérdőívet, az alváshigiéniés szabályok skáláját és az Athén Insomnia Skálát alkalmaztuk.

Eredmények – Az Athén Insomnia Skálán átlagosan 5,39 ($\pm 3,93$) pontot értek el, a serdülők 17%-a insomniásnak tekinthető. A diákok átlagosan 1,27 ($\pm 1,04$) órát néznek filmet naponta, és 47%-uk több mint két órán keresztül használja az internetet naponta. Negatívan befolyásolja az alvásminőséget a napi túlzott internethasználat ($p < 0,001$) és az elalvás előtti okoseszköz-használat ($p = 0,002$). A stressz az internethasználattal párhuzamosan nő ($p = 0,001$). Akik jobban alszanak, jobban teljesítenek az iskolában ($p = 0,034$).

Következtetés – A túlzott okoseszköz-használat összefügg a magasabb stressz-szinttel, a rosszabb alvásminőséggel. Célunk a szülők és a serdülők figyelmének felhívása az internethasználat csökkentésére, a romló alvásminőség lehetséges következményeire.

Kulcsszavak: alvásminőség, insomnia, stressz, internethasználat

Background and purpose – The present study is a continuation of our previous research, our aim is to assess the sleep quality of adolescents in light of Internet use.

Methods – We conducted a cross-sectional, quantitative, descriptive questionnaire survey among students aged 12–18 in primary and secondary education ($n = 308$). A self-edited questionnaire, a scale of sleep hygiene rules, and the Athens Insomnia Scale were used.

Results – On the Athens Insomnia Scale, they scored an average of 5.39 (± 3.93) points, with 17% of adolescents considered insomniac. Students watch an average of 1.27 (± 1.04) hours of film a day, and 47% of them use the Internet for more than two hours a day. Excessive internet use ($p < 0.001$) and use of smart devices before falling asleep ($p = 0.002$) have a negative effect on sleep quality. Stress increases in parallel with Internet use ($p = 0.001$). Those who sleep better perform better in school ($p = 0.034$).

Conclusion – Excessive use of smart devices is associated with higher stress levels and poorer sleep quality. Our goal is to draw the attention of parents and adolescents to the reduction of Internet use and the possible consequences of deteriorating sleep quality.

Keywords: sleep quality, insomnia, stress, internet use

Levelező szerző (correspondent): Dr. FUSZ Katalin, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet; 7624 Pécs, Szigeti út 12. E-mail: katalin.fusz@aok.pte.hu, +3620 210 4004
<https://orcid.org/0000-0002-4765-8294>

Érkezett: 2022. január 4. Elfogadva: 2022. február 13.

A fiziológiás alvásmintázat mennyiségi vagy minőségi változása sokféle következményhez vezethet, az alvászavar negatívan befolyásolhatja az iskolai és munkahelyi teljesítményt, és számos megbetegedés rizikótényezője¹⁻³. Az alvász problémák és az internethasználat negatív hatással vannak a serdülők egészségére^{4,5}.

Napjainkban az okostelefonok széles körben elterjedtté váltak a gyermekek és serdülők körében, mivel olyan kritikus fejlődési szakaszban vannak, amikor az agyuk magas szintű dopaminaktivitása miatt igen nagy valószínűséggel fokozott a kíváncsiságuk⁶. Tekintettel korlátozott önkontrolljukra, valószínűleg nagyobb mértékben használják az okostelefonokat, mint a felnőttek⁷. A problémás okostelefon-használat (problematic smartphone use, PSU) kényszeres és függőség-szerű tünetekkel jár⁸. Számos bizonyíték szerint ez egy sor problémához vezethet (például rossz alvásmi-
nőség, depresszió és gyenge tanulmányi eredmény)^{9,10}.

Mivel az elmúlt évtizedben az esti órákban növekvő mértékben használjuk a képernyő alapú médiaeszközöket, egyre több kutató vizsgálja a fénynek a cirkadián ritmusra és az alvásra gyakorolt hatását. Az okostelefonok és más elektronikai eszközök fénykibocsátó diódákkal (azaz LED-ekkel) vannak felszerelve, amelyek nagy arányban bocsátanak ki rövid hullámhosszú fényt¹¹. A retinában található belső fényérzékeny ganglionsejtek (ipRGC-k) melanopszin fotopigmentet expresszálnak, ami nagyon érzékeny a 446–484 nm-es rövid hullámhosszúságú fényre¹², ami befolyásolja a különböző autonóm funkciókat és a viselkedést szabályozó suprachiasmaticus magokat. Az elektronikai eszközök által kibocsátott fény tehát negatív hatással lehet az alvásra és a cirkadián ritmusra¹³.

2015-ben felnőttek elalvási szokásait és alvásmi-
nőségét vizsgáltuk¹⁴, 2019-ben megjelent közleményünkben óvodás és kisiskolás gyermekek alvásmi-
nőségét elemeztük¹⁵. Jelen vizsgálatunk az előbbieket folytatása, célja a serdülők alvásmi-
nőségének felmérése az internethasználat tükrében.

Módszerek

MINTA

Keresztmetszeti, kvantitatív, leíró jellegű kérdőíves felmérést végeztünk 2019-ben (etikai engedély száma: 7383.-2018.PTE). A célcsoport az általános és középiskolai tanulmányokat végző, 12–18 éves diákság volt ($n = 308$).

MÉRŐESZKÖZÖK

A kérdőív első részében a szociodemográfiai adatok szerepelnek: életkor, nem, iskolatípus, tanulmányi eredmények (előző évi tanulmányi átlag).

A második részben szintén saját szerkesztésű kérdésekkel a diákok egészségi állapotára kérdeztünk rá. Kitértünk ezen belül a táplálkozásra, a sportolás gyakoriságára, a testtömegindexre és a krónikus betegségekre. Szintén az egészségmagartás részeként kitértünk a diákok mobiltelefonhasználati és internetezési szokásaira. Megkérdeztük, hogy naponta mennyi időt töltenek tévénézésel, filmnézéssel, számítógép, laptop, tablet és okostelefon használatával. Az internetezés időtartamát megkérdeztük az elalvás előtti időszakra vonatkozóan. Felmértük, hogy a tanítási idő alatt mennyit használják a telefonjukat internetezésre.

A harmadik rész is saját szerkesztésű kérdéseket tartalmaz, amelyekhez az alvási szokások (lefekvés, felkelési idő, alvásidőtartam hétköznapokon és hétvégén, elalvás előtti könyvolvasás, kisgyermekkorban szülő általi meseolvasás), valamint az alváshigié-
nés ismeretek tartoznak. Az alváshigié-
nés ismeretek vizsgálatához egy 1-től 10-es skálán értékelendő, 11 kérdésből álló táblázat tartozott, ahol az 1-es érték a diákra egyáltalán nem jellemző állítást, a 10-es érték a teljes mértékben igaz választ jelentette.

Az Athén Insomnia Skála¹⁶ nyolc kérdéséből az első öt az éjszakai tüneteket méri fel (elalvási és átalvási nehézség, korai felébredés), míg a többi a megzavart alvás nappali következményeire kérdez rá. Összesen 24 pont szerezhető, az egyén akkor tekinthető insomniásnak, ha a pontok összege eléri a 10-et (a kérdőív a tanulmány online megjelent változata melletti **Mellékletben** olvasható, az elit-med.hu honlapon).

STATISZTIKAI ELEMZÉS

A statisztikai elemzéseket az SPSS 23.0 programcsomaggal végeztük (SPSS, Chicago, IL). Az adatokat χ^2 -próbbával, kétmintás t-próbbával, lineáris regresszióval, Mann–Whitney- és Kruskal–Wallis-tesztel elemeztük. Az eredményeket mindegyik teszt esetén $p < 0,05$ -nél tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

SZOCIDEMOGRAFIAI ADATOK

Összesen 308 kérdőívet dolgoztunk fel a kutatásunkhoz. A pécsi CNK Szent Margit Általános

Iskolából 42 tanuló, a CNK Nagy Lajos Gimnáziumból 29 tanuló és a Belvárosi Általános Iskolából 32 diák töltötte ki a kérdőívünket papír alapon. Az online kérdőíves felmérésben 205 fő vett részt. A megkérdezettek legnagyobb arányban a 15 évesek (20,13%), a legkisebb arányban pedig a 12 évesek (8,77%) voltak. Az átlagéletkor 14,97 ($\pm 1,78$; minimum: 12; maximum: 18) volt. Fontos szem előtt tartani, hogy a pubertáskor Tanner-féle öt szakaszában számos változáson megy keresztül a szervezet, emiatt életkoronként is összehasonlítottuk az általunk vizsgált paramétereket és szokásokat. Összesen 211 lány (68,51%) és 97 fiú (31,49%) vett részt a vizsgálatban.

TANULMÁNYOK

A mintánkban 78 fő (25,24%) általános iskolában, 159 fő (51,46%) gimnáziumban, 70 fő (22,65%) szakközépiskolában, és mindössze egy fő (0,32%) szakmunkásképzőben végzi a tanulmányait.

A tanulmányi eredményük alapján három kategóriába soroltuk a résztvevőket. A tanulók közül 267 fő (86,41%) jó, illetve jeles, 39 fő (12,62%) közepes, és 2 fő (0,65%) elégséges tanulmányi eredményről számolt be. 201 diák válaszolt arra a kérdésre, hogy mennyi volt az előző év végi tanulmányi eredménye. A válaszok alapján a résztvevők átlagos eredménye 4,42 volt. A 201 főből 7 diák ismételt osztályt, ez a minta 3,48%-a. A tanulók közül 28 fő (14%) jelezte, hogy nem szeretne egyetemen továbbtanulni, míg a diákok legnagyobb része, 173 fő (86%) tervezi a továbbtanulást.

EGÉSZSÉG-MAGATARTÁS ÉS EGÉSZSÉGI ÁLLAPOT

A diákok közül 52 fő (17%) kiválónak, 162 fő (53%) jónak, 82 fő (27%) megfelelőnek, és 12 fő (4%) rossznak ítélte az egészségi állapotát. A diákok 89%-a nem szenved krónikus betegségben, 11% igen. A krónikus betegségek közül a leggyakoribb az asthma (2,6%) és az ételallergia (1,3%). Átlagos testmagasságuk 167,25 cm ($\pm 8,31$; minimum: 146; maximum: 188), átlagos testtömegük 58,93 kg ($\pm 11,52$; minimum: 35; maximum: 95), átlagos BMI-értékük 21,019 kg/m² ($\pm 3,66$; minimum: 14,17; maximum: 37,10) volt. A nemet és életkort figyelembe vevő tápláltsági állapot meghatározása szerint¹⁷ a résztvevők 19%-a (n = 58) alultáplált, 61%-a (n = 189) normál testtömegű, 16%-a (n = 49) túlsúlyos és 4%-a elhízott. Az alacsony BMI-értékű (átlag 16,51 \pm 2,23 kg/m²) diákok átlagéletkora 14,2 év, 62%-uk lány és 92%-uk rendszeresen sportol. A 17 éves tanulók átlagos BMI-

értéke a legmagasabb (23,43 \pm 3,78 kg/m²), a legalacsonyabb a 12 éveseké (19,19 \pm 3,26 kg/m²) (p < 0,001). Elemeztük az egészséges táplálkozás és a BMI közötti kapcsolatot, de nem kaptunk szignifikáns különbséget a csoportok között (p > 0,05).

Megkértük a tanulókat, hogy értékeljék táplálkozási szokásaikat. A „Szerinted egészségesen táplálkozol?” kérdésre az első állítást („Nem, mert gyakran eszem egészségtelen ételeket”) 18 fő (5,84%) válaszolta, a másodikat („Nem, mert rendszertelenül étkezem”) 39 fő (2,66%), a harmadikat („Nem, mert gyakran eszem egészségtelen ételeket és rendszertelenül étkezem”) pedig 54 fő (17,54%). A „Részben, de még jobban oda kellennem figyelnem a táplálkozásra” választ 170 fő (55,19%) és az „Igen, nagy hangsúlyt fektetek az egészséges étkezésre” választ 27 fő (8,77%) adta. A tanulók közül 111 fő (36%) inkább egészségtelenül táplálkozik, és 197 fő táplálkozik egészségesen saját bevallása szerint.

Megkérdeztük a serdülőket, hogy milyen gyakran vezetnek fizikai aktivitást az iskolán kívül. Nem sportol 37 fő (12%), ritkán 93 fő (30%) és rendszeresen sportol 177 fő (57%).

Megkértük a diákokat, hogy értékeljék 1–10-ig, mennyire érezték magukat stresszesnek az elmúlt egy hónapban. A diákok átlagos stressz-szintje a teljes mintára nézve 6,05 pont ($\pm 2,84$). A lányok átlagpontja 6,63 ($\pm 2,48$), a fiúké 4,78 ($\pm 2,31$), a különbség szignifikáns (t = 5,01; p < 0,001). A legmagasabb stresszpontjuk a 18 éveseknek van (7,94 \pm 1,90 pont), míg a legalacsonyabb a 12 éveseknek (4,63 \pm 2,51) (p < 0,001). Az általános iskolába járók átlagos stressz-szintje 5,18 ($\pm 2,41$), a gimnáziumba járóké 6,70 ($\pm 2,47$; minimum: 1; maximum: 10), a szakközépiskolásoké 6,05 ($\pm 2,84$), az általános iskolások és a középiskolások átlagos stressz-szintje közötti különbség szignifikáns (p < 0,001).

ELEKTRONIKUS MÉDIA- ÉS INTERNETHASZNÁLAT

Kíváncsiak voltunk, hogy hány diák rendelkezik mobilinternettel a telefonján (73%), mennyi időt töltenek el egy nap filmnézéssel, megkérdeztük a napi internetezéssel eltöltött időt, a tanítási idő alatti internetezési időt és az elalvás előtti internetezés idejét is.

A tanulók 30%-a nem néz naponta filmeket, 26%-a napi maximum egy órát tölt el filmnézéssel, 30%-a naponta 1-2 órát, és 14%-a egy nap több mint 2 órát tölt filmnézéssel. A diákok átlagosan 1,27 ($\pm 1,04$) órát néznek filmet naponta. Legtöbbet a 14 évesek néznek filmet naponta: 25%-uk több mint 2 órát, míg a 17 éveseknél senki (p < 0,001).

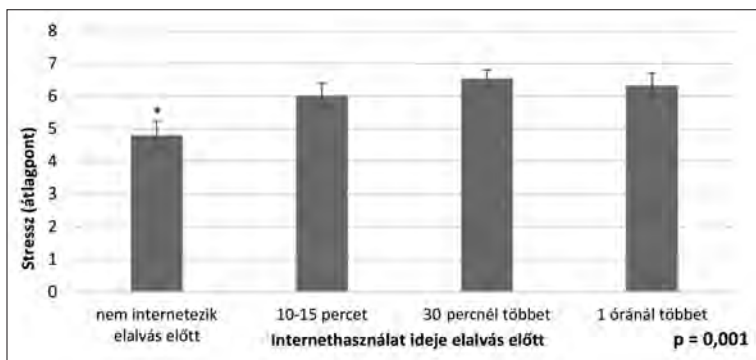
A résztvevők 5%-a nem használ okoseszközt naponta, 14%-a napi maximum egy órát tölt el az elektronikus médiaeszközökkel, 33%-a napi 1-2 órát internetezik, és 47%-a több mint két órán keresztül használja az internetet naponta. A 16 évesek 71,4%-a válaszolta azt, hogy több mint 2 órát használ számítógépet, okoseszközt naponta, míg a 12 évesek esetén ez az arány 22,2% ($p < 0,001$). Felmértük, hogy az iskolában eltöltött idő alatt milyen mértékben használják a telefonjukat; a diákok 41%-a nem internetezik tanítási idő alatt, 33%-a csak a szünetekben, pár percre használja a mobiltelefonját, 8%-a a tanóra alatt kevesebb mint 5 percre használja, és 3%-a a tanóra alatt több mint 5 percet foglalkozik az okostelefonjával. Eredményeink szerint a lányokra nagyobb mértékben jellemző az elektronikus kommunikációra való igény, ugyanis több időt töltenek naponta okostelefon-, tablet- ($p < 0,001$) és internethasználattal ($p = 0,018$).

Vizsgáltuk, hogy a gyerekek mennyit interneteznek elalvás előtt. Nem internetezik 17% elalvás előtt, 10-15 percet interneteznek 25%, több mint fél órát internetezik elalvás előtt 30%, és 25% több mint egy órát használja az internetet, mielőtt elalszik. Legtöbbször a 14 évesek körében (36,4%) töltenek több mint 1 órát internethasználattal elalvás előtt, míg a 12 évesek körében ez az arány 11,1% ($p = 0,003$). A diákok átlagosan 1,66 órát ($\pm 1,05$) interneteznek elalvás előtt.

Elemztük az elalvás előtti internetezés és a stressz kapcsolatát. Azoknak, akik nem interneteznek elalvás előtt, átlagosan 4,80 a stresszpontszámuk ($\pm 2,599$), a 10-15 percet internetezők stresszpontja 6,02 ($\pm 2,679$), a 30 percnél többet internetezők pontszáma 6,54 ($\pm 2,109$), míg az 1 óránál többet internetezők pontszáma 6,33 ($\pm 2,749$) (**1. ábra**).

ALVÁSI SZOKÁSOK ÉS ALVÁSHIGIÉNÉS SZABÁLYOK

A teljes minta átlagos lefekvés ideje hétköznapokon 22 óra 9 perc ($\pm 0:59$). A tanulók a hétköznapokon átlagosan 6 óra 13 perckor kelnek fel ($\pm 0:33$). Hétköznap a lányok ($n = 211$) 6 óra 8 perckor ($\pm 0:32$) kelnek fel átlagosan, míg a fiúk 6 óra 24 perckor ($\pm 0:33$) ($p < 0,001$). A lányok átlagos alvásidőtartama 7 óra 56 perc ($\pm 1:12$), míg a fiúké 8 óra 28 perc ($\pm 1:05$) ($p < 0,001$). Átlagos alvásidőtartamuk hétköznap 8 óra 4 perc ($\pm 1:05$). Hétfvégén átlagosan 23 óra 9 perckor fekszenek le aludni ($\pm 1:18$). Hétfvégén átlagosan 9 óra 18 perckor ébrednek fel



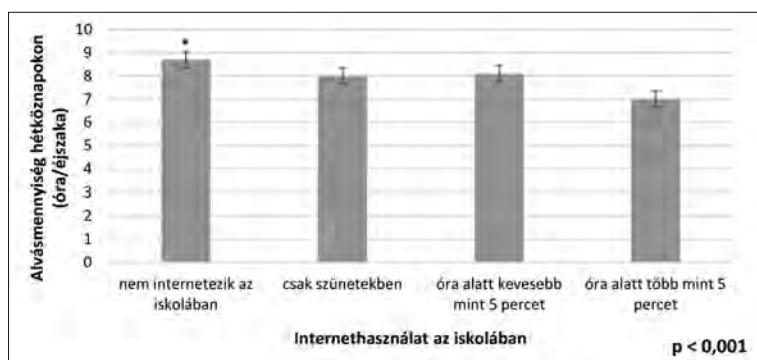
1. ábra. Az elalvás előtti internethasználat és a stressz kapcsolata

($\pm 1:25$). Hétfvégi alvásidőtartamuk átlagosan 10 óra 9 perc ($\pm 1:22$).

A táplálkozást és a hétköznapi alvásidőt összevetve azt kaptuk, hogy akik nem táplálkoznak egészségesen, átlagosan 7 óra 49 percet alszanak ($\pm 1:27$), az egészségesen táplálkozó gyerekek átlagos alvásidőtartama 8 óra 16 perc ($\pm 0:58$), a különbség szignifikáns ($p = 0,004$). A nem egészségesen táplálkozó diákok az alváshigiénés rendszabályok betartásában átlagosan 62,27 ($\pm 15,78$) pontot, míg az egészségesen táplálkozók 71,22 ($\pm 14,38$) pontot értek el ($p < 0,001$).

Vizsgáltuk, hogy a serdülők az alváshigiénés szabályokat milyen mértékben tartják be. A résztvevők 11 kérdésre válaszoltak 1-től 10-es skálán értékelve, hogy milyen gyakorisággal alkalmazzák az adott szabályt. A legkevesebb pontot kapott (3 pont), azaz a legkevésbé alkalmazott tétel a „Lefekvés előtt stresszcsökkentő módszereket, megnyugtató tevékenységeket alkalmazok (például meditáció, ima)”. A legjobban betartott szabály (8,62 pont), hogy elalváskor és alváskor a szobában megfelelő a fényerősség. A skálán elért átlagpont az összes ($n = 308$) diákra nézve 67,99 ($\pm 15,49$). Legjobban a 12 évesek tartották be az alváshigiénés szabályokat (72,59 $\pm 18,78$ pont), a legkevésbé a 18 évesek (60,21 $\pm 16,51$ pont) ($p = 0,018$). Az összesített pontszámok átlagértéke az általános iskolások körében 72,23 ($\pm 15,640$), a gimnáziumba járóké 67,09 ($\pm 15,260$), a szakközépiskolába járóké 65,37 volt ($\pm 15,260$).

A tanítási idő alatti internetezést a hétköznapi alvásidőtartammal vetettük össze. A nem internetező tanulók átlagos alvásidőtartama 8 óra 42 perc ($\pm 0:46$). A csak szünetekben internetező tanulók átlagos alvásidőtartama 7 óra 55 perc ($\pm 0:56$). A tanítási idő alatt kevesebb mint 5 percet internetező diákok átlagos alvásidőtartama 8 óra 10 perc ($\pm 2:30$). A tanítási idő alatt több mint 5 percet internetező diákok átlagos alvásidőtartama 7 óra 1 perc ($\pm 1:56$), a különbség szignifikáns ($p < 0,001$) (**2. ábra**).



2. ábra. Alvásmennyiség hétköznapokon és a napi internethasználat

Megkérdeztük a tanulókat, hogy szoktak-e lefekvés előtt könyvet olvasni. Nem olvas könyvet lefekvés előtt 35%, ritkán olvas könyvet 47%, és mindössze 36 fő (18%) olvas rendszeresen könyvet, mielőtt elalszik. Fiatalabb korokban a diákok 8%-ának nem olvastak a szülők mesét lefekvés előtt; 19%-nak ritkán olvastak, és a diákok 73%-ának szinte minden este olvastak a szüleik elalvás előtt. Azoknak a kamaszoknak, akiknek nem olvastak kisgyermek korokban, 50%-a egyáltalán nem olvas elalvás előtt, szemben azokkal, akiknek olvastak a szüleik, náluk ez az arány 28,8% ($p = 0,006$).

ATHÉN INSOMNIA SKÁLA

Az Athén Insomnia Skála (AIS) nyolc kérdésből áll, mindegyik kérdéshez négy válasz tartozik, és kérdésenként maximum 4 pontot érhetnek el a kitöltők. Az első öt kérdéstípusban az elalvásról, az éjszakai felébredésről, a kívánatosnál korábbi reggeli ébredésről, a teljes alvásidőtartamról és az alvásminőségről kérdeztük a tanulókat. Az utolsó három kérdéscsoport a nappali közérzetre, a nappali testi/szellemi teljesítményre és a nappali álmoságra kérdez rá. Insomniáról akkor beszélünk, ha az elért pontszám 10. Az AIS-pontszámok átlagértéke az összes diákra nézve 5,39 ($\pm 3,93$). A serdülők közül 51-en (17%) insomniásnak tekinthetők, mert a skálán kapott értékük meghaladja a 10-es határértéket.

A diákok majdnem felénél (45%) nem okoz gondot az elalvás. Kissé tovább tart az elalvás a tanulók 35%-a esetében, sokkal tovább tart 14%-a, és nagyon sokáig tart 7%-a esetén. Az éjszakai felébredés nem okozott gondot a diákok 61%-ának, enyhe problémát okozott 27%-ának, jelentős problémát okozott 9%-ának, míg 3%-ának súlyos problémát okozott az éjszakai felébredés vagy egyáltalán nem tudott elaludni. Nem okozott problémát a diákok 59%-a esetén a kívánatosnál korábbi reggeli felébredés, 29%-a kissé korábban kelt fel, mint

kellene, 10%-a jelentősen korábban ébredt a szükségesnél, és 2%-a sokkal korábban ébredt, mint kellene, vagy el sem aludt az éjszaka. A tanulók teljes alvásidőtartama 37%-uk esetén megfelelő volt, 44%-uk kissé elégtelennek, 18%-uk kifejezetten elégtelennek ítélte meg alvásidőtartamát, míg 2%-uk nagyon elégtelennek ítélte azt vagy el sem tudott aludni. Az alvásminőség megítélése 64%-uk szerint megfelelő volt, 28%-uk kissé rosszabbnak ítélte meg, 7%-uk kifejezetten elégtelennek, és 1 fő nagyon elégtelennek ítélte

alvásminőségét vagy el sem tudott aludni. A tanulók több mint fele, 55%-a megfelelő nappali közérzetről számolt be. Kissé rosszabbnak ítélte a nappali közérzetét 115 fő (37%), és kifejezetten rossz közérzetet jelzett 19 fő (6%). A diákok nappali testi/szellemi teljesítménye 184 (60%) fő esetén megfelelő, 113 (37%) fő esetén kissé rosszabb, 10 diák (3%) esetén kifejezetten rosszabb, és 1 (0%) tanuló esetén nagyon rossz. A résztvevők közül csupán 47 (15%) diák nem érez nappali álmoságot, 173 (56%) fő enyhe fáradtságot tapasztal napközben, 65 (21%) diák kifejezett nappali álmoságra panaszkodott, és 23 (7%) fő nagyfokú nappali álmoságot jelzett. Legmagasabb pontot (1,21) a nappali álmoság tünet kapta.

Közepes pozitív korrelációt találtunk az életkor és az AIS pontjai között, azaz az idősebbek alvásminősége rosszabb ($r = 0,34$; $p < 0,001$). A legjobban a 12 évesek alszanak az AIS-pontok alapján ($2,37 \pm 2,31$ pont), a legrosszabbnal pedig a 17 évesek ($7,38 \pm 4,71$ pont) ($p < 0,001$). Az átlagos AIS-pontszám a lányoknál 6,08 ($\pm 3,93$), míg a fiúknál 3,90 ($\pm 3,504$) ($p < 0,001$).

Az általános iskolások körében mért AIS-pontszám átlaga 3,46 ($\pm 3,14$), a gimnáziumba járó diákok átlagértéke 5,97 ($\pm 3,99$), míg a szakközépiskolások átlaga 6,21 ($\pm 3,902$), a különbség szignifikáns ($p < 0,001$). Az előző évi tanulmányi átlag és az AIS pontjai között szignifikáns a kapcsolat ($r = -0,15$; $p = 0,034$), vagyis akik jobban alszanak, azok jobban teljesítenek az iskolában.

Vizsgáltuk az AIS és a krónikus betegségek közötti összefüggést kétmintás t-próbával. A 308 fős mintából 35 főnek van krónikus betegsége, az átlagos AIS-pontszámuk 7,31 ($\pm 4,745$), míg az egészséges 273 főnek 5,14 ($\pm 3,750$) ($p = 0,002$). Akik stresszesebbnek ítélték magukat, azok rosszabbnal alszanak ($r = 0,55$; $p < 0,001$).

Az alvásminőséget összevetettük a táplálkozással és a tápláltsági állapottal. A nem egészségesen táplálkozók átlagosan 6,57 ($\pm 4,25$) pontot értek el

az Athén Insomnia Skálán, míg az egészségesen táplálkozók csak 4,73 ($\pm 3,58$) pontot ($p < 0,001$). Gyenge pozitív korrelációt találtunk a BMI és az AIS pontjai között ($r = 0,13$; $p = 0,025$), vagyis akiknek magasabb a BMI-értékük, azok rosszabbul alsznak.

Közepes negatív korreláció van az alváshigiénés szabályok betartása és az AIS pontjai között ($r = -0,27$; $p < 0,001$), vagyis akik nagyobb mértékben tartják be az alváshigiénés szabályokat, azok jobban alsznak.

Az Athén Insomnia Skálán átlagosan elért pontszám a mobilinternettel nem rendelkezőknél 3,65 ($\pm 3,115$), míg a mobilinternettel rendelkezőknél 5,05 ($\pm 3,75$), a különbség szignifikáns ($p = 0,015$). Vizsgáltuk az AIS pontszámait és a tanítási idő közbeni internetezést is. A teljes mintára nézve, azaz 201 fő esetében az átlagos AIS 5,01 ($\pm 3,64$). A tanítási idő alatt nem internetezők átlagos AIS-pontszáma 3,72 ($\pm 3,030$). A csak szünetekben internetező diákok átlagosan elért pontszáma 5,63

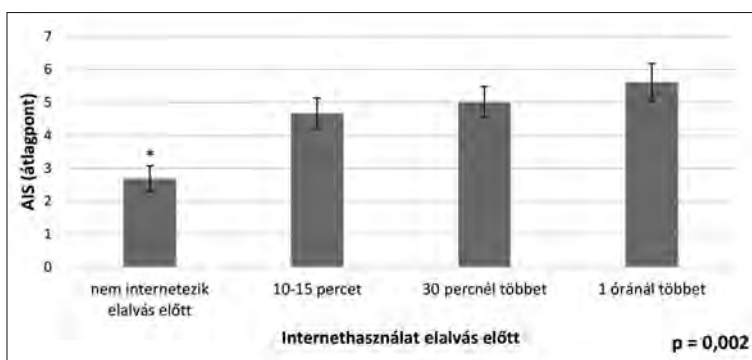
($\pm 3,46$). A tanítás alatt kevesebb mint 5 percet internetezők átlagpontja 8,53 ($\pm 4,274$), a tanítás alatt több mint 5 percet internetezők átlagpontja 5,71 ($\pm 3,59$), a különbség szignifikáns ($p = 0,01$).

Vizsgáltuk az AIS pontszámainak átlagát az elalvás előtti internetezéshez viszonyítva (átlagérték: $4,68 \pm 3,63$). Az elalvás előtt nem internetezők átlagosan 2,69 pontot értek el ($\pm 2,34$), a 10-15 percet internetezők átlagpontja 4,67 ($\pm 3,64$), a 30 percnél többet internetezők átlagpontja 5,02 ($\pm 3,70$), az 1 óránál többet internetezők átlagpontja 5,62 ($\pm 4,08$) volt, a különbség szignifikáns, azaz az elalvás előtt internetet nem használó diákoknak jobb az alvásmínősége ($p = 0,002$) (3. ábra).

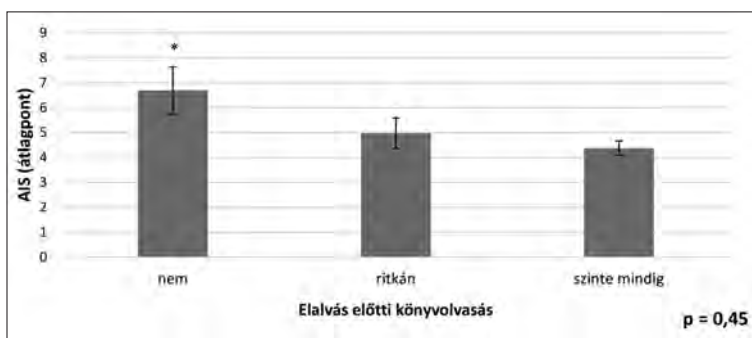
Elemztük, milyen hatással van az alvásmínőségre (AIS) az elalvás előtti könyvolvasás. Az elalvás előtt nem olvasó diákok átlagosan 6,69 pontot ($\pm 3,79$) értek el az Athén Insomnia Skálán. A ritkán olvasó gyerekek átlagos AIS-pontszáma 4,97 ($\pm 3,83$), míg a rendszeresen olvasóké 4,38 ($\pm 3,510$) volt, azaz az olvasó diákoknak jobb az alvásmínősége ($p = 0,045$) (4. ábra).

Megbeszélés

Kutatásunkban összesen 308 tanuló vett részt, átlagéletkoruk 14,97 ($\pm 1,78$) év. Az átlagos alvásidő-



3. ábra. Athén Insomnia Skála és elalvás előtti internethasználat



4. ábra. Athén Insomnia Skála és elalvás előtti könyvolvasás

tartamuk hétköznap 8 óra 4 perc ($\pm 1:05$), hétvégén 10 óra 9 perc ($\pm 1:22$). A National Sleep Foundation szerint a tinédzserek napi ajánlott alvásmennyisége 8-10 óra, tehát az általunk vizsgált tanulók alvásmennyisége megfelel az ajánlásnak¹⁸.

A serdülők az Athén Insomnia Skálán átlagosan 5,39 ($\pm 3,93$) pontot értek el, 17%-uk insomniásnak tekinthető. 2019-es közleményünkben az iskoláskorúak alvásmínősége az AIS szerint 6,11 pont volt, és 19%-uk számított insomniásnak¹⁵, míg egy korábbi felmérésünkben a felnőttek esetén jobb eredményt kaptunk: AIS 5,08 pont és 13% insomniás¹⁴.

A diákok naponta átlagosan 1,27 ($\pm 1,04$) órát néznek filmet, és 47%-uk több mint két órán keresztül használja az internetet.

Igazolódott, hogy a jobb tanulmányi teljesítményű diákoknak jobb az alvásmínősége^{10, 15}. A magasabb BMI-értékkel bírók rosszabbul alsznak^{19, 20}. Kutatásunkban is beigazolódott, hogy a stressz az alvásmínőséget negatívan befolyásolja²¹, továbbá a stressz szintje az internethasználattal párhuzamosan nő⁹. Negatívan befolyásolja az alvásmínőséget a túlzott napi internethasználat és az elalvás előtti okoseszköz-használat^{4, 5, 12, 13}.

Kutatásunk korlátai közé tartozik, hogy a minta nem reprezentatív, a lányok például nagyobb számban vettek részt a felmérésben. Az alvásmínőség, a

stressz mérése szubjektív volt. További célunk megvizsgálni a Covid-19 pandémia hatását a serdülők alvásmínőségére és okoseszköz-használatára, továbbá aktigráfós alvásmínőség-mérés végrehajtása.

Hipotéziseink beigazolódtak: a túlzott számítógép- és okoseszköz-használat összefügg a magasabb stressz-szinttel, a rosszabb alvásmínőséggel. Célunk a szülők és a serdülők figyelmének felhívása az internethasználat csökkentésének fontosságára, a romló alvásmínőség lehetséges következményeire.

SZERZŐI MUNKAMEGOSZTÁS

FK: célkitűzések megfogalmazása, szakirodalmi áttekintés, adatbázis készítése, a kézirat megszo-vegezése, statisztikai analízis; BV: célkitűzések megfogalmazása, szakirodalmi áttekintés, kérdőíves felmérés; DA: kérdőíves felmérés, a kézirat megszo-

vegezése; TK: szakirodalmi áttekintés, a kézirat megszo-vegezése; PA: célkitűzések megfogalmazása, a kézirat megszo-vegezése; OA: célkitűzések megfogalmazása, a kézirat megszo-vegezése; SE: célkitűzések megfogalmazása, szakirodalmi áttekintés, a kézirat megszo-vegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Program 2020 Intézményi Kiválóság Alprogramja / Nemzeti Kiválóság alprogramja finanszírozta és támogatta, a Pécsi Tudományegyetem 3. tématerületi programja (2020-4.1.1-TKP2021 Biomedical Engineering) keretében.

Köszönetet mondunk továbbá minden résztvevőnek, aki kitöltötte a kérdőívet.

IRODALOM

1. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res* 2014; 23(2):124-32. <https://doi.org/10.1111/jsr.12102>
2. Purebl Gy, Bódiás R. Insomnia and its comorbidity with mental disorders and somatic diseases. [Az insomnia komorbiditása egyéb betegségekkel.] *Gyógyszerészet* 2008; 52(6):323-28. [Hungarian]
3. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol* 2015;66: 143-72. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>
4. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, et al. The association between Internet usage and sleep problems among Japanese adolescents: three repeated cross-sectional studies. *Sleep* 2021;44(12):zsab175. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab175>
5. Lin CY, Potenza MN, Broström A, Pakpour AH. Internet gaming disorder, psychological distress, and insomnia in adolescent students and their siblings: An actor-partner interdependence model approach. *Addict Behav Rep* 2020; 13:100332. Published 2020 Dec 29. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2020.100332>
6. Norbury A, Kurth-Nelson Z, Winston JS, Roiser JP, Husain M. Dopamine regulates approach-avoidance in human sensation-seeking. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18(10): pyv041. Published 2015 Apr 9. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv041>
7. Li J, Zhan D, Zhou Y, Gao X. Loneliness and problematic mobile phone use among adolescents during the COVID-19 pandemic: The roles of escape motivation and self-control. *Addict Behav* 2021;118:106857. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106857>
8. Hong W, Liu RD, Ding Y, Jiang S, Yang X, Sheng X. Academic procrastination precedes problematic mobile phone use in Chinese adolescents: A longitudinal mediation model of distraction cognitions. *Addict Behav* 2021;121:106993. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106993>
9. Baker DA, Algorta GP. The Relationship Between Online Social Networking and Depression: A Systematic Review of Quantitative Studies. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2016;19(11):638-48. <https://doi.org/10.1089/cyber.2016.0206>
10. Hong W, Liu RD, Ding Y, Sheng X, Zhen R. Mobile phone addiction and cognitive failures in daily life: The mediating roles of sleep duration and quality and the moderating role of trait self-regulation. *Addict Behav* 2020;107:106383. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106383>
11. Pimpitkar S, Speck JS, Denbaars S, Nakamura S. Prospects for LED lighting. *Nat Photon* 2009;3:180-2. <https://doi.org/10.1038/nphoton.2009.32>
12. Hannibal J, Christiansen AT, Heegaard S, Fahrenkrug J, Kiilgaard JF. Melanopsin expressing human retinal ganglion cells: Subtypes, distribution, and intraretinal connectivity. *J Comp Neurol* 2017;525(8):1934-61. <https://doi.org/10.1002/cne.24181>
13. Schmid SR, Höhn C, Bothe K, et al. How smart is it to go to bed with the phone? The impact of short-wavelength light and affective states on sleep and circadian rhythms. *Clocks Sleep* 2021;3(4):558-80. Published 2021 Oct 28. <https://doi.org/10.3390/clockssleep3040040>
14. Fusz K, Faludi B, Puzsai D, Sebők N, Oláh A. Insomnia és elalvást segítő szokások felmérése felnőttek körében. *Orv Hetil* 2016;157(49):1955-9. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30593>
15. Fusz K, Ritecz B, Balogh B, Takács K, Somlai E, Raposa LB, Oláh A. Alvási szokások és alvásmínőség óvodás- és iskoláskorú gyermekek körében [Sleep habits among preschool- and schoolchildren]. *Ideggyogy Sz* 2019;72(7-8): 264-72. <https://doi.org/10.18071/isz.72.0264>
16. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of Psychosomatic Research* 2000;48(6): 555-60. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00095-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00095-7)
17. WHO. BMI-for-age (5-19 years): <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>

18. *Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, Don Carlos L, et al.* National Sleep Foundation's sleep time-duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health* 2015;1. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>
19. *Duraccio KM, Simmons DM, Beebe DW, Byars KC.* Relationship of overweight and obesity to insomnia severity, sleep quality, and insomnia improvement in a clinically referred pediatric sample [published online ahead of print, 2021 Dec 10]. *J Clin Sleep Med* 2021;10.5664/jcsm.9806. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab072.579>
20. *Pusztai D, Rozmann N, Horváth É, Szunomár S, Fusz K.* Health behavior, sleep quality and subjective health status of foreign students in Hungary. *Arch Psychiatr Nurs* 2019;33(5):83-7. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2019.06.002>
21. *Kim SY, Lee KH, Lee H, et al.* Negative life stress, sleep disturbance, and depressive symptoms: The moderating role of anterior insula activity in response to sleep-related stimuli [published online ahead of print, 2021 Dec 22]. *J Affect Disord* 2021;299:553-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.072>

THE EFFECTS OF ULTRA-EARLY CLIPPING ON SURVIVAL AND NEUROLOGICAL OUTCOME IN POOR-GRADE ANEURYSMAL SUBARACHNOID HAEMORRHAGE

Osman ŞİMSEK, Ahmet Tolgay AKINCI

Trakya University, Department of Neurosurgery, Edirne, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0325> | www.elitmed.hu

AZ ULTRAKORAI KLIPELÉS HATÁSA A TÚLÉLÉSRE ÉS A NEUROLÓGIAI KIMENETEKRE SÚLYOS STÁDIUMÚ, ANEURYSMARUPTURA OKOZTA SUBARACHNOIDEALIS VÉRZÉS ESETÉN

Şimsek O, MD; Akinci AT, MD

Ideggyogy Sz 2022;75(9–10):325–332.

Background and purpose

– European Stroke Organisation guidelines advise treating aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) as early as possible. However, the optimum timing along with its beneficial effects is controversial. Therefore, we aimed to investigate the effects of ultra-early clipping on neurological outcomes and survival in poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhages.

Methods – This retrospective study included all poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients treated by ultra-early surgical clipping at Trakya University Hospital between January 1, 2001, and December 31, 2020. We analysed the outcome and mortality data of these patients. Specifically, we evaluated the effects of ultra-early clipping on outcomes, defined as within six hours of the onset of symptoms.

Results – From 813 records, 212 met our inclusion criteria. Of these, 117 (55.2%) were female and 95 (44.8%) male. The mean age was 58.3 ± 13.7 years. Glasgow Outcome Scale scores differed significantly between age groups, subarachnoid haemorrhage grades, those who did and did not rebleed, and those who did or did not suffer from vasospasms. A beneficiary relationship was found between ultra-early clipping and mortality among patients. Furthermore, favourable outcomes were significantly more frequent in the ultra-early clipping group.

Conclusion – The aSAH patients treated at our hospital who received ultra-early clipping had significantly lower mortality rates and more favourable outcomes. The difference was significant among those treated during the last decade and among patients younger than 50.

Keywords: cerebral aneurysm, outcome, subarachnoid haemorrhage, timing, treatment

Háttér és cél – A European Stroke Organisation irányelvei szerint az aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzést (aSAH) a lehető leghamarabb kezelni kell. Mindazonáltal, a beavatkozás optimális ideje, és az általa elérhető előnyök egyelőre még nem tisztázottak. Célunk ezért az volt, hogy megvizsgáljuk az ultrakorai klipelés hatását a túlélésre és a neurológiai kimenetekre súlyos stádiumú, aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzések esetén.

Módszerek – Retrospektív vizsgálatunkba bevontuk mindazokat a súlyos stádiumú, aneurysmaruptura okozta subarachnoidealis vérzésben szenvedő betegeket, akiket 2001. január 1. és 2020. december 31. között a Trakya Egyetemi Kórházban ultrakorai klipeléssel kezeltek. Elemeztük a bevont betegek neurológiai kimeneteit és mortalitási adatait. Értékeljük az ultrakorai klipelés (definíció szerint a tünetek jelentkezése utáni 6 órán belüli beavatkozás) kimenetekre gyakorolt hatását.

Eredmények – 813 beteg közül 212 felelt meg a bevonási kritériumoknak. A bevont betegek 55,2%-a nő (n=117), 44,8%-a férfi (n=95) volt. Az átlagos életkor $58,3 \pm 13,7$ volt. A Glasgow Kimeneti Skála pontszámai szignifikánsan különböztek az életkori csoportok, a subarachnoidealis vérzés súlyossága, az ismételt vérzés, illetve a vasospasmus előfordulása szerint. Az ultrakorai klipelés hatására csökkent a mortalitás, és a többi kedvező kimenet is szignifikánsan gyakoribb volt ebben a csoportban.

Következtetés – Azon aSAH-betegek körében, akiket kórházunkban ultrakorai klipeléssel kezeltünk, szignifikánsan alacsonyabb mortalitás alakult ki, és egyéb kimeneteik is szignifikánsan jobbak lettek. A különbség szignifikáns volt a legutóbbi évtizedben (2010–2020) kezelték és az 50 évesnél fiatalabbak esetén.

Kulcsszavak: cerebrealis aneurysma, kimenet, subarachnoidealis vérzés, időzítés, kezelés

Correspondent: Dr. Ahmet Tolgay AKINCI, Trakya University, Department of Neurosurgery; Edirne 22130/ Turkey.
E-mail: ahmettolgayakinci@gmail.com. Phone: +90 543 415 06 78, +90 284 235 76 41.

Érkezett: 2022. április 2. Elfogadva: 2022. július 18.

Aneurysmal subarachnoid haemorrhages (aSAH) are major neurological emergencies, with a yearly incidence of 2–32 per 100,000 people. The prevalence of cerebral aneurysms is between 0.4% and 6%^{1–3}. It is a life-threatening condition, with first-day mortality rates of 25%, in-hospital mortality rates of 35%, and overall mortality reaching 50%^{4, 5}. Amongst those who survive, one-third have been found to have a poor quality of life at one-year follow-up. Over 90% of employed aSAH patients never return to work⁶. In poor-grade aSAH, the mortality and morbidity are even higher. A poor grade is defined as World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grade IV or V^{7, 8}.

Rebleeding is the leading complication associated with in-hospital mortality. It primarily occurs in the first six hours after admission^{9, 10}. European Stroke Organisation guidelines suggest treating aSAH as early as possible, or at least in the first 72 hours^{11–13}. However, the optimum timing of intervention and the beneficial effects of early surgery in poor-grade aSAH are still debated^{8, 14, 15}. The trend for more aggressive treatments and the decline in mortality over the last five decades suggests that early intervention might be vital for poor-grade aSAH patients^{16–20}.

Trakya University Health Centre for Medical Research and Practice is the primary treatment centre for aSAH patients in the Trace region. The vast majority of patients are referred to our institution as it is the only centre in the area with the resources and expertise to manage aSAH, including digital subtraction angiography (DSA), endovascular treatment and aneurysm clipping surgery. Our institutional experience and resources have developed and improved over time. Our treatment protocol for aSAH has evolved into securing aneurysms as early as possible. Before we had the computerised tomography angiography (CTA) equipment, emergency surgery was only performed for cerebral conditions such as midline shift or haematoma. However, we have had access to CTA around the clock for the last decade, which subsequently facilitated the ultra-early clipping. This study defines ultra-early clipping as immediately after initial resuscitation within six hours of the onset of symptoms associated with the initial bleeding.

This retrospective study aimed to investigate the effects of ultra-early clipping on neurological outcomes and survival in poor-grade aSAH.

Materials and methods

ETHICS STATEMENT

This study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki 1964 and approved by the ethics committee of Trakya University Health Centre for Medical Research and Practice (approval no. TUTF-GOKAEK 2021/51). Given the retrospective and anonymous nature of the analysis, written informed consent was waived by the ethics committee.

STUDY POPULATION

We retrospectively reviewed the electronic records of all patients admitted to Trakya University Hospital between January 1, 2001, and December 31, 2020.

CLINICAL MANAGEMENT

Before 2011, patients in respiratory distress and those with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 8 or less were intubated after initial evaluation in the emergency department. Once vitals were stabilised, a CT scan was performed. DSA was performed on grade I–III aSAH patients during working hours when the Interventional Radiology Department was accessible. Grade IV–V patients were followed up in the intensive care unit, and DSA was performed on those whose condition improved to grade I–III. For those whose condition was not improved, no intervention was made. Emergency surgery was only performed for haematomas causing midline shifts greater than 5 mm.

In 2011, a different algorithm was adopted, allowing emergency surgery. This change in protocol was due to the hospital's acquisition of CTA equipment and its availability around the clock. Following the implementation of the new algorithm, those with GCS scores of 8 and under were sedated and intubated. Those with GCS over eight were intubated if in respiratory distress. If systolic blood pressure was above 160 mmHg, it was reduced. If subarachnoid haemorrhage (SAH) was observed on CT, a single dose of tranexamic acid was administered, and CTA was performed. Surgical clipping treatments performed within the first six hours after bleeding were defined as ultra-early clipping. Surgical techniques used with high-grade aSAH patients include large craniotomy,

aggressive cisternal lavage, clipping and lamina terminalis opening. In a minority of cases, decompressive craniectomy was also performed.

All cases received steroids, antiepileptics, nimodipine, sedatives, analgesics and laxatives. Clinical management included haemodilution, preventing hyponatraemia, maintaining normovolemia, appropriate support of systolic blood pressure and intermittent cerebrospinal fluid (CSF) drainage via lumbar puncture or external ventricular drainage during the vasospasm period. If rebleeding or vasospasm were suspected, confirmation was obtained through clinical diagnosis, and then confirmed radiologically. All patients were followed up for at least six months. Glasgow Outcome Scale (GOS) scores obtained at the six-month follow-ups were used as the outcome measure in this study.

DATA COLLECTION

The demographic, clinical and radiological data of patients with diagnosis of subarachnoid haemorrhage were accessed via three sources: 1. Electronic Health Records System (ENLIL) 2. Patient files (Trakya University, Neurosurgery Department, clinical archive) and 3. The picture archiving and communication system.

The study inclusion criteria were: 1) A diagnosis of aneurysmal subarachnoid haemorrhage confirmed by computed tomography; 2) A poor WFNS grade of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (grade 4 or 5); 3) Treatment by surgical clipping; 4) Availability of complete documentation of patient data.

The study exclusion criteria were: 1) Non-aneurysmal causes of subarachnoid haemorrhage such as trauma or arteriovenous malformation; 2) A good WFNS grade of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (grade 1, 2 or 3); 3) Treatment by endovascular coiling; 4) Incomplete documentation of patient data.

STATISTICAL DESIGN

The descriptive statistics for continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) based on the distribution. Shapiro-Wilk tests were used to evaluate the normality of continuous variables. The statistical tests used to determine relationships between variables were t-tests, Pearson chi-square tests and Fisher-Freeman-Halton exact tests. A *p*-value below

0.05 was considered significant. Using Jamovi v. 1.2, Gpower v. 3.1, and IBM SPSS v. 21.0 software, statistical analyses were performed. An *a priori* power analysis for $\alpha = 0.05$, power $(1 - \beta) = 0.80$ and effect size = 0.3 (medium) was used to determine the minimum sample size, which was 143.

Results

Our institution's database found 813 records for SAH patients hospitalised between January 1, 2001, and December 31, 2020. Amongst these, 212 patients met our inclusion criteria. 117 (55.2%) were female and 95 (44.8%) male. The mean age was 58.3 ± 13.7 years. The demographic, clinical and outcome parameters from the two decades were compared. These comparisons are summarised in **Table 1**.

There was no difference in outcomes between patients of different sexes or Fisher grades. Conversely, GOS scores differed significantly between age groups and WFNS grades ($p < 0.001$). GOS scores also differed significantly between those who did and did not rebleed and those who did and did not suffer vasospasms ($p < 0.001$). The results of these analyses and the outcome distributions are presented in **Table 2**.

The distribution of surgical clipping timing among patients was homogenous between sexes but heterogenous between age groups and WFNS and Fisher grades ($p = 0.553$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). In addition, the timing of intervention led to significant differences in the occurrence of both rebleeding and vasospasms ($p < 0.001$ and $p = 0.018$, respectively). Parameter comparison data are summarised in **Table 3**.

The ultra-early intervention had no significant effect on mortality between 2001 and 2010; nevertheless, the effect was significant in the 2011–2020 period ($p = 0.167$ and $p = 0.002$, respectively). Overall, the ultra-early clipped group was found to have significantly lower mortality ($p < 0.001$, **Table 4**). Logistic regression analyses for the overall and 2011–2020 periods showed that ultra-early clipping led to lower mortality rates ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively, **Table 5**).

Similarly, there was no significant difference between favourable and unfavourable outcomes during the 2001–2010 period, but ultra-early clipping significantly increased favourable outcomes during the 2011–2020 period and throughout the

Table 1. Descriptives & demographics

N (%)	2001 – 2010 N = 150	2011 – 2020 N = 62	2001 – 2020 N = 212	p (Phi or Cramer's V)
Females	87 (58.0)	30 (48.4)	117 (55.2)	0.200
Age (year, mean ± sd)	58.8 ± (13.2)	56.9 ± (14.9)	58.3 ± 13.7	0.338
Age ≤ 49	35 (23.3)	21 (33.9)	56 (26.4)	0.262
50 – 64	60 (40.0)	23 (37.1)	83 (39.2)	
≥ 65	55 (36.7)	18 (29.0)	73 (34.4)	
WFNS Grade 1*	193	184	377	
WFNS Grade 2*	97	41	138	
WFNS Grade 3*	33	11	44	
WFNS Grade 4	91 (60.7)	33 (53.2)	124 (58.5)	0.317 (Grade 4 vs 5)
WFNS Grade 5	59 (39.3)	29 (46.8)	88 (41.5)	
Fisher Grade 3	77 (51.3)	25 (40.3)	102 (48.1)	0.144
Fisher Grade 4	73 (48.7)	37 (59.7)	110 (51.9)	
Rebleeding –	86 (57.3)	57 (91.9)	143 (67.5)	<0.001
Rebleeding +	64 (42.7)	5 (8.1)	69 (32.5)	(0.336)
Vasospasm –	134 (89.3)	56 (90.3)	190 (89.6)	0.830
Vasospasm +	16 (10.7)	6 (9.7)	22 (10.4)	
GOS 1	118 (78.7)	35 (56.5)	153 (72.2)	<0.001
GOS 2	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	(0.311)
GOS 3	7 (4.7)	6 (9.7)	13 (6.1)	
GOS 4	20 (13.3)	11 (17.7)	31 (14.6)	
GOS 5	3 (2.0)	10 (16.1)	13 (6.1)	
Favourable (GOS 4 and 5)	23 (15.3)	21 (33.9)	44 (20.8)	0.002
Unfavourable (GOS 1, 2 and 3)	127 (84.7)	41 (66.1)	168 (79.2)	(0.208)

WFNS Grade: World Federation of Neurological Surgeons, GOS: Glasgow outcome scale

*WFNS Grade 1, 2 and 3 patients are not included in the study

Table 2. Overall outcomes

N (%)	GOS 1 N = 153	GOS 2 N = 2	GOS 3 N = 13	GOS 4 N = 31	GOS 5 N = 13	Total N = 212	p (Phi or Cramer's V)
Females	89 (76.1)	1 (0.9)	9 (7.7)	12 (10.3)	6 (5.1)	117 (100)	0.203
Males	64 (67.4)	1 (1.1)	4 (4.2)	19 (20.0)	7 (7.4)	95 (100)	
Age ≤ 49	31 (55.4)	1 (1.8)	5 (8.9)	11 (19.6)	8 (14.3)	56 (100)	<0.001
50 – 64	58 (69.9)	0 (0)	6 (7.2)	16 (19.3)	3 (3.6)	83 (100)	(0.233)
≥ 65	64 (87.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.5)	2 (2.7)	73 (100)	
WFNS Grade 4	77 (62.1)	1 (0.8)	10 (8.1)	26 (21.0)	10 (8.1)	124 (100)	<0.001
WFNS Grade 5	76 (86.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	5 (5.7)	3 (3.4)	88 (100)	(0.276)
Fisher Grade 3	74 (72.5)	0 (0)	4 (3.9)	18 (17.6)	6 (5.9)	102 (100)	0.354
Fisher Grade 4	79 (71.8)	2 (1.8)	9 (8.2)	13 (11.8)	7 (6.4)	110 (100)	
Rebleeding –	88 (61.5)	2 (1.4)	11 (7.7)	29 (20.3)	13 (9.1)	143 (100)	<0.001
Rebleeding +	65 (94.2)	0 (0)	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0)	69 (100)	(0.347)
Vasospasm –	136 (71.6)	2 (1.1)	9 (4.7)	30 (15.8)	13 (6.8)	190 (100)	0.076
Vasospasm +	17 (77.3)	0 (0)	4 (18.2)	1 (4.5)	0 (0)	22 (100)	
Clipping –	112 (96.6)	0 (0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0)	116 (100)	<0.001
Clipping +	41 (42.7)	2 (2.1)	11 (11.5)	29 (30.2)	13 (13.5)	96 (100)	(0.601)

WFNS Grade: World Federation of Neurological Surgeons

whole period studied ($p=0.292$, $p=0.003$ and $p<0.001$, respectively). Moreover, while favourable results were higher in the ultra-early intervened

patients under 50, there was no significant difference between the 50–64 and 65+ age groups ($p<0.001$, $p=0.264$ and $p=0.127$ respectively, **Table 6**).

Table 3. Clipping timing

N (%)	< 6 hours N = 34	6 – 72 hours N = 35	> 72 hours N = 27	No Clipping N = 116	Total N = 212	p (Phi or Cramer's)
Females	16 (47.1)	18 (51.4)	14 (51.9)	69 (59.5)	117 (55.2)	0.553
Males	18 (52.9)	17 (48.6)	13 (48.1)	47 (40.5)	95 (44.8)	
Age ≤ 49	15 (44.1)	9 (25.7)	9 (33.3)	23 (19.8)	56 (26.4)	<0.001
50 – 64	11 (32.4)	21 (60.0)	11 (40.7)	40 (34.5)	83 (39.2)	(0.225)
≥ 65	8 (23.5)	5 (14.3)	7 (25.9)	53 (45.7)	73 (34.4)	
WFNS Grade 4	15 (44.1)	26 (74.3)	25 (92.6)	58 (50)	124 (58.5)	<0.001
WFNS Grade 5	19 (55.9)	9 (25.7)	2 (7.4)	58 (50)	88 (41.5)	(0.328)
Fisher Grade 3	7 (20.6)	16 (45.7)	17 (63.0)	62 (53.4)	102 (48.1)	0.002
Fisher Grade 4	27 (79.4)	19 (54.3)	10 (37.0)	54 (46.6)	110 (51.9)	(0.258)
Rebleeding –	34 (100)	29 (82.9)	21 (77.8)	59 (50.9)	143 (67.5)	<0.001
Rebleeding +	0 (0)	6 (17.1)	6 (22.2)	57 (49.1)	69 (32.5)	(0.412)
Vasospasm –	32 (94.1)	26 (74.3)	24 (88.9)	108 (93.1)	190 (89.6)	0.018
Vasospasm +	2 (5.9)	9 (25.7)	3 (11.1)	8 (6.9)	22 (10.4)	(0.229)

WFNS Grade: World Federation of Neurological Surgeons

Table 4. The effects of ultra-early clipping on mortality

N (%)	Mortality in 6th Month	Ultra-early Clipping –	Ultra-early Clipping +	Total	p (Phi or Cramer's V)
2001 – 2010	Alive	29 (20.3)	3 (42.9)	32 (21.3)	0.167
	Dead	114 (79.7)	4 (57.1)	118 (78.7)	
2011 – 2020	Alive	9 (25.7)	18 (66.7)	27 (43.5)	0.002 (0.410)
	Dead	26 (74.3)	9 (33.3)	35 (56.5)	
Total	Alive	38 (21.3)	21 (61.8)	59 (27.8)	<0.001 (0.331)
	Dead	140 (78.7)	13 (38.2)	153 (72.2)	

Table 5. Regression results

		B	Standard Error	Wald statistics	Degree of freedom	Significance	Exp(B)
2001–2020	Ultra Early Surgery	–1,784	0,397	20,135	1	0,000	0,168
	Constant	1,304	0,183	50,826	1	0,000	3,684
2011–2020	Ultra Early Surgery	–1,754	0,562	9,729	1	0,002	0,173
	Constant	1,061	0,387	7,524	1	0,006	2,889

B: coefficient, Exp(B): exponential value of B

Figure 1 summarises the results of ultra-early clipping, giving details on external ventricular drainage (EVD) and shunt necessity, mortality, Glasgow Outcome Scale and modified Glasgow Outcome Scale scores at the six-month follow-ups.

Discussion

Our results suggest that our institutional outcomes have improved over time. We found that patients' age, WFNS grade, Fisher grade, rebleeding, vasospasm and ultra-early surgical clipping of the

aneurysm affected the outcome. The ultra-early clipping might be the primary factor leading to lower mortality rates and more favourable outcomes in our institution in the last decade.

Poor-grade aSAH patients have been reported to have worse outcomes due to a higher incidence of aSAH-associated complications such as rebleeding, hydrocephalus and vasospasm^{8, 19, 21, 22}. Up until a few decades ago, intervention was not provided for this subgroup of patients until their neurological status improved²³. Since recent guidelines recommend aSAH intervention as early as possible, most centres currently follow much more aggressive

Table 6. The effects of ultra-early clipping on the favourable outcome

N (%)		Ultra Early Clipping – N = 178	Ultra Early Clipping + N = 34	Total N = 212	p (Phi or Cramer’s V)
2001 – 2010	Favourable	21 (14.7)	2 (28.6)	23 (15.3)	0.292
	Unfavourable	122 (85.3)	5 (71.4)	127 (84.7)	
2011 – 2020	Favourable	6 (17.1)	15 (55.6)	21 (33.9)	0.003 (0.402)
	Unfavourable	29 (82.9)	12 (44.4)	41 (66.1)	
Total	Favourable	27 (15.2)	17 (50)	44 (20.8)	<0.001 (0.315)
	Unfavourable	151 (84.8)	17 (50)	168 (79.2)	
≤ 49 years	Favourable	8 (19.5)	11 (73.3)	19 (33.9)	<0.001 (0.503)
	Unfavourable	33 (80.5)	4 (26.7)	37 (66.1)	
50 – 64 years	Favourable	15 (20.8)	4 (36.4)	19 (22.9)	0.264
	Unfavourable	57 (79.2)	7 (63.6)	64 (77.1)	
≥ 65 years	Favourable	4 (6.2)	2 (25)	6 (8.2)	0.127
	Unfavourable	61 (93.8)	6 (75)	67 (91.8)	
Total	Favourable	27 (15.2)	17 (50)	44 (20.8)	<0.001 (0.315)
	Unfavourable	151 (84.8)	17 (50)	168 (79.2)	

Favourable: Glasgow outcome scale 4 and 5, Unfavourable: Glasgow outcome scale 1, 2 and 3

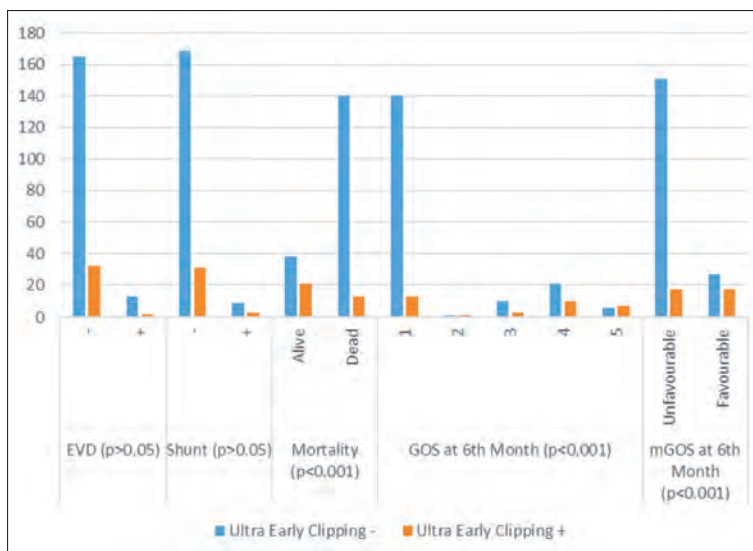


Figure 1. Summary of the results of ultra-early clipping, details on external ventricular drainage and shunt necessity, mortality, Glasgow Outcome Scale and modified Glasgow Outcome Scale scores at the six-month follow-ups

EVD: external ventricular drainage, GOS: Glasgow outcome scale, mGOS: Modified Glasgow outcome scale

management strategies and endeavour to provide medical intervention in the first 72 hours^{11, 13, 21}. Yet, if earlier interventions lead to better outcomes, this raises the question of whether the earliest, most aggressive intervention possible is the best approach for every patient. While there is still no consensus on this, there is an undeniable trend towards earlier, more aggressive intervention. In

addition, the plethora of new technologies available, such as CT angiography and endovascular interventions, have also affected the management strategies used with aSAH patients.

Several systematic reviews have shown that mortality rates among aSAH patients have declined significantly over the last three decades^{2, 5, 21}. However, over the last two decades, there have been no discernible changes in the demographic characteristics of aSAH patients. The introduction of CT angiography, paving the way for ultra-early surgery, is likely to have played a large part in the improved mortality, outcome and rebleeding rates.

Increased intracranial pressure (ICP > 20 mmHg) is prevalent in aSAH and can worsen complications²³. The leading causes of increased ICP are initial bleeding, hydrocephalus, global cerebral oedema and vasospasm²³. This list overlaps considerably with the list of aSAH complications.

One of the best-known predictors of aSAH prognosis is neurological status at admission, with lower grade aSAH patients having better outcomes²⁴. Correspondingly, our results show better outcomes among grade 4 than grade 5 patients. Also, according to the literature, the overall outcomes were worse for older patients, those who suffered rebleeding, and those who received no interven-

tion²⁴. There was no Fisher grade 1 or 2 patients included in the study. The overall outcome distributions between Fisher grades and vasospasm groups did not reach significance; nevertheless, the differences were distinguishable when patients were grouped according to rebleeding and surgical clipping.

Comorbidities and anticoagulants are critical obstacles to early surgery in elderly patients²⁵. Our results show that ultra-early surgery in our clinic was mainly performed on patients under 50. It was also observed that patients with higher Fisher grades received an ultra-early clipping and that rebleeding and vasospasm were less common with ultra-early clipping.

We admit that some contributing, mediating, or even confounding variables affect our results. One example might be the bleeding amount. There is a great deal of bleeding in high-grade aSAH patients, which can directly or indirectly increase ICP by disrupting CSF circulation²³. In this patient series, aggressive cisternal lavage and lamina terminalis fenestration were performed during microvascular clipping. Reducing blood by-products and opening CSF pathways during early surgery may decrease ICP and help mitigate the deleterious effects of vasospasm and delayed cerebral ischemia²⁶. Over the last decade, angiography has made ultra-early surgical intervention feasible in our institution, resulted in improvements to clinical outcomes. Therefore, availability of the endovascular procedures in the period 2010-2020 constitutes another significant limitation of the study. In developing countries, it is often not possible to provide 24/7 endovascular intervention, especially in provincial hospitals. Consequently, we think our results supporting ultra-early surgery's positive effects on low-grade SAH patients' outcomes are noteworthy.

REFERENCES

1. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-9. PubMed PMID: 8614919. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.4.625>
2. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-6. PubMed PMID: 9445359. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.1.251>
3. Simsek O, Akinci AT, Delen E, Siit N. Spontaneous subarachnoid haemorrhage incidence among hospitalised patients in Edirne, Turkey. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161:2381-7. PubMed PMID: 31494729. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04036-7>

LIMITATIONS

This study was limited by relatively small sample size, retrospective data collection and single-centre design.

Conclusion

This retrospective study assessed the effects of ultra-early clipping on survival and neurological outcomes in poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhages. Our institution's outcomes have improved over time. In this study, aSAH patients who received an ultra-early clipping had a lower mortality rate and more favourable outcomes than those who received later or no surgical clipping. We found that ultra-early clipping positively affected survival and neurological outcome. We believe that proactive and aggressive medical management and surgical intervention provided as early as possible provide considerable amelioration of the deleterious effects of aSAH.

FUNDING

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

ACKNOWLEDGEMENTS

The Turkish Neurosurgical Society partly supported the preparation for the publication of this article.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors certify that they have no affiliations with, or involvement in, any organisation or entity with any financial or non-financial interest in this study's subject matter, data, or findings.

4. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:803-24. PubMed PMID: 28987430. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.001>
5. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology* 2010;74:1494-501. PubMed PMID: 20375310; PubMed Central PMCID: PMC2875923. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3>
6. Taufique Z, May T, Meyers E, et al. Predictors of Poor quality of life 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2016;78:256-64. PubMed PMID: 26421590. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001042>
7. Hutchinson PJ, Power DM, Tripathi P, Kirkpatrick PJ.

- Outcome from poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage – which poor grade subarachnoid haemorrhage patients benefit from aneurysm clipping? *Br J Neurosurg* 2000;14:105-9. PubMed PMID: 10889881. <https://doi.org/10.1080/02688690050004516>
8. Gupta SK, Ghanta RK, Chhabra R, et al. Poor-grade subarachnoid hemorrhage: is surgical clipping worthwhile? *Neurol India* 2011;59:212-7. PubMed PMID: 21483120. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.79144>
 9. Stienen MN, Germans M, Burkhardt J-K, et al. Predictors of In-hospital death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of a nationwide database (swiss sos swiss study on aneurysmal subarachnoid hemorrhage). *Stroke* 2018;49:333-40. PubMed PMID: 29335333. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000169>
 10. Starke RM, Connolly ES. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:241-6. PubMed PMID: 21761274. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9581-0>
 11. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37. PubMed PMID: 22556195. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
 12. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15:211-40. PubMed PMID: 21773873. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>
 13. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93-112. PubMed PMID: 23406828. <https://doi.org/10.1159/000346087>
 14. Choudhry A, Murray D, Corr P, et al. Timing of treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: are the goals set in international guidelines achievable? *Ir J Med Sci* 2021. PubMed PMID: 33599919.
 15. Robbert M, Germans MR, Hoogmoed J, et al. Time intervals from aneurysmal subarachnoid hemorrhage to treatment and factors contributing to delay. *J Neurol* 2014; 261:473-9. PubMed PMID: 24366653. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7218-2>
 16. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-6. PubMed PMID: 15767506. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.410>
 17. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017;377:257-66. PubMed PMID: 28723321. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1605827>
 18. Goldberg J, Schoeni D, Mordasini P, et al. Survival and outcome after poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients. *Stroke* 2018;49:2883-9. PubMed PMID: 30571422. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022869>
 19. Hoogmoed J, Coert BA, van den Berg R, et al. Early treatment decisions in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2018;119:e568-e573. PubMed PMID: 30077026. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.212>
 20. Schwartz C, Pfefferkorn T, Ebrahimi C, et al. Long-term neurological outcome and quality of life after world federation of neurosurgical societies grades iv and v aneurysmal subarachnoid hemorrhage in an interdisciplinary treatment concept. *Neurosurgery* 2017;80:967-74. PubMed PMID: 28327912. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw138>
 21. Han Y, Ye F, Long X, et al. Ultra-early treatment for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;115: e160-e171. PubMed PMID: 29649648. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.219>
 22. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017;389:655-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
 23. Alotaibi NM, Wang JZ, Pasarikovski CR, et al. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? *Neurosurg Focus* 2017;43:E13. PubMed PMID: 29088956. <https://doi.org/10.3171/2017.7.FOCUS17426>
 24. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, et al. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:837-44. PubMed PMID: 30869562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023902>
 25. Scotti P, Séguin C, Lo BWY, Guise E de, Troquet J-M, Marcoux J. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. *J Neurosurg* 2019;133:1-10. PubMed PMID: 31277068. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS19252>
 26. Diringner MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2017 Dec;38(6):760-7. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29262433. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607990>

COMPARISON OF LONG-LATENCY REFLEX AND MIXED NERVE SILENT PERIOD RESPONSES IN VARIOUS HYPOKINETIC MOVEMENT DISORDERS

Bengi Gul TURK, Aysegul GUNDUZ, Gunes KIZILTAN, Meral ERDEMIR-KIZILTAN

Department of Neurology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0333> | www.elitmed.hu

A HOSSZÚ LATENCIÁJÚ REFLEXVÁLASZOKNAK ÉS A KEVERT IDEGEK CSENDES PERIÓDUSAINAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA KÜLÖNBÖZŐ HIPOKINETIKUS MOZGÁSI RENDELLENESÉGEKBE

Turk BG, MD; Gunduz A, MD; Kiziltan G, MD; Erdemir-Kiziltan M, MD

Ideggyogy Sz 2022;75(9–10):333–339.

Background and purpose – Long-latency reflex and mixed nerve silent period responses are electrophysiological methods to study the sensorimotor functions of the central nervous system. Here we aimed to study long-latency reflexes and mixed nerve silent period responses in different types of hypokinetic movement disorders in order to find an electrophysiological landmark to distinguish them.

Methods – We included 39 patients with idiopathic Parkinson's disease (IPD), 12 patients with multiple system atrophy (MSA), 10 patients with corticobasal syndrome (CBS), 5 patients with progressive supranuclear palsy (PSP) and 26 healthy participants. We recorded the segmental reflex, the long-latency reflexes and the mixed nerve silent period responses for each participant.

Results – C reflex, long-latency reflex-I and long-latency reflex-III responses were not obtained in any patients with PSP. Long-latency reflex amplitude/ F amplitude ratio was significantly lower in patients with IPD and PSP compared to healthy individuals ($p=0.036$, $p=0.006$ respectively). The mixed nerve silent period end latencies were significantly longer in IPD, MSA, CBS groups compared to the healthy individuals ($p=0.026$, $p=0.050$, $p=0.008$ respectively).

Conclusion – We suggest that recording long-latency reflex, particularly C reflex responses may provide promising results in distinction of CBS and MSA from PSP. Prospective studies with clinical findings and brainstem reflexes may offer more information.

Háttér és cél – A hosszú latenciájú reflexválaszoknak és a kevert idegek csendes periódusainak elektrofiziológiai módszerekkel való vizsgálata lehetővé teszi a központi idegrendszer szenzomotoros funkcióinak tanulmányozását. Jelen vizsgálatunk célja a hosszú latenciájú reflexválaszok és a kevert idegek csendes periódusainak összehasonlítása volt különböző hipokinetikus mozgási rendellenességekben, annak érdekében, hogy olyan elektrofiziológiai jeleket találjunk, amelyek alkalmasak megkülönböztetésükre.

Módszerek – 39 idiopathiás Parkinson-kórban (IPD), 12 multisztémás atrófiában (MSA), 10 corticobasalis szindrómában (CBS), 5 progresszív szupranukleáris paresisben (PSP) szenvedő beteget és 26 egészséges kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba. Minden résztvevő esetében rögzítettük a szegmentális reflexet, a hosszú latenciájú reflexeket és a kevert idegek csendes periódusait.

Eredmények – C-reflex-, hosszú latenciájú reflex-I- és hosszú latenciájú reflex-III-válaszokat nem kaptunk PSP-ben szenvedő betegeknél. A hosszú latenciájú reflex-amplitúdó/F-amplitúdó arány szignifikánsan alacsonyabb volt az IPD- és a PSP-betegeknél, mint az egészséges kontrollszemélyeknél ($p=0,036$, $p=0,006$). A kevert idegek csendes periódusának végén jelentkező latenciák szignifikánsan hosszabbak voltak az IPD-, az MSA- és a CBS-csoportokban, mint az egészséges kontrollszemélyeknél ($p=0,026$, $p=0,050$, $p=0,008$).

Következtetés – Véleményünk szerint a hosszú latenciájú reflexválaszok, különösen a C-reflex-válaszok rögzítése

Correspondent: Dr. Bengi Gül TÜRK, Department of Neurology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul; Osmaniye District Cemiyet Street, No:61/11, 34146 Bakirkoy/Istanbul, Turkey.

E-mail: alpaslanbengigul@gmail.com
<https://www.orcid.org/0000-0003-1839-5971>

Érkezett: 2021. március 18. Elfogadva: 2021. augusztus 19.

Keywords: long-latency reflexes, mixed nerve silent period, parkinsonism

Recording long-latency reflexes (or long-loop reflexes, LLRs) is one of the electrophysiological methods to study the sensorimotor functions of the central nervous system¹. By definition, LLRs are motor responses that are generated automatically by a somatosensory stimulus.¹ The electrophysiological measurements of this reflex represent the integrity of the network of dorsal column, medial lemniscus, thalamo-cortical and cortico-spinal pathways. Any change in these networks can affect the reflex¹. LLRs are classified into three different types according to the onset latencies: LLRI, LLRII, LLRIII. They can be obtained during rest or active contraction. If LLRI can be detected at rest, it is associated with cortical excitability. A similar stimulation, which is called mixed nerve stimulation also triggers an electromyographic silent period in the contracted voluntary muscle (mixed nerve silent period, MnSP)². A peripheral silent period is a decrease in the activity of a contracted voluntary muscle in response to a stimulus. It can be triggered electrophysiologically by either a cutaneous stimulation or mixed nerve stimulation.² The mixed nerve stimulation seems to be made up of three different parts including collision of antidromic with orthodromic motor impulses, Renshaw cell inhibition activated by antidromic motor impulses and activation of cutaneous fibers in the mixed nerve^{2,3}.

LLRs have been studied in movement disorders such as idiopathic Parkinson's disease, Huntington's disease and essential tremor⁴⁻¹⁰. In IPD, LLRs were enhanced that was considered to indicate reduced inhibition of parkinsonian rigidity. Correlation between the parkinsonian symptoms and LLRs were also studied. A correlation with rigidity was not found whereas it correlated with the action tremor¹. There are also studies concerning LLRs and other parkinsonian syndromes. In corticobasal syndrome (CBS), there was an enhanced LLRI response¹.

Here, we aimed to study LLRs and MnSP responses in different types of hypokinetic movement disorders in order to find an electrophysiological

ígéretes eszköz lehet a CBS és az MSA PSP-től való megkülönböztetésében. A klinikai leleteket és az agytörzsi reflex válaszokat egyaránt tartalmazó, prospektív vizsgálatok további információt nyújthatnak.

Kulcsszavak: hosszú latenciájú reflexválaszok, kevert idegek csendes periódusai, parkinsonizmus

landmark to distinguish them. The institutional review board committee approved this study. We received written informed patient consent to perform this study.

Patients and methods

PATIENTS

We included 39 patients with IPD (n=39), 12 patients with multiple system atrophy (MSA) (n=12), 10 patients with CBS (n=10) and 5 patients with progressive supranuclear palsy (PSP) (n=5), who were admitted to our movement disorder outpatient clinic between January 2018 and January 2020. We also constituted a control group composed of 26 healthy subjects with similar features in terms of age and gender without any comorbidities. Clinical characteristics were retrieved from the medical records. **Table 1** shows demographic characteristics of all groups. We excluded the participants who had a contraindication or a confounding factor for electrophysiological procedures.

Table 1. Demographic findings of the in all groups

	Male (n)	Female (n)	Mean Age (±SD)
IPD n=39	17	22	65.3 (9.6)
MSA n=12	5	7	64.5 (7.6)
CBS n=10	3	7	63.9 (7.1)
PSP n=5	4	1	66.7 (9.5)
Healthy subjects n=26	15	11	57.8 (9.6)

IPD: idiopathic Parkinson's disease, MSA: multiple system atrophy, CBS: corticobasal syndrome, PSP: progressive supranuclear palsy

ELECTROPHYSIOLOGICAL RECORDINGS

We used surface silver-silver chloride recording electrodes placed over the abductor pollicis brevis (APB) muscle bilaterally. All examinations were

performed with a Neuropack Sigma MEB-5504k (Nihon Kohden Medical, Tokyo, Japan). All recordings were done under optimum dopaminergic treatment for IPD patients.

We recorded the following parameters: 1) segmental reflex and long-latency reflexes (LLRs), 2) mixed nerve silent period (MnSPs).

Segmental reflex and LLRs

We placed the recording electrodes on the belly of abductor pollicis brevis (APB) muscle, while the ground electrode was placed on the palm. We stimulated the median nerve at wrist. The electrical stimulus was 0.2 ms in duration and 20-30 mA in intensity. The stimulus was repeated 20 times. For segmental reflex, we used the response with the minimum latency. The gain was predetermined at 100 mV/division with a sweep ranging from 20 ms per division. The band-pass filters were 2 to 2,000 Hz. LLRs were recorded during rest and while subjects were performing a slight (approximately 25% of maximum) contraction of APB muscle.

MnSPs

The recording electrodes were still on APB muscle. The median nerve at wrist was stimulated with an electrical stimulus 25% above supramaximal threshold of the stimulus intensity producing motor response. Visual and audio feedbacks of EMG signals were used to control muscle activity. 12 consecutive recordings were rectified, amplified and averaged.

DATA AND STATISTICAL ANALYSIS

We measured the minimum latency of segmental reflex (F-wave) and the latency of LLRs as distance from electrical stimulus artifact until the first negative deflection after F-wave. LLRs were classified as I, II and III according to the onset latencies. LLRI is also known as 'C reflex'. We also measured the amplitude of F-wave and LLRs. We calculated the percentage of presence of each wave as follows: number of participants with LLRx100/total number of participants in the specific group. For MnSPs, mean MnSP end latency was measured.

Data were presented as mean \pm standard deviation (SD). Groups were compared using Kruskal-Wallis test, and Mann-Whitney U test was used for post-hoc comparisons. Chi-square test was used for comparison of qualitative data. The data analysis was done using SPSS 20.0 statistical package and p

Table 2. Number of subjects with LLRI, LLRII and LLRIII responses during muscle contraction in each group

	Subjects with LLRI (n)	Subjects with LLRII (n)	Subjects with LLRIII (n)
IPD n=39	4	12	11
MSA n=12	3	7	5
CBS n=10	2	3	2
PSP n=5	0	2	0
Healthy subjects n=26	3	13	5

IPD: idiopathic Parkinson's disease, MSA: multiple system atrophy, CBS: corticobasal syndrome, PSP: progressive supranuclear palsy

value 0.05 was deemed as significant. After Bonferonni correction, the significant p value was 0.01.

Results

At rest, we recorded LLRI (C reflex) in two (18.2%) patients with MSA, in three (7.7%) patients with IPD and in three (30.0%) patients with CBS. There was no C reflex in the PSP group or in healthy subjects (p=0.039). During active contraction, LLRI response was obtained in 4 patients out of 39 patients with IPD (10.3%), 3 of 12 patients with MSA (25%) and 2 out of 10 patients with CBS (20%). 3 (11.5%) healthy subjects had LLRI. None of the patients from the PSP group had LLRI response (p=0.556). These findings are presented in **Table 2**.

LLRII response was obtained in 12 (30.8%) patients with IPD, 7 (58.3%) patients with MSA, 3 (30%) patients with CBS, 2 patients with PSP (40%) and 13 healthy subjects. The occurrence of LLR was not different between groups (p=0.336). These results are summarized in **Table 2**.

LLRIII response was obtained in 11 patients with IPD (28.2%), 5 patients with MSA (41.7%), 2 patients with CBS (20%) and 5 (19.2%) healthy subjects. Patients in the PSP group had no LLRIII response (**Table 2**). The LLR amplitudes were not different among the groups (p=0.140).

The presence of LLRI, LLRII and LLRIII response in each group is shown in the **Figure 1**.

The 'LLR amplitude/ F-wave amplitude' ratio was compared between each patient groups with the healthy individuals. It was significantly lower in patients with IPD and PSP compared to the healthy individuals (p=0.036, p=0.006 respectively). There was no significant difference among the other

groups and healthy individuals. The p-value was still significant after Bonferroni correction in PSP group. **Figure 2** represents the ‘LLR amplitude/ F-wave amplitude’ ratio for each group of the participants.

The F-wave latencies were similar between groups ($p=0.133$).

The MnSP end latencies were significantly longer in IPD, MSA, CBS groups compared to the healthy individuals ($p=0.026$, $p=0.050$, $p=0.008$ respectively). There was no significant difference among the PSP group and healthy individuals ($p=0.951$). The p-value was still significant after Bonferroni correction in CBS group. The mean MnSP end latencies of each group were shown in the **Figure 3**.

Discussion

We studied segmental reflexes, LLRs and MnSP responses in patients with IPD, MSA, CBS and PSP. The major findings of this study are as follows: (i) C reflex, LLRI and LLRIII responses were not obtained in any patients with PSP and C reflex was common in CBS followed by MSA, (ii) ‘‘LLR amplitude/ F-wave amplitude’’ ratio was significantly lower in patients with IPD and PSP compared to healthy individuals, (iii) the MnSP end latencies were significantly longer in IPD, MSA, CBS groups compared to healthy individuals.

The main mechanism concerning the LLR is the transcortical loop hypothesis that consists of the network of fast conducting group IA afferents along the fast lemniscal pathway, thalamus, the sensory cortex, the prerolandic cortex, then back along the pyramidal tract to the motor neurons¹¹. The LLRs are classified into three different types according to the onset latencies: LLRI, LLRII, LLRIII. The pathways for the generation of LLRI and LLRIII are not clear. The LLRI is thought to be a transcortical reflex, the so-called C-reflex that was seen in patients with cortical hyperexcitability such as cortical myoclonus. They both have the same latencies; therefore, C-reflex is an enhanced LLRI response¹².

Changes in LLRI responses are thought to be a result of disinhibited thalamocortical stimulation¹⁰. Previous studies had shown that LLRI abnormalities are more prominent with myoclonic disorders such as progressive myoclonus epilepsy, in which the main pathology is related with hyperexcitable cortex, especially sensorimotor cortex along with other neurological involvements¹³.

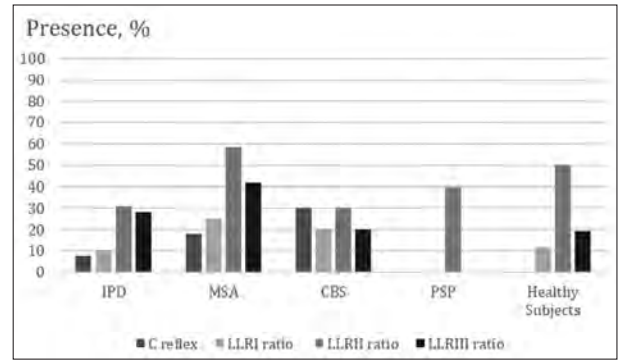


Figure 1. The percentages of long latency reflexes in each groups of the participants

IPD: idiopathic Parkinson’s disease, MSA: multiple system atrophy, CBS: corticobasal syndrome, PSP: progressive supranuclear palsy, LLR: long latency reflex

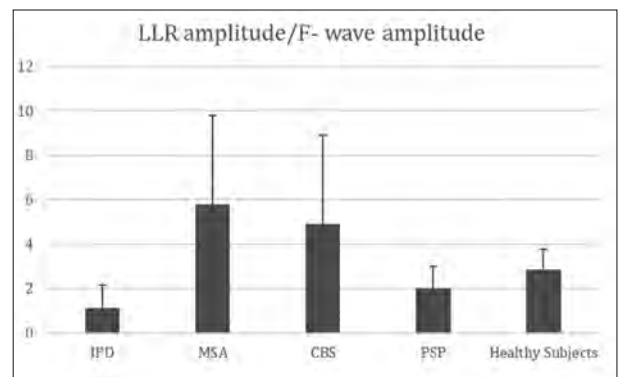


Figure 2. The ‘LLR amplitude/ F-wave amplitude’ ratio in each groups of the participants

IPD: idiopathic Parkinson’s disease, MSA: multiple system atrophy, CBS: corticobasal syndrome, PSP: progressive supranuclear palsy

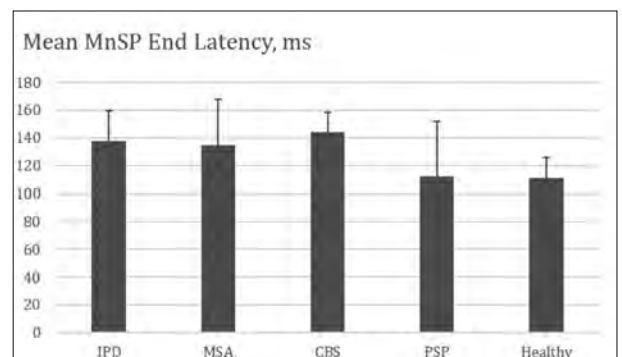


Figure 3. The mean MnSP end latencies in each groups of the participants

IPD: idiopathic Parkinson’s disease, MSA: multiple system atrophy, CBS: corticobasal syndrome, PSP: progressive supranuclear palsy, MnSP: mixed nerve silent period, ms: millisecond

In our study, patients with CBS and MSA had C reflex, whereas patients with PSP did not. The CBS is a clinical syndrome defined by asymmetric, progressive motor symptoms suggesting basal ganglia involvement (asymmetric rigidity/akinesia or dystonia) and higher cortical symptoms (apraxia, alien limb syndrome, cortical sensory dysfunction and myoclonus). In CBS, the major pathology is in the perirolandic region, however, other cortical regions, which are connected to the perirolandic region, a network of higher-order sensorimotor regions are also affected¹⁴. This extensive involvement is responsible for some of the cortical symptoms, for example, superior cortical lobule-apraxia. Previous studies have shown the presence of the cortical reflex myoclonus in CBS¹⁵, which is related to the dysfunction of the sensorimotor network. As we mentioned, we did not evaluate the presence of myoclonus in the subjects, however, it is very likely to be accompanied by myoclonus.

Thus, we attribute the presence of C reflex in CBS to the hyperexcitability of the frontoparietal cortex¹⁶. The clinical course of MSA, a degenerative multisystem disorder mainly involving the frontoparietal cortex and various basal ganglia structures, is much faster compared to IPD and its pathology involves cortical structures at an earlier stage. In MSA-Parkinsonism, the metabolic activity in inferior frontal gyrus, striatum and cerebellum is reduced and the activity in sensorimotor, parietal, temporal and occipital cortices is increased¹⁷. In IPD, the major pathology is in the striatum and substantia nigra pathway related with the motor symptomatology.

Our study suggested more frequent C reflex in MSA and some of the previous studies also found cortical myoclonus and even large LLR responses with giant somatosensory evoked potentials in MSA patients similar to our study¹⁸. The higher frequency of traces of cortical excitability in MSA compared to IPD may be secondary to different involvement pattern in IPD and MSA. However, one study showed that there was no LLRI enhancement in MSA¹⁹ and high-amplitude LLRI in patients with IPD predominantly showing tremor and rigidity was shown in another study¹⁹. Given the anatomical correlates of LLRI, the reduced inhibition may involve sensorimotor cortices in IPD. Although traditionally, Lewy bodies are known to involve cortical regions with advanced disease, there is a sensorimotor network, which plays a central role in the preparation and execution of motor functions²⁰ and the same network is affected in IPD²¹. In early stages of IPD, there are abnormal

connections rather than degeneration in the cortical areas²². Thus, we suggest that there is an increase in the sensorimotor cortical excitability in some of the MSA patients.

In our study, we did not get any LLRI, C-reflex and LLRIII responses from any of the PSP patients. PSP is an adult-onset progressive neurodegenerative disorder leading to supranuclear vertical gaze palsy, postural instability with falls, bradykinesia, and axial rigidity²³. In PSP, there is a predominant midbrain atrophy and a limited involvement of frontal cortex. It has been shown in the literature with somatosensory evoked potentials and transcortical magnetic stimulation studies that there is a predominant motor cortex disinhibition in patients with PSP^{24, 25}, which may enhance the responses of LLRI, C-reflex and LLRIII. However, we found a decreased response in LLR which was concordant with a previous study in 14 PSP patients finding enhanced LLR response in only one patient²⁶. Interestingly, in that study, enlarged cortical somatosensory evoked potential (SEP) responses were found in PSP patients²⁴. In PSP, one study showed that the perirolandic region was affected whereas the other parts of a network of higher-order sensorimotor regions were not affected¹⁴. Thus, we may attribute the presence of C reflex to the involvement of higher-order sensorimotor regions.

Keeping in mind that our PSP patient group was small, recording C reflex and LLR responses could be an easy method to perform, a noninvasive and well-tolerated investigation method to distinguish PSP from CBS and MSA. The sensitivity for the discrimination of PSP from the other types of parkinsonian syndromes may be higher if both of these electrophysiological methods are applied together. This may warrant further studies.

The effect of PSP on SEP and LLR may be different. Though higher centers are also known to be affected in PSP, the well-defined centers that are mainly affected in the disease are the pedunculo-pontine nucleus and the cholinergic system. Previous animal studies had proved that the neurons in the pedunculo-pontine nucleus projecting to the basal ganglia structures mainly the substantia nigra pars compacta which has a role on motivational values and sensorimotor/arousal signals²⁶. We may hypothesize that the different outcomes of LLR and SEP responses in the same patient group could derive from the changes in the pedunculo-pontine nucleus in the PSP patients.

The F-wave is a response produced by antidromic activation of motor neurons^{27, 28}. Any change in motor neuron activity can cause an alteration in

F-wave amplitudes. For example, in flaccid spinal excitability caused by acute upper motor neuron damage, F-wave amplitudes were decreased²⁹⁻³¹. F-wave amplitudes are higher in conditions such as spasticity, voluntary muscle contraction and rigidity³²⁻³⁵. In patients with IPD who had tremor and rigidity, increased F-wave amplitudes suggested the basal ganglia control over the spinal motor neuron excitability. In our study, “LLR amplitude/ F-wave amplitude” ratio was significantly lower in patients with IPD and PSP compared to the healthy individuals. This was a result of the increased amplitudes of F-waves. Enhanced amplitudes in patients with IPD were concordant with the current literature.

The MnSP end latencies were significantly longer in IPD, MSA, CBS groups compared to the healthy individuals whereas there was no difference in patients with PSP. On the other hand, in patients with CBS and IPD with rigidity reveal cortical hyperexcitability²⁵. It is interesting to see that MnSP may also provide a distinction of PSP from other types of parkinsonism syndromes. It is a spinal reflex. As far as we know, the peripherally induced silent periods stand for the complex inhibitory mechanisms of the muscle activity and they are reproducible by the cutaneous or mixed nerve mechanical or electrical stimulations³⁶. In 10 patients with IPD³⁷, investigators had found that on the rigid extremity, the peripheral silent period following ulnar nerve stimulation at the wrist was prolonged. Currently there is no data in the literature concerning the role of the peripheral silent period in distinguishing PSP from the other types of parkin-

sonism syndromes. Therefore, taking into account our small group of patients with PSP, it is better to evaluate our results with MnSP studies in a more cautious pattern.

There are some limitations of the current study. First, the diagnosis of patients was made clinically without any pathological evidence. Second, except the IPD group, all other patient groups were consisting of small numbers. The groups were not homogenous in certain clinical aspects such as disease duration, which may have an impact on electrophysiological findings. However, considering clinical courses, it is impossible to homogenize these clinical features. The percentage of the reflex is also low in healthy individuals and in each patient groups leading to more difficult comments. However, this is the nature of this recording and we were meticulous while recording. Finally, our results did not have prospective clinical correlations.

To conclude, we suggest that LLRs, particularly C reflex may provide promising results in distinction of CBS and MSA from PSP. However, this is an explorative study and further prospective studies of LLRs with clinical findings and brainstem reflexes are needed and may offer more information.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

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

REFERENCES

1. *Deuschl G*. Long-latency reflexes following stretch and nerve stimulation. In: Hallett M, editor. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. Vol. 1. London: Elsevier; 2003. p. 285-94. [https://doi.org/10.1016/S1567-4231\(09\)70167-4](https://doi.org/10.1016/S1567-4231(09)70167-4)
2. *Leis AA*. Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93:444-9. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90152-X](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90152-X)
3. *Leis AA, Ross MA, Emori T, Matsue Y, Saito T*. The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves. *Muscle Nerve* 1991;14:1202-8. <https://doi.org/10.1002/mus.880141211>
4. *Tatton WG, Lee RG*. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Res* 1975; 100:671-6. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90167-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90167-5)
5. *Cody FW, MacDermott N, Matthews PB, Richardson HC*. Observations on the genesis of the stretch reflex in Parkinson's disease. *Brain* 1986;109:229-49. <https://doi.org/10.1093/brain/109.2.229>
6. *Deuschl G, Lüicking CH, Schenck E*. Hand muscle reflexes following electrical stimulation in choreatic movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:755-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.6.755>
7. *Noth J, Matthews HR, Friedemann HH*. Long latency reflex force of human finger muscles in response to imposed sinusoidal movements. *Exp Brain Res* 1984;55:317-24. <https://doi.org/10.1007/BF00237282>
8. *Noth J, Podoll K, Friedemann HH*. Long-loop reflexes in small hand muscles studied in normal subjects and in patients with Huntington's disease. *Brain* 1985;108:65-80. <https://doi.org/10.1093/brain/108.1.65>
9. *Deuschl G, Michels R, Berardelli A, Schenck E, Inghilleri M, Lüicking CH*. Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp Brain Res* 1991;83:403-10. <https://doi.org/10.1007/BF00231165>
10. *Deuschl G, Lüicking CH*. Tremor and electrically elicited long-latency reflexes in early stages of Parkinson's disease. In: *Przuntek H, Riederer P* (eds). *Early Diagnosis and Preventive Therapy in Parkinson's Disease*. Vienna: Springer; 1989. p. 103-110. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8994-8_12
11. *Marsden CD, Merton PA, Morton HB*. The sensory mecha-

- nism of servo action in human muscle. *J Physiol* 1977; 265:521-35.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011728>
12. *Shibasaki H*. Myoclonus. *Curr Opin Neurol* 1995;8:331-4.
<https://doi.org/10.1097/00019052-199508000-00015>
 13. *Guerrini R, Bonanni P, Rothwell J, Hallett M*. Myoclonus and epilepsy. In: *Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M* (eds). *Epilepsy and movement disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 165-210.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511629419.013>
 14. *Tetreault AM, Phan T, Petersen KJ, et al*. Network Localization of Alien Limb in Patients with Corticobasal Syndrome. *Ann Neurol* 2020;88:1118-31.
<https://doi.org/10.1002/ana.25901>
 15. *Carella F, Ciano C, Panzica F, Scaioli V*. Myoclonus in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 1997;12:598-603.
<https://doi.org/10.1002/mds.870120419>
 16. *Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al*. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990;40:1203-12.
<https://doi.org/10.1212/WNL.40.8.1203>
 17. *Shen B, Wei S, Ge J, et al*. Reproducible metabolic topographies associated with multiple system atrophy: Network and regional analyses in Chinese and American patient cohorts. *Neuroimage Clin* 2020;28:102416.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102416>
 18. *Okuma Y, Fujishima K, Miwa H, Mori H, Mizuno Y*. Myoclonic tremulous movements in multiple system atrophy are a form of cortical myoclonus. *Mov Disord* 2005;20:451-6.
<https://doi.org/10.1002/mds.20346>
 19. *Chen R, Ashby P, Lang AE*. Stimulus-sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes. *Brain* 1992;115:1875-88.
<https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1875>
 20. *Tessitore A, Cirillo M, De Micco R*. Functional connectivity signatures of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2019;9:637-52. <https://doi.org/10.3233/JPD-191592>
 21. *Esposito F, Tessitore A, Giordano A, De Micco R, Paccone A, Conforti R, et al*. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain* 2013;136:710-25.
<https://doi.org/10.1093/brain/awt007>
 22. *Chen L, Bedard P, Hallett M, Horowitz SG*. Dynamics of top-down control and motor networks in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2021;36:916-26.
<https://doi.org/10.1002/mds.28461>
 23. *Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al*. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-58.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh488>
 24. *Kofler M, Müller J, Reggiani L, Wenning GK*. Somatosensory evoked potentials in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2000 Oct 1;179:85-91.
[https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00383-X)
 25. *Kühn AA, Grosse P, Holtz K, Brown P, Meyer BU, Kupsch A*. Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1786-95. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.03.020>
 26. *Hong S, Hikosaka O*. Pedunculopontine tegmental nucleus neurons provide reward, sensorimotor, and alerting signals to midbrain dopamine neurons. *Neuroscience* 2014;282:139-55.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.002>
 27. *McLeod JG, Wray SH*. An experimental study of the F wave in the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:196-200. <https://doi.org/10.1136/jnnp.29.3.196>
 28. *Mayer RF, Feldman RG*. Observations on the nature of the F wave in man. *Neurology* 1967;17:147-56.
<https://doi.org/10.1212/WNL.17.2.147>
 29. *Fisher MA, Shahani BT, Young RR*. Assessing segmental excitability after acute rostral lesions. I. The F response. *Neurology* 1978;28:1265-71.
<https://doi.org/10.1212/WNL.28.12.1265>
 30. *Fierro B, Raimondo D, Modica A*. Analysis of F response in upper motoneurone lesions. *Acta Neurol Scand* 1990;82:329-34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb03311.x>
 31. *Drory VE, Neufeld MY, Korczyn AD*. F-wave characteristics following acute and chronic upper motor neuron lesions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993;33:441-6. PMID:8261985.
 32. *McComas AJ, Sica RE, Upton AR*. Excitability of human motoneurons during effort. *J Physiol* 1970;210:145P-6P. PMID:5503489.
 33. *Upton AR, McComas AJ, Sica RE*. Potentiation of "late" responses evoked in muscles during effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:699-711.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.34.6.699>
 34. *Rep S, Op S, Colombi A*. Potentiation of the F wave by remote voluntary muscle contraction in man. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1976;16:623-5.
 35. *Fox JE, Hitchcock ER*. F wave size as a monitor of motor neuron excitability: the effect of deafferentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:453-9.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.50.4.453>
 36. *Ford B, Fahn S, Pullman SL*. Peripherally induced EMG silent periods. Normal physiology and disorders of motor control. *Adv Neurol* 1995;67:321-8. PMID: 8848978.
 37. *Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R*. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991;41:1449-56.
<https://doi.org/10.1212/WNL.41.9.1449>

ASSESSMENT OF SERUM MMP-9, TIMP-1 LEVELS AND MMP-9/TIMP-1 RATIO IN MIGRAINE PATIENTS WITH AND WITHOUT AURA

Fazilet KARADEMİR¹, Musa OZTURK¹, Yavuz ALTUNKAYNAK¹, Yasemin DOVENTAS², Belgin MUTLUAY¹, Fulya BASOGLU KOSEAHMET¹, Sevim BAYBAS¹

¹Department of Neurology, University of Health Sciences Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey

²Department of Biochemistry, University of Health Sciences, Haseki Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0341> | www.elitmed.hu

A SZÉRUM MMP-9- ÉS TIMP-1-SZINTJEI, VALAMINT AZ MMP-9/TIMP-1 ARÁNY AURÁVAL VAGY A NÉLKÜL MIGRÉNBEN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉN

Karademir, F, MD; Ozturk M, MD; Altunkaynak Y, MD; Doventas Y, MD; Mutluay B, MD; Basoglu Koseahmet F, MD; Baybas S, MD

Ideggyogy Sz 2022;75(9-10):341-349.

Background and purpose – Matrix metalloproteinases (MMP) are the enzymes responsible for proteolytic activity of extracellular matrix proteins. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are their endogenous inhibitors. MMP-9 acts on the basal membrane of cerebellar epithelium and is antagonized by TIMP-1. MMP-9/TIMP-1 ratio exhibits the net activity of MMP-9. These enzymes are thought to have a role in migraine physiopathogenesis.

Methods – Total of 50 treatment-naive migraine patients (25 with aura and 25 without aura) with no other diseases, were included. 25 healthy control subjects of corresponding age and gender were enrolled. For MMP-9 and TIMP-1 analysis, one serum sample from control group and two samples from patients were collected (during headache and headache-free periods). The enzyme levels were quantitatively analyzed by competitive ELISA method. Duration and severity of the pain and duration of the disease were recorded.

Results – There was no significant difference in MMP-9 levels between patient and control groups during headache and headache-free periods ($p: 0,746$, $p: 0,243$). TIMP-1 levels were significantly lower and MMP-9/TIMP ratios were higher comparing with the control group ($p: 0,001$). Positive correlation was obtained between the duration of pain and MMP-9 levels in the headache-free period for both patient groups ($p < 0,05$).

Háttér és cél – A mátrix metalloproteinázok (MMP) felelősek az extracelluláris mátrix fehérjéinek proteolyticus aktivitásáért. Az MMP-k endogén inhibitorai a szöveti metalloproteináz-inhibitorok (TIMP). Az MMP-9 a cerebellaris epithelium bazális membránjára hat, és a TIMP-1 antagónizálja. Az MMP-9/TIMP-1 arány az MMP-9 nettó aktivitását mutatja. A jelenlegi elképzelés szerint ezeknek az enzimeknek szerepük van a migrén patogenezisében.

Módszerek – Összesen 50, korábban nem kezelt, egyéb betegségben nem szenvedő migrénbeteget (25 fő aurával, 25 aura nélkül) vontunk be vizsgálatunkba. A kontrollcsoportot 25, életkorban és nemből illeszkedő egészséges személy képezte. Az MMP-9- és TIMP-1-szintek elemzéséhez a kontrollcsoport tagjaitól egy, a betegektől két (fejfájásos, illetve fejfájásmentes időszakban) szérummintát gyűjtöttünk. Az enzimek mennyiségét kompetitív ELISA módszerrel elemeztük. Rögzítettük a fájdalom időtartamát és erősségét, valamint a betegség fennállásának időtartamát.

Eredmények – Nem volt szignifikáns különbség a betegek (fejfájásos, illetve fejfájásmentes időszakban mérve), valamint a kontrollszemélyek között az MMP-9-szintekben ($p: 0,746$, $p: 0,243$). A betegek TIMP-1-szintje szignifikánsan alacsonyabb, MMP-9/TIMP-1 aránya magasabb volt, mint a kontrollszemélyeké ($p: 0,001$). Pozitív korrelációt találtunk mindkét betegcsoport fejfájásmentes periódus-

Correspondent: Fulya BASOGLU KOSEAHMET, MD, Department of Neurology, University of Health Sciences Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery; Tevfik Saglam Street No:25/2, 34147, Bakirkoy/Istanbul, Turkey.

E-mail: fbasoglu_crh@hotmail.com, phone number: +90.506.7589749.

<https://orcid.org/0000-0002-9277-6644>

Érkezett: 2021. augusztus 27. Elfogadva: 2021. szeptember 13.

There was also a positive correlation between MMP-9/TIMP-1 ratio and severity of pain ($p < 0.05$).

Conclusion – In our study, low TIMP-1 levels of patients in both headache and headache-free periods suggest that disturbance of proteolytic protection has a role in neuroinflammation and pain in migraine. Therefore, these enzymes could be potential targets in migraine therapies.

Keywords: matrix metalloproteinases, MMP-9, TIMP-1, migraine

Migraine is an episodic primary headache disorder accompanied by neurological, gastrointestinal and autonomic symptoms¹. Effective treatment of migraine not only improves the quality of life of the patient but also has a benefit for individual and social labor and national economy.

Neural depolarization and vascular events that are triggered by internal and external effects have roles in physio-pathogenesis of migraine along with the presence of easily inducible cerebellar cortex². Cortical depression is the first step of chain reactions. This will cause activation of trigemino-vascular system and neurogenic inflammation³. As a result of neurogenic inflammation, dura mater and vasodilatation of blood vessels increase in blood stream velocity and protein extravasation occur^{1,4}.

Physiopathologies of migraine with and without aura are shown to be different in some aspects. There are evidences that show genetic factors play a more prominent role in migraine with aura comparing to migraine without aura, however responsible gene or genes and their loci have not been fully demonstrated yet⁵. Cortical spreading depression is known to be the principal underlying mechanism of aura. Apparent symptoms of aura, which can confirm the clinical diagnosis of cortical spreading depression (CSD), are missing in migraine without aura. Cortical hypo-perfusion, which has been demonstrated in studies carried out in patients with migraine without aura, suggests the presence of CSD, however without a clinical outcome⁶.

Matrix metalloproteinases (MMP) are the enzymes catalyzing the degrading of extracellular matrix components. They are synthesized by several cell groups, mainly macrophages and lymphocytes⁷. Their functions and roles in the pathophysiology of many disorders, such as cancers, arthritis, infections, cardiovascular and neurological diseases have been studied since the 1960s⁸.

ban mért MMP-9-szintje és a fájdalom időtartama között ($p < 0,05$). Szintén pozitív korrelációt találtunk az MMP-9/TIMP-1 arány és a fájdalom erőssége között ($p < 0,05$).

Következtetés – Vizsgálatunk során a betegek fejfájásos, illetve fejfájásmentes időszakában mért alacsony TIMP-1-szint arra utal, hogy a proteolitikus védelem zavarai szerepet játszanak a migrén kapcsán jelentkező neuroinflammációban és fájdalomban. Ebből következően, ezek az enzimek a jövőbeli migrénellenes gyógyszerek támadáspontjaiként szerepelhetnek.

Kulcsszavak: mátrix metalloproteinázok, MMP-9, TIMP-1, migrén

They cause disturbance of blood-brain barrier (BBB), leukocyte infiltration, demyelination, axonal injury and astrogliosis. MMPs are thought to contribute the neurological inflammation through destruction of BBB. These effects are balanced by their specific endogenous inhibitors, which are called tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs). TIMPs have a preventive effect against neurogenic inflammation that is originated by MMPs. This protective mechanism has a major role in the stabilization of physiopathological events^{9,10}.

One of these MMPs, of which serum levels were investigated during migraine attacks, was MMP-9 and it was found to have pro-inflammatory and proteolytic effects. MMP-9 causes destruction of the basal membrane components, collagen type 4-5 and fibronectin through tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and therefore contributes to development of neurogenic inflammation by affecting BBB permeability. TIMPs inhibit the activation of the latent enzyme form and sustain the catalytic activity by binding MMPs with an irreversible and non-covalent way. Thus, TIMPs has the strict control of MMP enzyme activity and MMP/TIMP ratio^{11,12}.

In this study, we aimed to make a comparison between the healthy control group subjects and migraine patients with and without aura both during headaches and headache-free periods in terms of serum MMP-9 and its tissue inhibitor TIMP-1 levels. In addition, we aimed to determine if MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratios were different between patients, suffering from migraine with or without aura. We also aimed to investigate serum MMP-9, TIMP-1 levels in migraine patients with and without aura during headache and headache-free periods and to evaluate MMP-9/TIMP-1 ratio. Therefore, the study results may provide insight for the development of migraine treatment options.

Materials and methods

Twenty five patients without aura (F/M: 21/4) and 25 patients with aura (F/M: 22/3) were included in the study from the patients applied to our outpatient clinics, who were treatment naive and at least 18 years old. Patients were not included due their genders but due to eligibility and consent for enrollment. Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery (Istanbul, Turkey; Issue date: 31.3.2009; Project no: 2009/10).

Medical history, personal and familial history of the patients was obtained. Physical and neurological examinations were performed. To exclude other central nervous system pathologies, computerized tomography and/or magnetic resonance imaging evaluations of patients were also performed. Patients, diagnosed with migraine with and without aura according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD) -3¹³ were included in the study.

None of the subjects was on prophylactic treatment in the previous 3 months. Criteria of exclusion were autoimmune diseases, collagen diseases, statin intake, pregnancy and smoking. Patients were instructed not to take symptomatic treatment before blood extraction. Pain characteristics, duration of the disease, sociodemographic characteristics of patients were recorded to related forms. Pain level was evaluated on visual analogue scale (VAS). For headache-free period, the patients were invited back for blood sampling after at least seven days of pain-free span.

Control group consisted of total 25 subjects (F/M: 18/7), who met the inclusion criteria of no headache or other neurological diseases, no systemic disorders and who were at least 18 years old. Informed consent forms were obtained after verbal and written information was provided to patients and control group subjects.

Two blood samples from each patient (one for attack and one for headache-free periods) and one blood sample from each control group subject were collected. Blood serum was obtained after clotting the blood for 20 minutes in Vacuette jelly tube with clot activator and by centrifugation for 10 minutes at 4000 g. Serum samples were stored at -30 °C until the time of analysis.

Serum MMP-9 levels were quantitatively analyzed by using competitive ELISA method (Human MMP-9 ELISA; Floor No: ELH-MMP9-001), serum TIMP-1 levels were quantitatively analyzed by using competitive enzyme immunoassay method (ELISA Human TIMP -1; Floor No. : ELH-TIMP-

001) in Haseki Training and Research Hospital, Biochemistry Laboratory. The serum samples were added to (ELISA) wells with MMP-9 antibodies. Biotinylated anti-human MMP-9 antibodies were added on to the MMP-9 enzyme-antibody complexes formed in the wells. After that, HRP-conjugated streptavidin was added to this mix and the intensity of color occurred in reaction to tetramethylbenzidine (TMB) substrate, reflected the level of MMP-9. In order to determine serum TIMP-1 levels, serum samples were added to the wells that contained TIMP-1 antibodies and biotinylated anti-Human TIMP-1 antibodies were later added to this mix. HRP-conjugated streptavidin was added and the intensity of color occurred in reaction to TMB substrate, reflected the level of TIMP-1. These analyzes were performed by ELX 800 Biotek microplate ELISA device at 450 nm. MMP-9 and TIMP-1 concentrations were calculated with Gen software program of ELISA device.

STATISTICAL ANALYSIS

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 program was used for the statistical analysis of study results. One-way ANOVA test for the comparison of normally distributed parameters' quantitative data and Tukey's Honest Significant Difference test for the determination of differentiation group were used, in addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation). Mann Whitney U test was used for the comparison of parameters, which were not normally distributed, between two groups. Paired sample t test was used for intergroup analysis of normally distributed parameters. Chi-square test and Fisher's Exact Chi-square tests were used for the comparison of qualitative data. Pearson and Spearman's correlation analysis was used for the evaluation of inter-parameter correlations. Significance was considered at $p < 0.05$ level.

Results

Patient demographics are summarized in **Table 1**.

No statistically significant difference was found between groups in terms of age and gender (p : 0.351, p : 0.319).

Blood samples were collected from migraine patients without aura and with aura after 8.20 ± 6.39 hours and 11.0 ± 8.10 hours of onset of the headache, respectively. No statistically significant difference was found between the groups in terms of the time of blood collection (p : 0.626).

Table 1. Evaluation of age and gender according to study groups

	Migraine without aura (n=25) Mean±SS (Median)	Migraine with aura (n=25) Mean±SS (Median)	Control (n=25) Mean±SS (Median)	Total (n=75) Mean±SS (Median)	p
+Age	33.84±2.68 (35)	36.40±8.01 (35)	36.20±7.37 (35)	35.36±7.92 (35)	0.351
Gender					
Female	21 (84%)	22 (88%)	18 (72%)	61 (81.3%)	0.319
Male	4 (16%)	3 (12%)	7 (28%)	14 (18.7%)	

One way ANOVA test was used.

+Chi-Square test was used.

Abbreviations: n: Number, SD: Standard Deviation

Table 2. Comparison of MMP-9 and TIMP-1 serum levels and calculated MMP-9/TIMP-1 ratios during headache and headache-free periods in the migraine patients and the control groups

		Migraine patients (n=50)	Control (n=25)	P
Headache period	MMP-9	115.80±55.62	118.49±12.78	0.746
	TIMP-1	348.47±47.04	559.20±118.53	0.001**
	MMP-9/TIMP-1	0.33±0.15	0.22±0.04	0.001**
Headache-free period	MMP-9	109.28±52.20	118.49±12.78	0.243
	TIMP-1	348.38±34.01	559.20±118.5	0.001**
	MMP-9/TIMP-1	0.33±0.17	0.22±0.04	0.001**

Student t test was used. **p<0.01

Abbreviations: MMP-9: Matrix metalloproteinase-9, n: Number, SD: Standard Deviation, TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

No statistically significant difference was found between MMP-9 levels of control group and patients in both attack and headache-free periods (p: 0.746, p: 0.243). Serum TIMP-1 levels of all patients were found significantly lower in attack period comparing with the control group (p: 0.001). MMP-9/TIMP-1 ratio of migraine patients were determined as significantly higher comparing with the control group (p: 0.001). Data summarized in **Table 2**.

No statistically significant difference was found between MMP-9 levels of control group and migraine patients with and without aura in both attack and headache-free periods (p: 0.161, p: 0.194). TIMP-1 levels were significantly lower (p: 0.001, p: 0.001) and MMP-9/TIMP-1 ratio was significantly higher (p: 0.002, p: 0.002) in migraine patients with and without aura in the comparison to control group (**Table 3**).

MMP-9 levels of migraine patients without aura was found higher, but it was not statistically significant (p>0.05).

No statistically significant difference was found between the patient groups both during attack and headache-free periods in the comparison of MMP-9,

TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratio (p = 0.542, p = 0.177, p = 0.886, p = 0.739, p = 0.751, p = 0.705).

Evaluation of pain characteristics related to the MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratio revealed a positive correlation with the duration of pain and serum MMP-9 levels in headache-free period for migraine patients both with and without aura [41.5% and 39%, respectively (p<0.05)]. In the headache period, a statistically significant negative correlation was found as 41.6% between TIMP-1 levels and the duration of disease (p<0.05).

Furthermore, no statistically significant correlation was found between TIMP-1 level and the severity of pain (p>0.05); a positive 43.3% correlation was found between MMP-9 levels and the severity of pain; a 41.8% statistically significant positive correlation was found between MMP-9/TIMP-1 ratio and the severity of pain (p<0.05) in migraine patients with aura during headache period (**Table 4**).

Gender differences were not included since this was out of the scope of this study.

Our results also showed a slightly positive correlation between MMP-9 levels, MMP-9/TIMP-1 ratio and time of blood sampling during headache

Table 3. Distribution of parameters in headache and headache-free periods according to study groups

		Without aura (n=25) Mean±SS	With aura (n=25) Mean±SS	Control* (n=25) Mean±SS	p
Headache period	MMP-9	128.12±63.95	103.48±43.72	118.49±12.78	0.161**
	TIMP-1	355.45±52.41	341.50±40.86	559.20±118.53	0.001**
	MMP-9/TIMP-1	0.35±0.16	0.31±0.13	0.22±0.04	0.001**
Headache-free period	MMP-9	119.04±64.66	99.55±34.41	118.49±12.78	0.194**
	TIMP-1	340.16±36.54	344.60±36.54	559.20±118.5	0.001**
	MMP-9/TIMP-1	0.36±0.20	0.29±0.11	0.22±0.04	0.002**

One way ANOVA test was used.

*Blood was drawn one time from the control group since they do not have headache episodes. **p<0.01

Abbreviations: MMP-9: Matrix metalloproteinase-9, n: Number, SD: Standard Deviation, TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

Table 4. Distribution of parameters in headache and headache-free periods according to study groups

		Headache period Mean±SS	Headache-free period Mean±SS	P
Migraine without aura (n=25)	MMP- 9	128.12±63.95	119.04±64.66	0.542
	TIMP- 1	355.45±52.41	340.16±36.54	0.177
	MMP -9/TIMP- 1	0.35±0.16	0.36±0.20	0.886
Migraine with aura (n=25)	MMP- 9	103.48±43.72	99.55±34.41	0.739
	TIMP- 1	341.50±40.86	344.60±36.54	0.751
	MMP -9/TIMP- 1	0.31±0.13	0.29±0.11	0.705

Paired samples t-test was used.

Abbreviations: MMP-9: Matrix metalloproteinase-9, n: Number, SD: Standard Deviation, TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

attacks (**Figure 1**). However, this was not statistically significant.

Discussion

MMPs take part in many processes in the brain and BBB, so they have been extensively studied in neurological diseases. These studies pointed out that MMPs disrupt myelin-based protein, resulting in demyelination and therefore can take part in multiple sclerosis pathophysiology and disease progression. Several MMP subtypes including MMPs-2, -3, -7, -9, -12,-13,-28 and more were found to be elevated in different studies. Some leukocytes can release MMP-2 and -9 that open endothelial tight junctions and damage basal membrane anchor proteins and further disrupt BBB integrity^{14, 15}. MS studies showed their potential use as biomarkers in disease onset, progress and follow up¹⁶.

Bruno et al. found¹⁷ that levels of plasmin, MMP-2, MMP-9, and MMP-2/MMP-9 proteolytic activity were elevated in the cerebral aneurysmal wall in comparison to normal arteries. Therefore neuroinflammation can take role in formation of

aneurysms and can also be a potential target for therapy. MMP-2 and MMP-9 were also found to be elevated in stroke patients and reported to be involved in recovery mechanisms with hazardous consequences in acute phase and restorative effects in poststroke phase^{18, 19}. Zhong et al. reported that after ischemic stroke higher MMP-9 and also TIMP-1 levels in serum predicted higher mortality and major disability^{20, 21}.

Neuroinflammatory and neurodegenerative effects of MMPs (especially MMP-2 and -9) are also studied in epilepsy, neurodegenerative dementias, Parkinson's disease and migraine and showed promising associations^{14, 22-24}. Higher levels of TIMP-1 in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis were also demonstrated²⁵. Due to their close relationship with the central nervous system and its pathologies MMPs and their inhibitors attract rightful attention everyday as possible disease markers and/or therapeutic targets^{8, 14}.

CSD and further activation of the trigemino-vascular system are known to have a role in migraine. Neurogenic inflammation in the lining of blood vessels, which was triggered by vasoactive neuro-

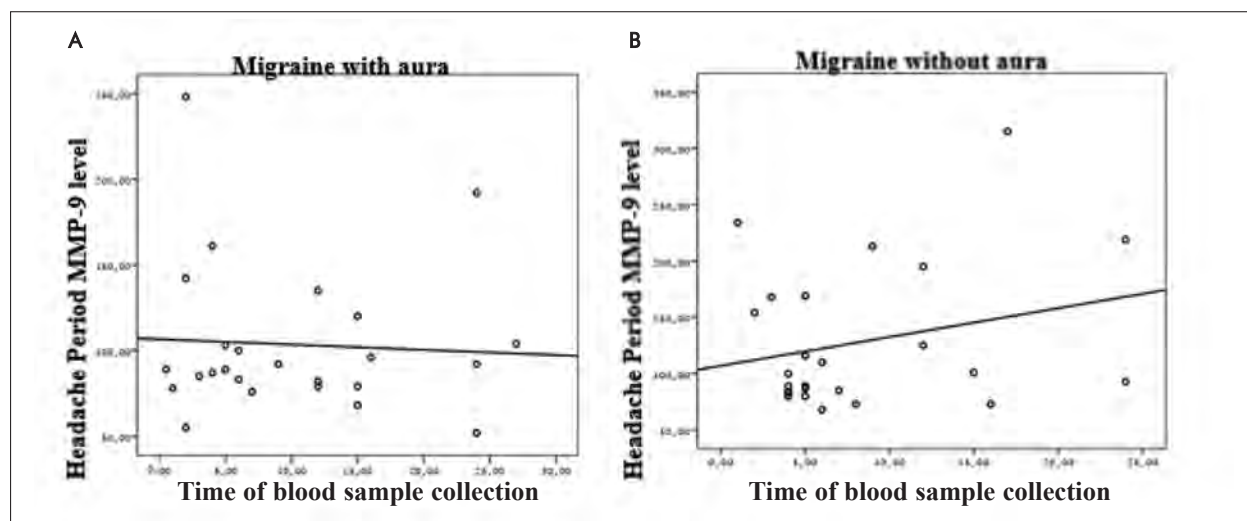


Figure 1. Relationship with MMP-9 serum levels during headache and time of blood sample collection from patients **A.** with migraine with aura and **B.** with migraine without aura

transmitters, released from trigeminal nerve endings that are induced by trigemino-vascular reflex, and disruption of BBB are important steps in the pathogenesis of migraine^{26, 27}.

In the animal studies investigating the correlation between MMPs and CSD and the BBB, CSD was found to activate brain MMPs and altered the permeability of the BBB, and the MMP inhibitor suppressed this reaction. In addition, this activity and upregulation of CSD was found to start a process: disturbing BBB with an unknown mechanism. Indeed, MMP-9 level in the cerebral cortex ipsilateral to the pain was shown to elevate 3-6 hours after the initiation of CSD and reached its maximum value within 24 hours and was maintained for 48 hours^{28, 29}.

It has been thought, that CSD activates MMP-9 in addition to the other mediators, causes local gaps in BBB, and changes the concentration of ions and transmitters in extracellular regions in order to generate pain response by affecting dural nociceptors. MMP-9 is found to be especially responsible for lysis of collagen type 4, which is one of the basal membrane components of cerebellar epithelium and responsible for maintaining the integrity of BBB. Several studies showed that these enzymes contribute to development of neurogenic inflammation by affecting the permeability of BBB³⁰⁻³³.

In a mice study, Lambert et al. showed that expression and activity of MMP-2, MMP-3 and MMP-9 caused vasogenic edema through destruction of BBB in an early period and though this primary destruction of BBB was temporary, after

24-48 hours with further MMP-3 and MMP-9 expression and activation main intensive destruction was produced³⁴.

Several studies, evaluating the relationship between BBB and MMPs during migraine attack found that MMPs cause BBB damage³⁵. Imamura et al. obtained serum MMP-9 levels of migraine patients with and without aura and tension type headache (TTH) patients, then compared them with serum MMP-9 levels of healthy control group subjects³⁶. Serum MMP-9 levels showed no significant difference between patients with tension type headaches and control group. However, serum MMP-9 levels of migraine patients were higher than both TTH patients and the control group. MMP-9 levels were not significantly different between migraine patients either with or without aura. In our study, although there was no statistically significant difference, MMP-9 levels of migraine patients without aura were found to be higher during headache period. This may suggest the presence of silent CSD in migraine without aura. In the light of these findings, MMP-9 can be evaluated as a molecular marker for neurogenic inflammation process and for BBB damage³⁷.

MMP-9 levels were also found to be higher in headache-free periods in comparison to headache periods, but this difference was not statistically significant. Although it was also not statistically significant, our results showed a slightly positive correlation between MMP-9 levels, MMP-9/TIMP-1 ratio and time of blood sampling during attacks. In several studies, MMP-9 levels were reported to ele-

vate within 3-6 hours after the onset of pain and reached their maximum level in 24 hours. Average time of blood sample collection in our study was 9 hours and this timeline was almost the start point for the MMP-9 elevation. As leaving the patients without medication for 24 hours would not be ethical, this period was used for blood sampling. However, the slightly positive relationship between MMP-9 levels and the time of blood sampling may reflect the MMP-9 activity during attacks.

There was a statistically significant positive correlation between serum MMP-9 levels and the duration of pain in migraine patients either with or without aura in both periods, while this relationship was not detected for TIMP-1. It is known that neuro-inflammation process is prolonged as the duration of pain is prolonged, so MMP-9 levels are also expected to elevate respectively. In these periods, MMP-9/TIMP-1 ratio elevated because of the increased levels of MMP-9 with increased pain intensity, but TIMP-1 levels remained almost at the same level. This suggested and supported previous findings that MMP dependent inflammation was increased and TIMP's protective effect was relatively decreased¹².

Our results on duration and severity of the pain show that prevention of neuro-inflammation in early period is crucial. This suggests that just like triptans, which are known to have a role in neuro-inflammation, MMP inhibitors may be useful in early periods of headache and may become a treatment option³⁸.

Some investigators suggest that MMP-9/TIMP-1 ratio reflects the net MMP-9 activity rather than the absolute MMP-9 levels³⁹. In their study, *Martins-Oliveria et al.* found increased MMP-9/TIMP-1 ratio in migraine patients without aura and stated that elevation of net MMP-9 activity is important in migraine²³. As being one of the most important MMP-9 inhibitors, the level of TIMP-1 was found higher in migraine patients with aura, so MMP-9/TIMP-1 rate in these patients was low. High MMP-9/TIMP-1 ratio in patients with migraine without aura, and low MMP-9 / TIMP-1 ratio in patients with migraine with aura suggested different MMP profiles and the difference in their pathophysiology in migraine patients either with or without aura.

Similar to the aforementioned study, we found higher serum MMP-9 levels in migraine patients without aura compared to the control group and lower serum MMP-9 levels in migraine patients with aura compared to the control group in both headache and headache-free periods, though this

difference was not statistically significant. This suggests not only that the migraine with aura and without aura are different disorders, but also different MMPs can be responsible for these two disorders.

One study analyzed different haplotypes of MMP-9 gene and revealed that patients with certain haplotypes had higher MMP-9 plasma concentrations. This suggests that migraine pathogenesis is even more complex than we presumed. Genetic background of individuals may have an effect on disease physiopathogenesis and the patients can have different outcomes with the same therapies²⁴. Further studies on individualized therapies are needed.

In our study, low serum levels of TIMP-1 in migraine patients with and without aura indicate an impaired anti-proteolytic effect. Similar TIMP-1 levels in both headache and headache-free periods may show a completely disrupted process and also the presence of an underlying genetic mechanism. MMP-9/TIMP-1 ratio, which is thought to reflect the net MMP-9 activity, has been found significantly higher in migraine patients either with or without aura comparing with the control group. This result of our study suggests that the main factor for BBB impairment is due to the increase in net MMP-9 activity depending on the decreased protective effect of TIMP-1.

Conclusions

There are no current established biomarkers for migraine diagnosis and treatment process. However, it is clear that MMP enzymes and their endogenous tissue inhibitors TIMPs have a role in migraine physiopathogenesis. In our study, MMP-9 serum levels in different periods (headache and headache-free) showed that this enzyme could play a role in the pathophysiology of migraine. However, the most interesting point of our study is low levels of TIMP-1, causing increases in MMP-9/TIMP-1 ratio, which suggests that TIMP-1 deficiency in this enzyme complex plays a role especially in headache period and its protective effect is impaired. This might open a new path for research regarding treatment options targeting this enzyme.

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interests.

FUNDING

This study is financially supported by Bakirkoy Mental Health Hospital Foundation.

REFERENCES

1. *Alemdar M, Selekler M.* Migraine and cortical spreading depression. *Agri* 2006;18(4):24-30.
2. *Lance JW.* The pathophysiology of migraine. *Ann Acad Med Singapore* 1985;14(1):4-11.
3. *Lambert GA, Michalick J, Storer RJ, Zagami AS.* Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons. *Cephalalgia* 1999;19(7):631-8. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019007631.x>
4. *Lauritzen M, Olesen J.* Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447-61. <https://doi.org/10.1093/brain/107.2.447>
5. *Williamson DJ, Hargreaves RJ.* Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 2001;53:167-78. <https://doi.org/10.1002/jemt.1081>
6. *Ba AM, Guou M, Pouratian N, et al.* Multiwavelength optical intrinsic signal imaging of cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2002;88:2726-35. <https://doi.org/10.1152/jn.00729.2001>
7. *Reel B.* Matrix Metalloproteinases and Atherosclerosis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(5):527-37.
8. *Fields GB.* The Rebirth of Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Moving Beyond the Dogma. *Cells* 2019;8(9):984. <https://doi.org/10.3390/cells8090984>
9. *Visse R, Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-39. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
10. *Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, Bell R, Edwards DR.* Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci.* 1998 21(2):75-80. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01169-7)
11. *Khrestchatisky M, Jourquin J, Ogier C, et al.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors, modulators of neuro-immune interactions and of pathophysiological processes in the nervous system. *J Soc Biol* 2003;197(2):133-44. <https://doi.org/10.1051/jbio/2003197020133>
12. *Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP.* Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997;74(2):111-22.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
14. *Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B.* Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(9):1481-507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>
15. *Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, et al.* Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocyte extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006;203:1007-19. <https://doi.org/10.1084/jem.20051342>
16. *Boziki M, Grigoriadis N.* An Update on the role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Med Chem* 2018;14(2):155-169. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170906122803>
17. *Bruno G, Todor R, Lewis I, Chyatte D.* Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1998;89(3):431-40. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.3.0431>
18. *Clark AW, Krekoski CA, Bou SS, et al.* Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neurosci Lett* 1997 Nov 28; 238(1-2):53-6. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00859-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00859-8)
19. *Planas AM, Sole S, Justicia C.* Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in rat brain after transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2001;8:834-46. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0435>
20. *Zhong C, Yang J, Xu T, et al.; CATIS Investigators.* Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke. *Neurology* 2017;89(8):805-12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004257>
21. *Zhong C, Wang G, Xu T, et al.* Tissue inhibitor metalloproteinase-1 and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology* 2019;93(18):1675-85. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008389>
22. *Tuna G, Yener GG, Oktay G, et al.* Evaluation of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) and Their Tissue Inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in Plasma from Patients with Neurodegenerative Dementia. *J Alzheimers Dis* 2018;66(3):1265-73. <https://doi.org/10.3233/JAD-180752>
23. *Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, Marcaccini AM, Gonçalves FM, Gerlach RF, Tanus-Santos JE.* Different circulating metalloproteinases profiles in women with migraine with and without aura. *Clin Chim Acta* 2009;408(1-2):60-4. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.07.008>
24. *Martins-Oliveira A, Gonçalves F, Speciali JG, et al.* Specific matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) haplotype affect the circulating MMP-9 levels in women with migraine. *J Neuroimmunol* 2012;252:89-94. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.07.016>
25. *Lorenzl S, Albers DS, LeWitt PA, et al.* Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases are elevated in cerebrospinal fluid of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2003;207:71-76. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00398-2](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00398-2)
26. *Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA.* Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8(2):136-42. <https://doi.org/10.1038/nm0202-136>
27. *Peroutka SJ.* Neurogenic Inflammation and Migraine: Implications for Therapeutics. *Mol Interv* 2005;5(5):304-11. <https://doi.org/10.1124/mi.5.5.10>
28. *Gursoy-Ozdemir Y, Qui J, Matsuoka N, et al.* Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004;113(10):1447-55. <https://doi.org/10.1172/JCI200421227>
29. *Kim GM, Jin KS, Chung CS.* Differential effects of corticosteroids on the expression of cyclooxygenase-2, tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-9 in animal model of migraine. *Cephalalgia* 2008;28:1179-87. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01667.x>
30. *Rosenberg GA.* Matrix metalloproteinases and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis. *Neuroscientist* 2002;8:586-95. <https://doi.org/10.1177/1073858402238517>
31. *Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Arias S, Castillo J.* Mmp-9 immunoreactivity in acute migraine. *Headache* 2007;47(5):698-702. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00641.x>

32. *Rosenberg GA*. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia* 2002;39(3):279-91. <https://doi.org/10.1002/glia.10108>
33. *Galis ZS, Khatri JJ*. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62. <https://doi.org/10.1161/res.90.3.251>
34. *Lambert E, Dassé E, Haye B, et al*. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;49(3):187-98. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.09.008>
35. *Ashina M, Tvedskov JF, Lipka K, Bilello J, Penkowa M, Olesen J*. Matrix metalloproteinases during and outside of migraine attacks without aura. *Cephalalgia* 2010;30(3):303-10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01954.x>
36. *Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K*. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *Headache* 2008;48(1):135-9. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00958.x>
37. *Rosenberg GA, Yang Y*. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):4. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.5>
38. *Puente J, Jaque M, Carrasco C*. Triptan drugs, natural killer cell cytotoxicity and neutrophils pro-matrix metalloproteinase-9 secretion. *Headache* 2008;48:1482-89. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01136.x>
39. *Mannello F*. New implications of the proteolytic balance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in migraine with and without aura. *Clinica Chimica Acta* 2009;409(1-2):1-3. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.07.009>

EFFECTS OF RITUXIMAB ON PROGNOSIS IN MYASTHENIA GRAVIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE FROM TURKEY

Mehmet Fatih GÖL¹, Fatma KARA¹, Merve BOZ¹, Abdüssamet MUTLU¹,
Serdar KARAKULLUKÇU², Cavit BOZ¹

¹Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Trabzon, Turkey
²Rize Provincial Directorate of Health, Rize, Turkey



English | <https://doi.org/10.18071/isz.75.0351> | www.elitmed.hu

A RITUXIMAB HATÁSA A MYASTHENIA GRAVIS PROGNÓZISÁRA: EGY KÖZPONTÚ, TÖRÖKORSZÁGI TAPASZTALAT

Göl MF, MD; Kara F, MD; Boz M, MD; Mutlu A, MD; Karakullukçu S, MD; Boz C, PhD

Ideggyogy Sz 2022;75(9-10):351-359.

Background and purpose – Management of treatment-resistant patients with myasthenia gravis (MG) remains an important issue. This study aimed to evaluate the effects of rituximab (RTX) treatment on the prognosis of patients with acetylcholine receptor autoantibody-positive (AChR-Ab+), muscle-specific kinase autoantibody-positive (MuSK-Ab+), or seronegative or double seropositive MG.

Methods – Nineteen patients treated with RTX between 2015 and 2020 were included in this study. Demographic and clinical characteristics, prognosis, and prognostic predictors of MG were evaluated retrospectively. The Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) before RTX treatment (pre-RTX) and after RTX treatment (post-RTX) were recorded.

Results – A total of 10 patients (52.6%) were AChR Ab+, 6 patients (31.6%) were MuSK Ab+, 1 patient (5.3%) was seronegative, and 2 patients (10.5%) were double seropositive. Steroid dose was pre-RTX 38.9 ± 5.7 (25-45), it was post-RTX 10.5 ± 10.3 (0-30) ($p < 0.001$). Post-RTX steroid treatment was discontinued in 6 of 19 patients ($p = 0.041$). Only three patients received intravenous immunoglobulin at the post-RTX follow-up ($p < 0.001$). In post-RTX 12th month, the MGFA-PIS score was as minimally manifestation or better in 9 patients (47.3%) and improved or was better in 18 patients (94.7%) (p -value 0.004; < 0.001 , respectively).

Conclusion – The improvement in MGFA-PIS scores post-RTX was similar in MuSK-Ab+ and AChR-Ab+ patients. The data are insufficient in seronegative and double seropositive patients and RTX must be considered in the treatment of suitable patients with MuSK-Ab+ and AChR-Ab+ refractory MG.

Háttér és cél – A terápiára nem reagáló myasthenia gravis- (MG-) betegek kezelése fontos problémát jelent. Vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a rituximab- (RTX-) kezelés hatását az acetilkolin-receptor-ellenes autoantitest-pozitív (AChR-Ab+), az izomspecifikus kináz-ellenes autoantitest-pozitív (MuSK-Ab+), a szeronegatív és a dupla szeropozitív MG-ben szenvedő betegek esetében.

Módszerek – A vizsgálatba 19 olyan MG-beteget vontunk be, akiket 2015 és 2020 között RTX-szel kezeltek. Retrospektív módon összegyűjtöttük a betegek demográfiai és klinikai adatait, valamint értékeltük az MG prognosztikus prediktorait. Feljegyeztük az RTX-kezelés előtti (pre-RTX) és utáni (post-RTX) MGFA-PIS-értékeket (MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status).

Eredmények – 10 beteg (52,6%) volt AChR-Ab+, hat beteg (31,6%) volt MuSK-Ab+, egy beteg (5,3%) volt szeronegatív, és két beteg (10,5%) volt dupla szeropozitív. A pre-RTX szteroiddózis $38,9 \pm 5,7$ (25–45) volt, a post-RTX szteroiddózis pedig $10,5 \pm 10,3$ (0–30) ($p < 0,001$). A post-RTX szteroid-kezelés a 19 betegből hat esetében vált szükségtelenné ($p = 0,041$). A post-RTX-utánkövetés során mindössze három beteg kapott intravénás immunoglobulint ($p < 0,001$). Az RTX-kezelés utáni 12. hónapban az MGFA-PIS-pontszám kilenc beteg (47,3%) esetében minimális vagy jobb értékeket mutatott, 18 beteg (94,7%) esetében pedig javuló vagy jobb manifesztációt (p -érték: 0,004; $< 0,001$).

Következtetés – Az RTX-kezelés utáni MGFA-PIS-pontszám-javulás hasonló volt a MuSK-Ab+ és az AChR-Ab+ betegek körében. A szeronegatív és a dupla szeropozitív MG-betegek esetében elégtelen mennyiségű adat

Correspondent: Mehmet FATIH GÖL, MD, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine,
Department of Neurology, 61080, Trabzon, Turkey.

E-mail address: m-fatih-gol@hotmail.com. Phone number: +90-462 377 50 00
<https://orcid.org/0000-0001-7773-641X>

Érkezett: 2022. május 30. Elfogadva: 2022. július 24.

Keywords: *myasthenia gravis, rituximab, clinical prognosis, acetylcholine receptor autoantibody*

keletkezett. Az RTX-kezelés megfontolandó a megfelelően kiválasztott, terápiarezisztens MuSK-Ab+ és AChR-Ab+ MG-betegek esetében.

Kulcsszavak: *myasthenia gravis, rituximab, klinikai prognózis, acetilkolin-receptor-ellenes autoantitest*

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease involving the neuromuscular junction (NMJ), characterized by muscle weakness and fatigue, with a prevalence of 20-50 per 100.000 people^{1, 2}. Autoantibodies that are developed against NMJ proteins especially acetylcholine receptor subunits play roles in its pathogenesis³.

Acetylcholine receptor antibodies (AChR-Ab), muscle-specific kinase antibodies (MuSK-Ab), antibodies against lipoprotein-associated protein 4 or agrin are detected in MG, but in some cases specific antibody profile cannot be defined⁴⁻⁶. AChR-Ab is detected in 85% of MG patients. MuSK-Ab is detected in half of the remaining patients, antibodies cannot be detected with standard methods in the other half, and are considered seronegative MG⁷.

Although many immunosuppressive and immunomodulatory treatment modalities are available, 10-20% of MG patients are resistant to conventional treatment. Patients who are resistant to this treatment require intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PLEX)^{8, 9}. Refractory MG reduces the quality of life of patients and increases hospitalization¹⁰.

Alternative effective treatments e.g. rituximab (RTX) have recently emerged to improve the prognosis¹¹. RTX is a chimeric monoclonal antibody that is specific for the B-cell surface antigen CD20⁷. Favorable treatment response with RTX in refractory MG was reported in a meta-analysis that was based on observational studies with small case series¹². It was given that RTX is safe, effective, and fast-acting in MuSK-Ab+ patients¹³. In contrast, a randomized clinical trial that evaluated the reduction in corticosteroid use as the primary outcome in AChR-Ab+ refractory MG failed to demonstrate a benefit of RTX over the placebo group¹⁴.

The American Academy of Neurology's (AAN) latest updated 2020 guide on MG management is similar to the 2016 Guide in terms of RTX treatment recommendations. Current guidelines recommend RTX treatment as an early treatment option in

MuSK-Ab+ patients who do not respond to initial immunotherapy at sufficient levels. However, the benefit of RTX remains unclear in AChR-Ab+ patients. No recommendations were made in this Guide for RTX treatment for seronegative and double seropositive MG (DSPMG) patients¹⁵.

In the present study, the effects of RTX on the prognosis were evaluated in our cohort that included AChR-Ab+, MuSK-Ab+, seronegative, and DSPMG patients.

Patients and methods

Among 350 MG patients who were followed between 2015 and 2020 in the Neurology Department of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, which is the reference center in the northern part of Turkey, 19 RTX- treated patients were included in the study. The approval for the study was obtained from the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Ethics Council (Ethics Committee no: 2020/776, dated 21.12.2020).

The inclusion criteria were: age >18 years, MG with AChR-Ab+ or MuSK-Ab+ or seronegative but confirmed with electroneuromyography, Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification (MGFA-CC) III, IV or V, and receiving RTX treatment.

The demographic and clinical characteristics, prognosis, and prognostic predictors obtained from the medical records of the patients were evaluated retrospectively. The baseline MGFA-CC and Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS), and the RTX treatment (post-RTX) in the 3-6-12 months were recorded¹⁶. MGFA-CC IIIa and IIIb were grouped as moderate weakness, and MGFA-CC IVa, IVb, and V were grouped as severe weakness. Adequate response to RTX treatment was defined as improved or better (improved, minimal manifestation, pharmacologic remission, complete stable remis-

sion), and minimal manifestation or better (minimal manifestation, pharmacologic remission, complete stable remission) in MGFA-PIS. Secondary outcomes were at least 50% reduction in steroid dose, and no requirement for IVIg or PLEX within 12 months post-RTX.

Rituximab was administered to the cases if the immunotherapy dose could not be reduced, the desired clinical improvement could not be achieved, and/or there were serious side effects because of immunosuppressive treatment, and if the patient received IVIg or PLEX in the last 1 year. Since there was no established treatment protocol for RTX in MG, "rheumatological disease-like treatment protocol" was used as the treatment protocol in the study. In other words, 1000 mg RTX IV infusion was administered on the 1st and 15th days, and 1000 mg RTX infusion every 6 months according to the clinical status⁹. All patients were premedicated with Methylprednisolone and Acetaminophen before the infusion. Adverse events that were associated with RTX treatment and overall mortality were recorded.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyzes were made in the IBM SPSS for Windows Version 22.0 package program. Numerical variables were summarized as mean±standard and [Min-Max] values, and categorical variables were summarized as numbers and percentages. The difference between the two groups in terms of numerical variables was investigated with the Mann-Whitney U test. The Chi-Square Test was used to determine whether there were relations between the categorical variables. The McNemar test was used to compare the categorical variables in dependent groups. The significance level was taken as $p < 0.05$.

Results

Among the 19 generalized MG patients included in our study, 9 were female (47.4%), and 10 were male (52.6%). The mean age was 48.6 ± 12.3 (28-74 years). When classified according to antibody, 10 patients (52.6%) were AchR-Ab+, 6 patients (31.6%) were MuSK-Ab+, 1 patient (5.3%) was seronegative, and 2 patients (10.5%) were DSPMG. Before the RTX treatment (pre-RTX), 12 patients (63.2%) had a moderate weakness, and 7 patients (36.8%) had a severe weakness. The demographic and clinical characteristics of the patients are given in **Table 1**.

The cumulative dose of RTX was 3.4 ± 1.6 (1-6) g in AchR-Ab+ patients, and 3.3 ± 1.5 (1-5) g in MuSK-Ab+ patients ($p=1.000$). Seronegative patients received a total of 5 g RTX, and DSPMG patients received a total of 2.5 ± 2.1 (1-4) g RTX. When the time until RTX initiation in MG patients was compared, it was 10.4 ± 7.5 (4-26) years in AchR-Ab+ patients, and 4.8 ± 4.6 (1-12) years in MuSK-Ab+ patients ($p=0.056$). Seronegative patients were followed for 13 years, and DSPMG patients were followed for 3.0 ± 2.8 (1-5) years with MG diagnosis (**Table 1**).

Before RTX, although the steroid dose was 38.9 ± 5.7 (25-45) in all MG patients, 42.0 ± 3.5 (35-45) in AchR-Ab+ patients, 38.3 ± 4.1 in MuSK-Ab+ patients (30-40), post-RTX steroid dose was 10.5 ± 10.3 (0-30) in all MG patients, 14.0 ± 9.4 (0-30) in AchR-Ab+ patients, 8.3 ± 12.1 (0-30) in MuSK-Ab+ patients (p -value < 0.001 ; 0.005 ; 0.027 , respectively). Post-RTX steroid treatment was discontinued in 6 of the 19 patients who received pre-RTX steroids ($p=0.041$). A patient with seronegative MG who received pre-RTX 25 mg steroid was discontinued from post-RTX steroid. Post-RTX steroid was discontinued in one of the 2 patients with DSPMG, and a $\geq 50\%$ reduction was observed in steroid requirement in the other patient. Overall, the steroid dose was reduced by more than 50 percent in 84.2% of patients with MG, in 80% of AchR-Ab+ patients, and 83.3% of MuSK-Ab+ patients. Although 19 patients needed IVIg treatment in pre-RTX one year, only 3 patients had to receive IVIg treatment in post-RTX one year ($p < 0.001$). No patient required PLEX within one-year post-RTX. The treatments of pre-RTX and post-RTX patients are given in **Table 2**.

When the MGFA-PIS scores before and at 3-6-12th months after RTX treatment were compared, the MGFA-PIS score at 3 months post-RTX had minimal manifestation or was better in 3 patients (15.7%), and was improved or better in 18 patients (94.7%), (p -value 0.250; < 0.001 , respectively); at 6 months post-RTX, the MGFA-PIS score was minimally manifested or better in 6 patients (31.6%), and improved or better in 18 patients (94.7%) (p -value 0.031; < 0.001 , respectively). At 12 months post-RTX, the MGFA-PIS score was minimally manifested or better in 9 patients (47.3%) and improved or better in 18 patients (94.7%) (p -value 0.004; < 0.001 , respectively). The pre-RTX and post-RTX MGFA-PIS scores of MG patients are given in **Table 3**.

The effects of time elapsed before RTX treatment, gender, antibody titer before and after RTX treatment, AchR-Ab or MuSK-Ab positivity, pre-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with myasthenia gravis

	AChR-Ab+ (n=10)	MuSK-Ab+ (n=6)	Seronegative (n=1)	Double seropositive (n=2)
Gender (M/F)	4/6	5/1	-/1	1/1
Age	49.3±9.7 (28 – 63)	52.5±16.2 (30 – 74)	47	34.5±9.2 (28 – 41)
Duration of diagnosed MG before RTX (years)	10.4±7.5 (4 – 26)	4.8±4.6 (1 – 12)	13	3.0±2.8 (1 – 5)
MGFA-CC				
IIIa	4 (40%)	–	–	–
IIIb	3 (30%)	3 (50%)	1 (100%)	1 (50%)
IVa	2 (20%)	2 (33.3%)	–	–
IVb	1 (10%)	–	–	1 (50%)
V	–	1 (16.7%)	–	–
Thymus pathology				
No	2 (20%)	6 (100%)	1 (100%)	1 (50%)
Thymoma	7 (70%)	–	–	1 (50%)
Thymus hyperplasia	1 (10%)	–	–	–
Thymectomy	7 (70%)	–	–	1 (50%)
Coexisting extrathymic malignancy	–	1 (16.7%)	–	–
Coexisting autoimmune disease	4 (40%)	–	–	2 (100%)
Medication before RTX treatment				
Pyridostigmine	10 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
Steroid	10 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
Azathioprine	7 (70%)	4 (66.7%)	1 (100%)	2 (100%)
Mycophenolate mofetil	2 (20%)	1 (16.7%)	–	–
Use of IVIg before RTX (previous 1 year)	10 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	2 (100%)
Use of PLEX before RTX (previous 1 year)	2 (20%)	2 (33.3%)	–	–
Cumulative dose of RTX (gr)	3.4±1.6 (1–6)	3.3±1.5 (1–5)	5	2.5±2.1 (1–4)
Advers effect of RTX	–	–	–	1 (50%)
Advers effect of steroid	2 (20%)	1 (16.7%)	–	–
Death	1 (10%)	–	–	–

MG: myasthenia gravis, MGFA-CC: Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification, RTX: rituximab, IVIg: intravenous immune globulin, PLEX: plasma exchange

RTX MG severity, $\geq 50\%$ reduction in steroid dose, and thymus pathology were evaluated on the MGFA-PIS score after RTX treatment at 12 months. No statistically significant relations were detected between the MGFA-PIS score and these parameters (**Table 4**).

One patient had a bladder tumor as an extrathymic malignancy that accompanied Myasthenia Gravis. As an autoimmune disease, MG was accompanied by autoimmune Thyroid Disease (Graves' Disease or Hashimoto's Thyroiditis) in 5 patients and Pemphigus Vulgaris in 1 patient. As adverse events, urticaria and chest tightness because of RTX infusion developed in 1 patient with accompanying autoimmune disease. The infusion was stopped and was then continued at a slower rate with premedication after the complaints were gone. One patient with thymoma and pemphigus vulgaris, who last received RTX treatment two years ago, but continued to take other immunosuppressive treatments, died because of esophageal candidiasis.

Discussion

Rituximab studies are generally retrospective in MG. In the present study, the demographic data, clinical findings, and the effects of RTX treatment on the prognosis of 19 patients who were diagnosed with generalized MG, treated with RTX in a reference center in the northern part of Turkey were presented. It was found according to the data obtained in our study that the use of IVIg and/or PLEX, the number of patients using steroids, and the steroid dose decreased in the first year after RTX treatment. It was also observed that the improvement in MGFA-PIS scores starting from the 3rd month was more pronounced in the 12th month, and the improvement in the MGFA-PIS scores was similar in MuSK-Ab+ and AChR-Ab+ patients. The present study is important in that it includes seronegative and DSPMG patients.

In a multicenter prospective study, 14 (58%) of the 24 patients with MuSK-Ab+ MG, who were

Table 2. Comparison of treatments before and after rituximab treatment

	All (n=19)	AChR-Ab (n=10)	MuSK-Ab (n=6)	p-Value
	Pre-rituximab	Pre-rituximab	Pre-rituximab	
	Post-rituximab	Post-rituximab	Post-rituximab	
	p-Value	p-Value	p-Value	
Steroid dose Mean ±SD (min-max)	38.9±5.7 (25–45)	42.0±3.5 (35–45)	38.3±4.1 (30–40)	0.005
Steroid	19	10	6	1.000
Pyridostigmine	19	10	6	1.000
Mycophenolate mofetil	3	2	1	1.000
Azathioprine	14	7	4	0.500
Steroid dose reduced by at least 50%	16 (84.2%)	8 (80%)	5 (83.3%)	
Use of IVIg	19	10	6	0.008
Use of PLEX	4	2	2	0.479

IVIg: intravenous immune globulin, PLEX: plasma exchange

treated with RTX, and 5 (16%) of 31 patients without RTX treatment achieved minimal manifestation and received only low-dose immunosuppressive treatment at follow-ups. The MuSK-Ab+ MG patient showed improvement in symptoms after RTX when compared with patients not receiving RTX treatment¹⁷. In a retrospective, multicenter study of MuSK-Ab + MG patients, RTX that was administered at a dose of 375 mg/m² once a week for 4 weeks and monthly for the next 2 months had a lower recurrence rate than with an infusion of 1 g RTX administered 2 weeks apart¹⁸. In our study, RTX infusion was applied as a rheumatic disease-like treatment protocol, and a statistically significant improvement in MGFA-PIS scores and a ≥50% decrease in daily steroid requirements were detected in MuSK-Ab+ patients. Also, two patients using PLEX before RTX treatment did not need PLEX after RTX treatment, and only two of the six patients using IVIg continued to require IVIg. However, no statistically significant differences were detected. This may be because of the low number of MuSK-Ab+ patients.

In a single-center retrospective study involving 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+, and 4 patients with seronegative MG, muscle strength was found to have increased at significant levels from baseline at 6 months, then stabilized by 36 months, and MGFA-PIS improved in 43% of patients at 6 months⁹. In a prospective study that included 22 refractory MGs, MG manual muscle test (MMT) scores showed significant improvements compared to the baseline values at a mean follow-up of 29±19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups⁸. It was shown in another prospective study involving 14 refractory MG patients with MuSK-Ab+ and seronegative MG that there was an improvement in MMT scores at a mean follow-up of 22 months¹⁹. In our study, improvement rates were observed in MGFA-PIS, which increased over time from the 3rd to the 12th month, in line with the literature data.

In Austria, in a retrospective study that included 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab + MG, it was reported that 26% of patients were in remission 3 months after the treatment with varying RTX dose protocols, and the remission rate increased over time¹³. In another retrospective multicenter study that was conducted in France, MGFA-PIS was improved or better in 86.2% of the patients²⁰. In our study, 42.1% of the patients achieved minimal manifestation at 12 months, and 5.3% of them entered remission. MGFA-PIS was improved or better in 94.7% of patients. In the present study, although the number of patients in remission was

Table 3. MGFA-PIS score of patients receiving rituximab therapy

Variables	MGFA PIS before Rituximab (n=19)	MMGFA PIS 3 months after Rituximab (n=19)	MMGFA PIS 6 months after Rituximab (n=19)	MMGFA PIS 12 months after Rituximab (n=19)
Unchanged	8 (42.1%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)	1 (5.3%)
Worse	6 (31.6%)	–	–	–
Exacerbation	5 (26.3%)	–	–	–
Improved	–	15 (78.9%)	12 (63.2%)	9 (47.4%)
Minimal manifestation MMP-1	–	–	1 (5.3%)	1 (5.3%)
Minimal manifestation MMP-3	–	3 (15.8%)	5 (26.3%)	7 (36.8%)
Pharmacologic remission	–	–	–	1 (5.3%)

MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America post-intervention status

less than that reported in the literature, there were more patients who improved or who were better. This can be explained by the fact that the time elapsed before the RTX treatment was longer, and our study included refractory patients.

It was reported in a systematic review of previously published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 that 72% of MuSK-Ab+ MG patients treated with RTX and 30% of AChR-Ab+ MG patients achieved minimal manifestation or better²¹. The number of RTX cycles varied but had no effect on the response. A systematic review of recently published previous studies that involved 165 RTX-treated patients with AChR-Ab+ MG reported that 113 patients (68%) had significant clinical improvement and 36% achieved remission despite heterogeneous outcome measures¹¹. In our study, 60% of the patients with AChR-Ab+ and 33.3% of MuSK-Ab+ patients achieved minimal manifestation or better. However, all patients with MuSK-Ab+ MG achieved improvement or better. The fact that the clinical status of MuSK-Ab+ patients was more severe than AChR-Ab+ patients in our patient cohort may explain this situation.

A Phase II randomized controlled trial (Beat-MG) evaluated the efficacy and safety of RTX in 52 patients with non-thymomatous AChR-Ab+ generalized MG¹⁴. Two RTX cycles 6 months apart were compared with placebo, and it was found that there was a $\geq 75\%$ reduction in daily steroid requirements. It was demonstrated that RTX is unlikely to have a clinically significant steroid protective effect for 12 months in mild-moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG^{14, 15}. In our study, 84% of AChR-Ab+ patients had a $\geq 50\%$ reduction in daily steroid requirements, and pre-RTX steroid doses were higher than in the literature. Also, more than half of the patients in the Beat-MG study were

MGFA-CC II. The patients in our study consisted of MGFA-CC III and more severe patients.

The side effect rates of the patients with MG who received RTX treatment and those who received RTX treatment for other autoimmune diseases were similar. It was shown that the most common side effects are infusion reactions that are easily preventable by antihistamines and steroids, and progressive multifocal leukoencephalopathy was detected in only one patient³. Similarly, an infusion reaction developed in one of our patients. RTX treatment was continued by premedicating the patient and decreasing the infusion rate.

A case of double seropositive myasthenia crisis that responded to RTX was reported in the literature. It is still a matter of debate whether DSPMG must be evaluated as MuSK-Ab+ or as a separate subtype of MG²². In a review that included 28 DSPMG patients, it is reported that it is more common in women, bulbar involvement is prominent, and the risk of myasthenia crisis is higher. It is also reported that these patients require more immunosuppressants and have a low pharmacological remission rate²³. Cases of DSP-MG were reported at the time of diagnosis or years after their diagnoses^{22, 24}. In our study, the 2 DSPMG patients were also double seropositive at the time of diagnosis, and they are the first cases reported in the Turkish population treated with RTX. The MGFA-PIS score of one patient with DSPMG was improved at 12 months in our study, the other patient reached minimal manifestation. Post-RTX steroid was discontinued in one of the 2 patients with DSPMG, and a $\geq 50\%$ reduction was observed in steroid requirement in the other patient.

Studies have shown that the demand on steroid is reduced after RTX in seronegative patients. However, while statistically significant improvements were observed in the clinics of patients in some studies, no significant improvement was

Table 4. Relationship between clinical features of patients and MGFA-PIS

		MGFA-PIS minimal manifestation or better*			MGFA-PIS improved or better**		
		No (n=10)	Yes (n=9)	p	No (n=1)	Yes (n=18)	p
Time from diagnosis of MG to initiation of RTX (years)		6.0±4.2 (1–13)	10.2±8.5 (1–26)	0.356	4	8.2±7.1 (1–26)	NA
Gender	Male	5 (50%)	5 (50%)	1.000	–	10 (100%)	0.474
	Female	5 (55.6%)	4 (44.4%)		1 (11.1%)	8 (88.9%)	
Decrease of antibody titer after RTX therapy ^a	Yes	3 (33.3%)	6 (66.7%)	1.000	1 (11.1%)	8 (88.9%)	0.523
	No	2 (66.7%)	1 (33.3%)		–	3 (100%)	
Antibody ^b	Antibody was not studied again	5 (71.4%)	2 (28.6%)	–	7 (100%)	–	–
	AChR–Ab+	4 (40%)	6 (60%)	0.608	1 (10%)	9 (90%)	1.000
	MuSK–Ab+	4 (66.7%)	2 (33.3%)		–	6 (100%)	
	Seronegative	1 (100%)	–		–	1 (100%)	
Double seropositive	1 (50%)	1 (50%)	–		2 (100%)		
The severity of the disease before RTX treatment	Moderate disease	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0.650	1 (8.3%)	11 (91.7%)	1.000
	Severe disease	3 (42.9%)	4 (57.1%)		–	7 (100%)	
Steroid dose reduced by at least 50%	No	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1.000	–	3 (100%)	1.000
	Yes	8 (50%)	8 (50%)		1 (6.3%)	15 (93.8%)	
Thymectomy	No	7 (70%)	3 (30%)	0.179	–	10 (100%)	0.474
	Thymoma	3 (37.5%)	5 (62.5%)		1 (12.5%)	7 (87.5%)	
	Thymus hyperplasia	–	1 (100%)		–	1 (100%)	

MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America post-intervention status, RTX: rituximab, AChR-Ab: acetylcholine receptor antibody, MuSK-Ab: muscle-specific tyrosine kinase antibody, Moderate disease: MGFA-CC IIIa and IIIb, severe disease: MGFA-CC IVa, IVb, and V, MGFA-CC: Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification

*MGFA-PIS minimal manifestation or better: minimal manifestation, pharmacologic remission, complete stable remission

**MGFA-PIS improved or better: improved, minimal manifestation, pharmacologic remission, complete stable remission

a: The titers of the patients with autoantibodies against the acetylcholine receptor were measured and compared statistically.

b: The p value was calculated for AChR-Ab+ and MuSK-Ab+.

observed in some studies^{1, 8, 9, 25}. The most important limitation of all these studies is that they included a small number of seronegative patients. In our study, the patient with seronegative MG achieved improved MGFA-PIS or better and post-RTX steroid was discontinued.

It is shown in the literature that RTX is similarly effective in reducing the steroid dose in patients with AChR-Ab+ MG or MuSK-Ab+ MG¹. In the current MG Treatment Guide, it is emphasized that RTX is an early treatment option in MuSK-Ab+ patients who do not respond adequately to initial immunotherapy, but the uncertainty in the response to RTX treatment continues in AChR-Ab+ patients. This Guide does not recommend RTX treatment for seronegative and DSPMG patients¹⁵. In our study, the use of IVIg and/or PLEX, the number of patients using steroids, and the steroid dose decreased with RTX treatment. The improvement

in MGFA-PIS scores was similar in both MuSK-Ab+ and AChR-Ab+ patients.

In a study that included refractory AChR-Ab+ MG patients where RTX treatment was effective, no statistically significant differences were detected between pre-RTX and post-RTX antibody AChR-Ab titers²⁶. It was found in some studies reported in the literature that antibody titers decreased after RTX treatment, which may be related to the response to treatment^{21, 27, 28}. However, it was also found that titers did not rise at the time of recurrence²⁷. Further studies are needed to determine the frequency of RTX repeat doses and to establish a generalizable approach²⁹. In this study, in which the RTX repeat doses were evaluated according to the patient's clinical course, no differences were detected between the antibody levels in patients with AChR-Ab+ MG with and without MGFA-PIS minimal manifestation or better. These findings

suggest that additional markers are needed in patients to determine treatment response and RTX repeat dose intervals.

The limitations of the study were its retrospective design and the low number of seronegative and DSPMG patients. Also, the lack of serological confirmation of other antibodies (e.g. anti-LRP4, anti-Agrin) in a seronegative MG patient can be considered one of the limitations of the study.

In conclusion, RTX treatment can be applied safely in selected MG patients and should be considered in the treatment of suitable patients with MuSK-Ab+ and refractory AChR-Ab+. In seronegative and DSPMG patients, clinical improvement and reduction in steroid dose were observed in small patient groups. However, multicenter studies including patients with seronegative and DSPMG are needed because of the small patient population in the present study.

REFERENCES

1. Roda RH, Doherty L, Corse AM. Stopping oral steroid-sparing agents at initiation of rituximab in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2019;29:554-61. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.06.002>
2. Nowak RJ, DiCapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:259-66. <https://doi.org/10.1177/1756285611411503>
3. Zhao C, Pu M, Chen D, Shi J, Li Z, Guo J, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:736190. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736190>
4. Alanazy MH. Clinical features and outcomes of patients with myasthenia gravis. *Neurosciences (Riyadh)* 2019;24:176-84. <https://doi.org/10.17712/nsj.2019.3.20190011>
5. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015;72:642-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0203>
6. Huda S, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Jacobson L, De Rosa A, et al. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e357. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000357>
7. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019;15:113-24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0110-z>
8. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: extended prospective study results. *Muscle Nerve* 2018;58:452-5. <https://doi.org/10.1002/mus.26156>
9. Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Laforêt P, Benveniste O. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord* 2017;27:251-8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.12.004>
10. Boscoe AN, Xin H, L Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. Impact of refractory myasthenia gravis on health-related quality of life. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019;20:173-81. <https://doi.org/10.1097/cnd.0000000000000257>
11. Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:392-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322606>
12. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015;262:1115-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7532-3>
13. Topakian R, Zimprich F, Iglseider S, Embacher N, Guger M, Stieglbauer K, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol* 2019;266:699-706. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09191-6>
14. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology* 2021;98:e376-89. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000013121>
15. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96:114-22. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011124>
16. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommen-

ACKNOWLEDGEMENTS

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest related to the manuscript. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

- dations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.16>
17. *Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, et al.* Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017;89:1069-77. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004341>
 18. *Cortés-Vicente E, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Querol L, Casanovas C, Guerrero-Sola A, et al.* The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5:710-6. <https://doi.org/10.1002/acn3.564>
 19. *Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA.* Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:552-5. <https://doi.org/10.1002/acn3.314>
 20. *Dos Santos A, Noury JB, Genestet S, Nadaj-Pakleza A, Cassereau J, Baron C, et al.* Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: a French multicentre real-life study. *Eur J Neurol* 2020;27:2277-85. <https://doi.org/10.1111/ene.14391>
 21. *Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB.* Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017;56:185-96. <https://doi.org/10.1002/mus.25597>
 22. *Seth V, Kushwaha S, Bapat P, Rajashekar K, Grover D.* Is double-seropositive myasthenia gravis a distinct subtype? *Acta Neurol Belg* 2021;1-2. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01759-2>
 23. *Zhang J, Chen Y, Chen J, Huang X, Wang H, Li Y, et al.* AChRAB and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? *Neurol Sci* 2021;42:863-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05042-3>
 24. *Zouvelou V, Zisimopoulou P, Psimenou E, Matsigkou E, Stamboulis E, Tzartos SJ.* AChR-myasthenia gravis switching to double-seropositive several years after the onset. *J Neuroimmunol* 2014;267:111-2. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.12.012>
 25. *Choi K, Hong YH, Ahn SH, Baek SH, Kim JS, Shin JY, et al.* Repeated low-dose rituximab treatment based on the assessment of circulating B cells in patients with refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12: 1756286419871187. <https://doi.org/10.1177/1756286419871187>
 26. *Lu J, Zhong H, Jing S, Wang L, Xi J, Lu J, et al.* Low-dose rituximab every 6 months for the treatment of acetylcholine receptor-positive refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2020;61:311-5. <https://doi.org/10.1002/mus.26790>
 27. *Robeson KR, Kumar A, Keung B, DiCapua DB, Grodinsky E, Patwa HS, et al.* Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017;74:60-66. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4190>
 28. *Sudalagunta SR, Seppehrar M, Sodalagunta MB, Settikere Nataraju A, Bangalore Raja SK, Sathyanarayana D, et al.* Refractory myasthenia gravis—clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci* 2016;14: Doc12. <https://doi.org/10.3205/000239>
 29. *Sahai SK, Maghzi AH, Lewis RA.* Rituximab in late onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle Nerve* 2020;62:377-80. <https://doi.org/10.1002/mus.26876>

MEGHÍVÓ



A Clinical Neuroscience /
Ideggyógyászati Szemle
szakfolyóirat idén ünnepli
megalapításának **75.** évfordulóját,
amely 30 éve a *Literatura Medica*
gondozásában jelenik meg.

Ez alkalomból az **Ideggyógyászati Szemle** szerkesztősége,
valamint kiadója tisztelettel meghívja Önt a **jubileumi ülésre**.

A szakmai szimpóziummal egybekötött esemény **fővédnöke:**
Freund Tamás, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke.

Időpont: 2022. október 20., csütörtök
Helyszín: a Magyar Tudományos Akadémia díszterme

PROGRAM:

13:00 – 13:05	Köszöntő
13:05 – 13:15	Ünnepélyes megnyitó – Freund Tamás, az MTA elnöke, az esemény fővédnöke
13:15 – 13:50	Főszerkesztői és kiadói visszatekintés
13:50 – 15:40	Az ISZ tulajdonostársaságainak* szakmai előadásai
15:40 – 16:00	Kávészünet
16:00 – 16:10	A megújított ISZ díj bemutatása és átadása
16:10 – 16:25	Diszkusszió
16:25 – 16:35	Záróbeszéd
16:40 – 17:00	Idegtudományok, flow és zene (exkluzív zenei élmény)
17:00-től	Fogadás

Szeretettel várjuk rendhagyó ülésünkön!
Tisztelettel:
az Ideggyógyászati Szemle szerkesztősége és kiadója



Részvételi szándékát kérjük, jelezze a
<https://elitmed.hu/uploads/media/ISZ75/regisztracio.html> oldalon,
vagy a QR kód beolvasásával könnyedén regisztrálhat az eseményre.

* Az Ideggyógyászati Szemle tulajdonostársaságai: a Magyar Neurológiai Társaság, a Magyar Idegsebészeti Társaság, a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság, a Magyar Gyermekneurológiai Társaság, a Magyar Neuroradiológiai Társaság, a Magyar Epilepszia Liga, a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság, a Magyar Stroke Társaság, a Magyar Idegtudományi Társaság.