

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2015. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Zonisamid: az elsőként választandó antiepileptikumok között fokális epilepsiában (hungarian)

Janszky József, Horváth Réka, Komoly Sámuel

Alemtuzumab: egy új terápia előnyei és kihívásai sclerosis multiplexben (hungarian)

Illés Zsolt, Tobiasz Sejbaek, Csépany Tünde

Alvás alatti kóros mozgásjelenségek és azok differenciáldiagnosztikája. Update 2013 (hungarian)

Faludi Béla, Kovács Norbert, Janszky József, Komoly Sámuel

Krónikus cerebrospinális vénás elégtelenség – betegség vagy téves diagnózis? (english)

Pánczél Gyula, Szikora István, Berentei Zsolt, Gubucz István, Marosfői Miklós, Kovács Krisztina, Rózsa Anikó, Rózsa Csilla

Az egységesített dyskinesia-pontozóskála magyar nyelvi validációja (hungarian)

Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Deli Gabriella, Pál Endre, Késmárki Ildikó, Horváth Réka, Takács Katalin, Balázs Éva, Komoly Sámuel, Bokor Magdolna, Rigó Eszter, Lajtos Júlia, Takács Annamária, Tóth Adrián, Klivényi Péter, Dibó György, Vécsei László, Hidasi Eszter, Nagy Ferenc, Herceg Mihály, Imre Piroska, Kovács Norbert

Akusztikus CR@-neuromoduláció – egy új kezelési eljárás magyarországi bevezetése során szerzett első tapasztalatok krónikus szubjektív fülfúgásban szenvedő betegeknek (hungarian)

Bencsik Beáta, Gáborján Anita, Harnos Andrea, László Klára, Végső Péter, Tamás László

Megváltozott BOLD-válasz a fő arcfelismerési hálózaton congenitalis prosopagnosiában (english)

Németh Kornél, Zimmer Márta, Nagy Krisztina, Bankó Éva, Vidnyánszky Zoltán, Vakli Pál, Kovács Gyula

Határterületi infarktus hypereosinophil szindrómában: a diagnosztika dilemmái FIP1L1-asszociált myeloid neoplazmában (english)

Marton Imelda, Pósfai Éva, Annus János Kristóf, Borbényi Zita, Nemes Attila, Vécsei László, Vörös Erika

Zonisamide: one of the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy (hungarian)

József Janszky, Réka Horváth, Sámuel Komoly

Alemtuzumab: benefits and challenges of new therapy in multiple sclerosis (hungarian)

Zsolt Illés, Tobiasz Sejbaek, Tünde Csépany

Characteristics and differential diagnostics of sleep related pathological movements. Update 2013 (hungarian)

Béla Faludi, Norbert Kovács, József Janszky, Sámuel Komoly

Chronic cerebrospinal venous insufficiency – disease or misdiagnosis? (english)

Gyula Pánczél, István Szikora, Zsolt Berentei, István Gubucz, Miklós Marosfői, Krisztina Kovács, Anikó Rózsa, Csilla Rózsa

Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale (hungarian)

Krisztina Horváth, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, Endre Pál, Ildikó Késmárki, Réka Horváth, Katalin Takács, Éva Balázs, Sámuel Komoly, Magdolna Bokor, Eszter Rigó, Júlia Lajtos, Annamária Takács, Adrián Tóth, Péter Klivényi, György Dibó, László Vécsei, Eszter Hidasi, Ferenc Nagy, Mihály Herceg, Piroska Imre, Norbert Kovács

Acoustic CR@-neuromodulation – first experiences in Hungary with novel patented method in therapy of chronic subjective tinnitus (hungarian)

Beáta Bencsik, Anita Gáborján, Andrea Harnos, Klára László, Péter Végső, László Tamás

Altered BOLD response within the core face-processing network in congenital prosopagnosia (english)

Kornél Németh, Márta Zimmer, Krisztina Nagy, Éva Bankó, Zoltán Vidnyánszky, Pál Vakli, Gyula Kovács

Watershed infarction in hypereosinophilic syndrome: a diagnostic dilemma in FIP1L1-PDGFR alpha-associated myeloid neoplasm (english)

Imelda Marton, Éva Pósfai, János Kristóf Annus, Zita Borbényi, Attila Nemes, László Vécsei, Erika Vörös

L



M



Bővült az eLitMed-en elérhető lapok száma!

Legújabb online elérhető lapunk:
a Magyar Orvos



Kiadónk rangos és elismert
orvosi lapportfóliója
folyamatosan bővül

Keresse online
újságjainkat
az eLitMed.hu-n,
ahol a szakma számára
elérhetővé tesszük
legtöbb kiadványunkat.

- > **LAM**
Tudományos cikkek
Aszklepion – orvoslás a társtudományok
és művészetek tükrében
- > **LAM Extra Háziorvosoknak**
- > **LAM KID (Kalcium Interdiszciplináris Fórum)**
- > **Ideggyógyászati Szemle**
– az egyetlen impakt faktorral rendelkező
magyar nyelvű folyóirat IF: 0,348
- > **Magyar Orvos**
- > **Magyar Fogorvos** (csak print)
- > **Klinikai Onkológia** (klinikaionkologia.hu)
- > **Hypertonia és Nephrologia**
- > **Nővér**
- > **Hivatásunk**
- > Cikkek teljes terjedelemben
- > Közel 7000 lektorált közlemény
- > Naponta többször frissülő tartalom
- > Összesen több mint 12 000 cikk

Mérvadó, naprakész tartalom

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2015. MÁJUS 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,
Hungarian Spine Society,
Horányi Béla Hungarian Clinical Neuroscience Society,
Hungarian Stroke Society,
Hungarian Neuroscience Society.**

**Magyar Neurológiai Társaság,
a Magyar Idegsebészeti Társaság,
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,
Magyar Gyermeckneurológiai Társaság,
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,
a Magyar Epilepszia Liga,
a Magyar Gerincgyógyászati Társaság,
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,
a Magyar Stroke Társaság
és a Magyar Idegtudományi Társaság**

HIVATALOS LAPJA.

www.elitmed.hu

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

Bodósi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Szilárd János Szeged
Vécsei László Szeged

Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Ferenc A. Fornadi Leun-Biskirchen
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel Budapest
Csanda Endre Budapest
Csiba László Debrecen
Csibri Éva Budapest
Deák György Budapest
Dóczi Tamás Pécs
Elekes Károly Tihany
Folyovich András Budapest
Freund Tamás Budapest
György Ilona Debrecen
Halász Péter Budapest
Kenéz József Budapest
Klauber András Budapest
Komoly Sámuel Pécs
Mechler Ferenc Debrecen
Nagy Zoltán Budapest
Nyáry István Budapest
Palkovits Miklós Budapest
Pálffy György Pécs
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztanyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
Axel Pernecky Mainz
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
havonta megjelenő szakfolyóirat
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:
minimum 15 000 Ft+áfa/év
Támogatóink névsorát 2014. utolsó lapszámában, illetve az
online felületen jelezzük
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
Postacíme: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: dr. Lipták Judit
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
VAREG Nyomda, Budapest
Csomagolja: MediaLOG Zrt.
1225 Budapest, Campona u. 1. DC. 10. ép.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Zonisamid: az elsőként választandó antiepileptikumok között fokális epilepsiában (HUNGARIAN)**149
Janszky József, Horváth Réka, Komoly Sámuel
- Alemtuzumab: egy új terápia előnyei és kihívásai sclerosis multiplexben (HUNGARIAN)**155
Illés Zsolt, Tobiasz Sejbæk, Csépanyi Tünde
- Alvás alatti kóros mozgásjelenségek és azok differenciáldiagnosztikája. Update 2013 (HUNGARIAN)** ...165
Faludi Béla, Kovács Norbert, Janszky József, Komoly Sámuel

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Krónikus cerebrospinális vénás elégtelenség – betegség vagy téves diagnózis? (ENGLISH)**179
Pánczél Gyula, Szikora István, Berentei Zsolt, Gubucz István, Marosfői Miklós, Kovács Krisztina, Rózsa Anikó, Rózsa Csilla
- Az egységesített dyskinesia-pontozóskála magyar nyelvi validációja (HUNGARIAN)**183
Horváth Krisztina, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Deli Gabriella, Pál Endre, Késmárki Ildikó, Horváth Réka, Takács Katalin, Balázs Éva, Komoly Sámuel, Bokor Magdolna, Rigó Eszter, Lajtos Júlia, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Klivényi Péter, Dibó György, Vécsei László, Hidas Eszter, Nagy Ferenc, Herceg Mihály, Imre Piroska, Kovács Norbert
- Akusztikus CR@-neuromoduláció – egy új kezelési eljárás magyarországi bevezetése során szerzett első tapasztalatok krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő betegeknel (HUNGARIAN)**189
Bencsik Beáta, Gáborján Anita, Harnos Andrea, László Klára, Végső Péter, Tamás László
- ESETISMERTETÉSEK**
- Megváltozott BOLD-válasz a fő arcfelismerési hálózatban congenitalis prosopagnosiában (ENGLISH)**199
Németh Kornél, Zimmer Márta, Nagy Krisztina, Bankó Éva, Vidnyánszky Zoltán, Vakli Pál, Kovács Gyula
- Határterületi infarktus hyper eosinophil szindrómában: a diagnosztika dilemmái FIP1L1-asszociált myeloid neoplazmában (ENGLISH)**212
Marton Imelda, Pósfai Éva, Annus János Kristóf, Borbényi Zita, Nemes Attila, Vécsei László, Vörös Erika

REVIEW ARTICLES

- Zonisamide: one of the first-line antiepileptic drugs in focal epilepsy (HUNGARIAN)**149
József Janszky, Réka Horváth, Sámuel Komoly
- Alemtuzumab: benefits and challenges of new therapy in multiple sclerosis (HUNGARIAN)**155
Zsolt Illés, Tobiasz Sejbæk, Tünde Csépanyi
- Characteristics and differential diagnostics of sleep related pathological movements. Update 2013 (HUNGARIAN)**165
Béla Faludi, Norbert Kovács, József Janszky, Sámuel Komoly

ORIGINAL ARTICLES

- Chronic cerebrospinal venous insufficiency – disease or misdiagnosis? (ENGLISH)**179
Gyula Pánczél, István Szikora, Zsolt Berentei, István Gubucz, Miklós Marosfői, Krisztina Kovács, Anikó Rózsa, Csilla Rózsa
- Validation of the Hungarian Unified Dyskinesia Rating Scale (HUNGARIAN)**183
Krisztina Horváth, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, Endre Pál, Ildikó Késmárki, Réka Horváth, Katalin Takács, Éva Balázs, Sámuel Komoly, Magdolna Bokor, Eszter Rigó, Júlia Lajtos, Annamária Takáts, Adrián Tóth, Péter Klivényi, György Dibó, László Vécsei, Eszter Hidas, Ferenc Nagy, Mihály Herceg, Piroska Imre, Norbert Kovács
- Acoustic CR@-neuromodulation – first experiences in Hungary with novel patented method in therapy of chronic subjectiv tinnitus (HUNGARIAN)**189
Beáta Bencsik, Anita Gáborján, Andrea Harnos, Klára László, Péter Végső, László Tamás
- CASE REPORTS**
- Altered BOLD response within the core face-processing network in congenital prosopagnosia (ENGLISH)**199
Kornél Németh, Márta Zimmer, Krisztina Nagy, Éva Bankó, Zoltán Vidnyánszky, Pál Vakli, Gyula Kovács
- Watershed infarction in hyper eosinophilic syndrome: a diagnostic dilemma in FIP1L1-PDGFR alpha-associated myeloid neoplasm (ENGLISH)**212
Imelda Marton, Éva Pósfai, János Kristóf Annus, Zita Borbényi, Attila Nemes, László Vécsei, Erika Vörös



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Teva Gyógyszergyár Zrt. (3. borítóoldal), Valeant Pharma Magyarország Kft. (148. oldal),
Genzyme (a Sanofi Company) (154. oldal), Würwag Pharma Kft. (178. oldal)

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



A ROHAMOKNAK SZABJUNK HATÁRT, NE A LEHETŐSÉGEKNEK

A **Zonegran**[®] egyike annak a négy* antiepileptikumnak, mely „A” szintű **evidenciával rendelkezik** újonnan diagnosztizált vagy eddig nem kezelt felnőttkori **parciális rohamok** kezelésében **monoterápiás** kezelésében**

* carbamazepin, levitracetam, és phenytoin mellett. • **ILAE antiepileptikum hatékonysági evidenciák (2013 március) • Glaser T et al. Epilepsia 2013; 54(3): 551-563.

ZONEGRAN[®] RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: Zonegran (zonisamid) 25 mg, 50 mg, 100 mg kemény kapszula. Kérjük, a gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást! **Terápiás javallatok:** monoterápiaként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő, újonnan diagnosztizált felnőtt epilepsziás betegeknél (lásd 5.1 pont); kiegészítő kezelésésként szekunder generalizáló vagy nem generalizáló parciális görcsrohamokban szenvedő felnőtteknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél. **Adagolás és alkalmazás:** *Adagolás – Felnőttek* Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés: A Zonegran monoterápiaként vagy már folyamatban levő kezelés mellett alkalmazandó felnőtt betegeknek. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok 1. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak. Elvonás: A Zonegran-kezelés befejezésekor az elvonást fokozatosan kell végezni (lásd 4.4 pont). Felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban, egyhetes időközönként 100 mg-onként csökkentették a dózist, egyidejűleg (szükség esetén) módosítva az egyéb antiepileptikumok dózisát.

1. táblázat Felnőttek – ajánlott dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis			Szokásos fenntartó adag
	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5. + 6. hét	
Monoterápia – Újonnan diagnosztizált felnőtt betegek	100 mg/nap (naponta egyszer)	200 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg/nap (naponta egyszer)	300 mg naponta (naponta egyszer). Ha nagyobb adag szükséges: kéthetes időközönként 100 mg-mal emelve maximum 500 mg/kg.
Kiegészítő kezelés - CYP3A4 - indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1. hét	2. hét	3.-tól 5. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban).
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg/nap (két részre osztott adagban)	Hetente 100 mg-al emelve	
- CYP3A4 - indukáló szerek nélkül; vagy vese- illetve májelégtelenségben	1. + 2. hét	3. + 4. hét	5.-tól 10. hétig	300-500 mg naponta (naponta egyszer vagy két részre osztott adagban). Egyes betegek alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak.
	50 mg/nap (két részre osztott adagban)	100 mg/nap (két részre osztott adagban)	Kéthetes időközönként maximum 100 mg-mal emelve	

A Zonegran általános adagolási ajánlása speciális betegcsoportokban: Gyermekek (6 éves és idősebb): Dóziseszkaláció és fenntartó kezelés: Hat éves és idősebb gyermekek esetében a már fennálló kezeléshez kell hozzáadni a Zonegran-t. A dózist a klinikai hatás alapján kell titrálni. Az ajánlott eszkalációs és fenntartó adagok a 2. táblázatban szerepelnek. Egyes betegek, főként azok, akik nem szednek CYP3A4-indukáló szereket, alacsonyabb dózisokra is jól reagálhatnak. Az orvosnak fel kell hívnia a gyermekek, valamint szülei/gondozói figyelmét a „Figyelmeztetés a betegek számára” cím alatt (a betegtájékoztatóban) a hóguta megelőzéséről olvasható kéréses figyelmeztetésre (lásd 4.4 pont: Gyermekek).

2. táblázat Gyermekek (6 éves és idősebb) – ajánlott dóziseszkaláció és fenntartó kezelés

Kezelési rend	Titrálási fázis		Szokásos fenntartó adag	
	1. hét	2-8. hét	20-55 kg testtömegű betegek*	55 kg-nál nagyobb testtömegű betegek
Kiegészítő kezelés – CYP3A4-indukáló szerekkel együtt (lásd 4.5 pont)	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Hetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
- CYP3A4-indukáló szerek nélkül	1+2. hét	≥ 3. hét	6-8 mg/kg/nap (naponta egyszer)	300-500 mg/nap (naponta egyszer)
	1 mg/kg/nap (naponta egyszer)	Kéthetente 1 mg/kg-os lépésekben növelve		

Megjegyzés: a. A terápiás dózis fenntartásának biztosítása érdekében a gyermek testtömegét ellenőrizni kell, és a testtömeg változása esetén a dózist módosítani kell az 55 kg-os testtömeg eléréséig. Az adagolási rend napi 6-8 mg/kg legfeljebb napi 500 mg-os adagig. **Monoterápia:** Nagyon gyakori: Anorexia. **Psychiátriai kórképek:** Nagyon gyakori: izgatottság, ingerlékenység, zavartság, depresszió. **Gyakori:** érzelmi labilitás, szorongás, álmatlanság, pszichotikus zavar. **Idérendszertelenségek és tünetek:** Nagyon gyakori: ataxia, szédülés, memóriaromlás, aluszékonyság. **Gyakori:** bradyphrenia, figyelemzavar, nyistagmus, paresztézia, beszédzavar, remegés. **Szembetegségek és szemészeti tünetek:** Nagyon gyakori: diplopia. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Nagyon gyakori: hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, dyspepsia, hányinger. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: kiütés, pruritus, alopecia. **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:** Gyakori: nephrolitiasis. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: fáradtság, influenza-szerű betegség, pyrexia, perifériás oedema. **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:** Nagyon gyakori: csökkenő bikarbonátszint. **Gyakori:** testtömegcsökkenés. **Rendelhetőség:** Kizárólag orvosi rendelvényre! **Magyarországi fogyasztói árak és támogatások (2015. 03. 01.):** Fogyasztói ár (közfinanszírozás alapjául szolgáló ár): Zonegran 25 mg 28 x 4572 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 16386 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 37597 Ft. **Támogatás EU90 5/a3 pont alapján elfogadható BNO: 6409:** Zonegran 25 mg 28 x 4115 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 14747 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 33837 Ft. **Térítési díj:** Zonegran 25 mg 28 x 457 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 1639 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 3760 Ft. **Közgyógyellátás terhére rendelhető.** Az árak időközönként változhatnak a www.OEP.hu honlapon közzétett információk alapján. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Zonegran 25 mg (28 kapszula): EU/1/04/307/005, Zonegran 50 mg (56 kapszula): EU/1/04/307/003, Zonegran 100 mg (98 kapszula): EU/1/04/307/007. **Alkalmazási előírás utolsó érvényes változat dátuma:** 2013. 10. 02. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN **Forgalmazza / További tájékoztatás:** VALEANT Pharma Magyarország Kft. HU-1025 Budapest, Csatárka út 82-84. Tel.: 345-5900. **Lezárási dátum:** 2015. március 5. **Engedélyszám:** ZON-HU1503-01.

Testtömeg	Heti intervallumokban az alábbi adagokkal kell csökkenteni a dózist:
20 – 28 kg	25-50 mg/nap*
29 – 41 kg	50-75 mg/nap*
42 – 55 kg	100 mg/nap*
>55 kg	100 mg/nap*

Megjegyzés: * Az összes dózis naponta egyszer alkalmazandó. **Időskorúak veseelégtelenségben szenvedő betegek májelégtelenségben szenvedő betegek:** olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását! Az alkalmazás módja: A Zonegran kemény kapszula száján át alkalmazandó. **Étkezések hatása:** A Zonegran étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a szulfonamidokkal szembeni túlérzékenységgel. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A gyakorisági kategóriák jelentése a következő: nagyon gyakori $\geq 1/10$, gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$, nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$, ritka $\geq 1/10000 - < 1/1000$, nagyon ritka $< 1/10000$, nem ismert a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg. **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:** gyakori: véraláfutás. **Immunrendszeri betegségek és tünetek:** Gyakori: túlérzékenység. **Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek:** Gyakori: kalciumhiány, zavarosság, depresszió. **Gyakori:** érzelmi labilitás, szorongás, álmatlanság, pszichotikus zavar. **Idérendszertelenségek és tünetek:** Nagyon gyakori: ataxia, szédülés, memóriaromlás, aluszékonyság. **Gyakori:** bradyphrenia, figyelemzavar, nyistagmus, paresztézia, beszédzavar, remegés. **Szembetegségek és szemészeti tünetek:** Nagyon gyakori: diplopia. **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:** Nagyon gyakori: hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, dyspepsia, hányinger. **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:** Gyakori: kiütés, pruritus, alopecia. **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:** Gyakori: nephrolitiasis. **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:** Gyakori: fáradtság, influenza-szerű betegség, pyrexia, perifériás oedema. **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:** Nagyon gyakori: csökkenő bikarbonátszint. **Gyakori:** testtömegcsökkenés. **Rendelhetőség:** Kizárólag orvosi rendelvényre! **Magyarországi fogyasztói árak és támogatások (2015. 03. 01.):** Fogyasztói ár (közfinanszírozás alapjául szolgáló ár): Zonegran 25 mg 28 x 4572 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 16386 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 37597 Ft. **Támogatás EU90 5/a3 pont alapján elfogadható BNO: 6409:** Zonegran 25 mg 28 x 4115 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 14747 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 33837 Ft. **Térítési díj:** Zonegran 25 mg 28 x 457 Ft, Zonegran 50 mg 56 x 1639 Ft, Zonegran 100 mg 98 x 3760 Ft. **Közgyógyellátás terhére rendelhető.** Az árak időközönként változhatnak a www.OEP.hu honlapon közzétett információk alapján. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Zonegran 25 mg (28 kapszula): EU/1/04/307/005, Zonegran 50 mg (56 kapszula): EU/1/04/307/003, Zonegran 100 mg (98 kapszula): EU/1/04/307/007. **Alkalmazási előírás utolsó érvényes változat dátuma:** 2013. 10. 02. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN **Forgalmazza / További tájékoztatás:** VALEANT Pharma Magyarország Kft. HU-1025 Budapest, Csatárka út 82-84. Tel.: 345-5900. **Lezárási dátum:** 2015. március 5. **Engedélyszám:** ZON-HU1503-01.

ZONISAMID: AZ ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ ANTIEPILEPTIKUMOK KÖZÖTT FOKÁLIS EPILEPSZIÁBAN

JANSZKY József, HORVÁTH Réka, KOMOLY Sámuel
Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0149> | www.elitmed.hu

ZONISAMIDE: ONE OF THE FIRST-LINE ANTIEPILEPTIC DRUGS IN FOCAL EPILEPSY

Janszky J, MD; Horváth R, MD; Komoly S, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(5-6):149-153.

Kapcsolódó



cikk online

Az epilepsziás rohamok megjelenése nélkül, megelőzősképpen nem indokolt krónikus antiepileptikum-kezelés beállítása. Más a helyzet, ha a betegnek már lezajlott élete első spontán epilepsziás rohamja. Ilyenkor az epileptogén potenciálokot mutató EEG, fokális neurológiai jelek és a képalkotó vizsgálatokkal is kimutatható epileptogén laesio jelentősen megnöveli a második roham kockázatát. Kockázati tényezők nélkül egyetlen spontán epilepsziás roham után a második roham valószínűsége 30% körül van, míg a rizikófaktorok jelenléte esetén (például poststroke-, posztraumás, postencephalitis betegek első rohamja után) ez elérheti akár a 70%-ot is. Éppen ezért a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE) kimondta, hogy az epilepszia-betegség akkor is megállapítható, ha az első epilepsziás roham után a roham ismétlődésének tartósan nagy a veszélye. Ez a definíció megengedi, hogy egyetlen spontán (tehát nem provokált) roham után is (de nem roham nélkül!), indokolt esetben tartós antiepileptikus védelmet kezdjünk el.

„A” evidenciaszinttel négy antiepileptikum tartható elsőnek választandónak: carbamazepin, phenytoin, levetiracetam és a zonisamid. Tanulmányunkban elsősorban a zonisamidra fókuszálunk. Mivel a zonisamidot elég napi egy alkalommal bevenni, ezért ideális gyógyszer lehet a compliance megtartásában, illetve olyan betegeknél, akinél jelentős a hiányos együttműködés veszélye (például tinédzserek, fiatal felnőttek). A viszonylag alacsony interakció-készség miatt a zonisamid biztonságos és hatékony az időskori epilepszia kezelésében. Testsúlycsökkentő hatása miatt ideális választás obesitással szövődött epilepsziában.

Kulcsszavak: epilepszia, zonisamid

Chronic administration of antiepileptic drugs without history of unprovoked epileptic seizures are not recommended for epilepsy prophylaxis. Conversely, if the patient suffered the first unprovoked seizure, then the presence of epileptiform discharges on the EEG, focal neurological signs, and the presence of epileptogenic lesion on the MRI are risk factors for a second seizure (such as for the development of epilepsy). Without these risk factors, the chance of a second seizure is about 25-30%, while the presence of these risk factors (for example signs of previous stroke, neurotrauma, or encephalitis on the MRI) can predict >70% seizure recurrence. Thus the International League Against Epilepsy (ILAE) re-defined the term 'epilepsy' which can be diagnosed even after the first seizure, if the risk of seizure recurrence is high. According to this definition, we can start antiepileptic drug therapy after a single unprovoked seizure.

There are four antiepileptic drugs which has the highest evidence (level „A”) as first-line initial monotherapy for treating newly diagnosed epilepsy. These are: carbamazepine, phenytoin, levetiracetam, and zonisamide (ZNS). The present review focuses on the ZNS. Because ZNS can be administered once a day, it is an optimal drug for maintaining patient's compliance and for those patients who have a high risk for developing a non-compliance (for example teenagers and young adults). Due to the low interaction potential, ZNS treatment is safe and effective in treating epilepsy of elderly people. ZNS is an ideal drug in epilepsy accompanied by obesity, because ZNS has a weight loss effect, especially in obese patients.

Keywords: epilepsy, zonisamide

Levelező szerző (correspondent): Dr. JANSZKY József, Pécsi Tudományegyetem KK, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: jozsef.janszky@gmail.com

Érkezett: 2015. április 17. Elfogadva: 2015. április 28.

Az epilepszia diagnózisa és kezelésének indítása évekre, évtizedekre szóló döntést jelent, a beteg számára életének egyik legfontosabb, életminőségét befolyásoló eseménye. Éppen ezért kiemelkedő fontosságú a beteg és/vagy hozzátartozó részletes felvilágosítása, a döntésbe történő bevonása és egyetértése¹. Ennek vonatkoznia kell az egyénre szabott gyógyszerválasztásra is. Ezzel többnyire elkerülhető az egyik leggyakoribb terápiás hibaforrás, a megfelelő együttműködés hiánya, a non-compliance, mely a sikertelen gyógyszeres kezelések 25%-ában játszhat szerepet^{1, 2}.

Az epilepsziás rohamok megjelenése nélkül, megelőzőképpen nem indokolt krónikus antiepileptikum-kezelés beállítása³. Az antiepileptikumok a rohamokat gátolják és nem magát az epilepsziát előzik meg, és nem is gyógyítják azt. Ugyanakkor 1. a rohamok spontán ismétlődése, vagy 2. az ismétlődés nagy kockázata, illetve 3. az ismétlődés miatt az egyénre nézve súlyos következmények kockázata esetén (például veszélyes munkakör) általában javasolt az antiepileptikum-kezelés elkezdése. Ugyanígy, nagy rohamkockázattal járó akut neurológiai betegségekben – például súlyos koponyatraumát követően – indokolt lehet rövid távú antiepileptikum-profilaxis. Ez a kezelés azonban nem gátolja meg a késői rohamok – tehát az epilepszia – kialakulását, holott tudjuk, hogy a súlyos koponyatrauma akár 15–30-szorosára is növelheti az epilepszia kialakulásának esélyét^{1, 4, 5}. Így még súlyos koponyatrauma esetén is a 7. napot követően le kell állítani a profilaktikus antiepileptikum-kezelést.

Más a helyzet, ha a betegnek már lezajlott élete első *spontán* epilepsziás rohama. Régebben az epilepszia diagnózisát csak akkor lehetett kimondani, ha legalább két spontán epilepsziás roham zajlott. Ennek megfelelően – akár az antiepileptikumok felírásának on-label indikációját is figyelembe véve – sokan automatikusan csak a második roham után állították be a beteget. Ma már azonban tudjuk, hogy az első spontán epilepsziás roham után melyek azok a kockázati tényezők, melyek előrevetítik, hogy a beteg nagy valószínűséggel el fogja szenvedni élete második rohamát. Ilyen az epileptogén potenciálokat mutató EEG, fokális neurológiai jelek és a képalkotó vizsgálatokkal is kimutatható epileptogén laesio (azaz az egyértelmű etiológia igazolása)⁶. *Kockázati tényezők nélkül* egyetlen spontán epilepsziás roham után a második roham valószínűsége 25-30% körül van, míg a *faktorok jelenléte esetén* (például poststroke-, poszttraumás, postencephalitiszes betegek első rohama után) ez elérheti akár a 70%-ot is^{6, 7}.

Hat véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat eredménye igazolta, hogy az első roham után

beállított antiepileptikum csökkenti a második roham kialakulásának esélyét: az átlagos kockázatszűkenés 34%. A második roham esélye a gyógyszer nem szedő csoportban 26–71%, a gyógyszer szedő csoportban ez 5–22%⁶.

Éppen ezért a Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga (ILAE), felismerve ezt az ellentmondást, kimondta, hogy az epilepsziabetegség akkor is megállapítható, ha az első epilepsziás roham után a roham ismétlődésének tartósan nagy a kockázata (legalább 60%-os a valószínűsége, azaz körülbelül annyi, mint a két roham után a további rohamok ismétlődési kockázata). Ez a definíció megengedi, hogy egyetlen spontán (tehát nem provokált) roham után is (de nem roham nélkül!), indokolt esetben tartós antiepileptikus védelmet kezdjünk el⁸.

A beállítás/nem beállítás döntésénél figyelembe kell venni a beteg *egyéni* helyzetét, munkakörét (például veszélyes munkakör, nyilvános szereplés), az autózvezetés kérdését, továbbá a beteg és környezete hozzáállását, félelmét, esetleg közömbösségét a rohamokat illetően. A munkahely elvesztésének veszélye egyik fontos érv az első roham utáni beállítás mellett. Fontos az is, hogy a visszatérő rohamok kockázatának ismeretében, az egyéni elvárásokat figyelembe véve, teljes felvilágosítás után *a beteg maga döntsön a kezelés megkezdéséről*. Ez nemcsak etikus, hanem partneri viszonyt alakít ki az orvos és beteg között, jelentősen növelve a compliance-t.

Melyik az első választandó antiepileptikum?

A 90-es évektől ugrásszerűen megnőtt a törzskönyvezett antiepileptikumok száma: 2015-re hazánkban több mint 25-féle antiepileptikum érhető el. Az antiepileptikumok jó része monoterápiában is adható, tehát elméletileg első gyógyszerként is választható. Így megnőtt az igénye, hogy tisztán lássunk: mely antiepileptikum választható elsőként, az epilepsziabetegség kezdetekor, első beállításaként, melyik csak speciális esetekben, és melyik az, amely egyáltalán nem javasolható első vonalbeli szerként⁹.

Az új és régebbi antiepileptikumok között végzett összehasonlító vizsgálatok az új antiepileptikumok noninferioritását tudta csak igazolni, azaz az antiepileptikumok hatéktivitása között nem találtak szignifikáns különbséget a metaanalízisekben. 2007-ben jelent meg a legnagyobb, véletlen besorolásos, összehasonlító, elsőként adott antiepileptikum-monoterápia vizsgálatáról (SANAD) szóló közlemény, melyben 1721 fokális epilepszia első

1. táblázat. Az ILAE következtetése az evidenciaszintek alapján az antiepileptikumok hatékonyságával/hatásosságával kapcsolatban, újonnan diagnosztizált fokális epilepszia első, monoterápiára történő beállítása során

Bizonyítottan hatásos/hatékony („A” szintű evidencia): carbamazepin, levetiracetam, phenytoin, zonisamid
Valószínűleg hatásos/hatékony („B” szintű evidencia): valproát
Lehetségesen hatásos/hatékony („C” szintű evidencia): lamotrigin, gabapentin, oxcarbazepin, fenobarbitál, topiramát, vigabatrin
Esetlegesen hatásos/hatékony („D” szintű evidencia): primidon, clonazepam

beállításának eredményeit elemezték¹⁰. A vizsgált szerek (carbamazepin, gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramát) közül egyértelmű volt, hogy a carbamazepin volt a leghatékonyabb, de a lamotrigint tovább szedték a betegek, elsősorban a jobb tolerálhatóság miatt. Az újabb szerek (levetiracetam, zonisamid) még nem szerepeltek a SANAD vizsgálatban, ezek összehasonlítására csak később került sor. Így a Magyar Epilepszia Liga 2010-es – jelenleg is érvényes – irányelvei az epilepszia kezelésére vonatkozólag a SANAD vizsgálaton alapulnak, azaz a lamotrigint és a carbamazepint javasolják első választandó antiepileptikumnak¹¹.

A SANAD vizsgálatnak mindazonáltal volt néhány olyan gyenge pontja, mely miatt eredményeit többen nem fogadták el mint legmagasabb evidenciaszintet az elsőnek választandó gyógyszerek tekintetében. Ilyen például az a probléma, hogy 1. nem retard carbamazepint is kaptak a betegek, holott a gyakorlatban lényegesen elterjedtebb és – mind mellékhatás, mind hatás szempontjából – hatékonyabb a retard készítmény használata. 2. Az oxcarbazepin a már futó vizsgálat közben került be a vizsgálandó gyógyszerek közé. 3. A vizsgálat nem volt kettős vak: mind a kezelőorvos, mind a beteg tudta, hogy milyen gyógyszert kap¹⁰.

2006-ban az ILAE definiálta azokat a feltételeket, melyek alapján egy antiepileptikumról eldönthető, hogy valóban elsőnek választható újonnan diagnosztizált epilepsziában¹². A hatásosság/bizonyítékok ILAE-vizsgálatának célja az volt, hogy választ adjon: Újonnan diagnosztizált vagy kezeletlen epilepsziában mely antiepileptikum esetében állnak rendelkezésre meggyőző bizonyítékok, hogy ezek a gyógyszerek monoterápiaként alkalmazva hosszú távon is hatékonyak és hatásosak.

Az ILAE definíciója szerint egy első választandó gyógyszernek fontos feltétele, hogy véletlen besorolásos, kettős vak, placebo- vagy aktív kontroll vizsgálat igazolja a hatékonyságát, és a hatás tartós legyen (a vizsgálat legalább 48 hétig tartson). Az ILAE ajánlása szerint a hatékonyság elsődleges mutatója a legalább 24 héten keresztül tartó rohammentesség, mindez azért, hogy megbizonyosod-

junk, a vizsgált antiepileptikum valóban legalább olyan hatékony, amit az adott szindrómában elvárunk, illetve legalább olyan hatékony, mint az adott szindrómában használatos bázis-antiepileptikum. Ezeket a kritériumokat felnőttkori parciális epilepsziában 2006-ban csak a carbamazepin és a phenytoin teljesítette. 2006 és 2013 között két véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat eredményét publikálták, melyek további két antiepileptikumról bizonyították be, hogy hatékonysága nem gyengébb a carbamazepinénél. Így a 2013-as ILAE-ajánlás alapján fokális, felnőttkori epilepsziában „A” evidenciaszinttel négy antiepileptikum tartható elsőnek választandónak (1. táblázat)¹²:

- carbamazepin,
- phenytoin,
- levetiracetam,
- zonisamid.

Most elsősorban a zonisamidra fókuszálunk mint a fokális epilepszia első választandó gyógyszerére.

Zonisamid

Itt utalunk a zonisamidról (ZNS) korábban írt részletes összefoglalónkra¹³, de kiemeljük, hogy a ZNS jelenleg a *fokális felnőttkori epilepszia adjuváns és monoterápiás, illetve hatévesnél idősebb gyermekek adjuváns kezelésére* van törzskönyveztve. Hatásmechanizmusa eltér a többi antiepileptikumtól, több támadásponton befolyásolja a rohamok kialakulását és terjedését. Elsősorban a feszültségfüggő Na⁺- és a T-típusú Ca²⁺-csatornákra hat. Jelenlegi törzskönyvi indikációján túl a ZNS valószínűleg széles spektrumú szer, hatékony generalizált epilepsziában és olyan más, gyógyszerekkel alig befolyásolható kórképekben, mint a West-, Lennox–Gastaut- vagy Dravet-szindrómák¹³.

A zonisamid farmakokinetikai profilja klinikai szempontból kedvező: felszívódása gyors (körülbelül három óra), farmokokinetikája lineáris. Mindössze 40%-ban kötődik plazmafehérjékhez, azaz a plazmafehérjéken keresztül történő farmakokineti-

kai interakciók gyakorlatilag nem játszanak szerepet alkalmazása során. Óriási különbség a többi új antiepileptikummal szemben, hogy felezési ideje igen hosszú, 2-3 nap. A szérumkoncentráció napi egyszeri bevétel esetén is csak minimálisan ingadozik¹³.

A 2012-ben publikált, 583 betegen végzett, kettős vak, véletlen besorolásos, aktív kontrollos vizsgálat eredménye igazolta, hogy hatékonysága monoterápiában nem marad el a carbamazepinétől. A vizsgálat során a mellékhatások gyakorisága és súlyossága, az életminőség, a kognitív és affektív funkciók azonosak voltak a zonisamidot és carbamazepint szedő csoportban¹⁴. Elsőnek beállított gyógyszerként, monoterápiában alkalmazva a betegek 80%-a vált rohammentessé. Monoterápiában – fokozatos felépítést követően – a 300 mg napi egyszeri adagolás tűnik ideálisnak¹⁴. A zonisamid-carbamazepin összehasonlító kettős vak vizsgálatot több mint 24 hónapig folytatták, ami a leghosszabb véletlen besorolásos, kettős vak, kontrollcsoportos gyógyszervizsgálat epilepsziában (a korábban említett SANAD vizsgálatban szintén kétéves rohammentes időszakot értékelték, de nem kettős vak körülmények között). Ez a hosszú távú vizsgálat is megerősítette, hogy a zonisamid nem kevésbé hatékony, mint a carbamazepin¹⁵.

Mikor válasszuk a zonisamidot elsőként?

Mivel négy „A” szintű evidenciával rendelkező, elsőnek választható antiepileptikumunk van, ezért be kell határolni, hogy melyiket milyen helyzetekben tanácsos elsőként választani. Erre jelenleg nem rendelkezünk közvetlen bizonyítékokkal. A phenytoint Európában a hosszú távú mellékhatások, nagy interakció-készség és instabil farmakokinetika miatt – dacára az „A” szintű evidenciának – nem tartjuk első választandó gyógyszernek. Így marad a kérdés: *carbamazepint, levetiracetamot vagy zonisamidot* válasszuk első beállításként? Esetleg a SANAD vizsgálatban leginkább optimális gyógyszernek bizonyult *lamotrigint*? Hiszen annak ellenére, hogy nem történt olyan vizsgálat, mely igazolhatta volna lamotrigin esetében az „A” evidenciaszintet, a SANAD az eddigi legnagyobb nyílt vizsgálat volt, mely a leginkább „modellezte” a mindennapi gyakorlatot. Összefoglalónkban elsősorban azokkal a helyzetekkel foglalkozunk, amikor a zonisamid tűnik a legalkalmasabb választásnak.

Compliance-problémák az epilepsziás betegek 40%-ában jelen lehetnek, és a kezelés időtartama – márpedig az antiepileptikus kezelés általában

évekre szól – növeli a noncompliance-t². Jól ismert, hogy a compliance függ a napi gyógyszerbevételek számától. Általánosságban elmondhatjuk, hogy napi egyszeri gyógyszerbevétel esetén 20%, kétszeri esetében 25-30%, háromszorinál 35%, négyszeri gyógyszerbevétel esetén pedig 50% a noncompliance kialakulása¹⁶. Mivel a ZNS-t elég napi egy alkalommal alkalmazni, ezért ideális gyógyszer lehet a compliance megtartásában, illetve olyan betegeknél, akinél nagy a noncompliance veszélye (például tinédzserek, fiatal felnőttek).

Időskori epilepsziában fontos tudni, hogy a phenytoin igen nagy, a carbamazepin nagy interakció-készséget mutat más szedett gyógyszerekkel⁹. A viszonylag csekély interakció-készséggel rendelkező zonisamidot biztonságosnak és hatékonyan találták időskori epilepszia kezelésében¹⁷.

Obesitas gyakoribb epilepsziában, mint a normálpopulációban. Ez elsősorban a betegeknek arra a csoportjára igaz, akik politerápiát kapnak¹⁸, illetve valproátot vagy gabapentint szednek¹⁹. A zonisamid főleg az obes epilepsziás betegeknél csökkenti a testsúlyt, átlagosan 5%-kal^{14, 20}. A zonisamid csökkenti más gyógyszerek, mint például az olanzapin testsúlynövelő hatását²¹. A legújabb placebo-kontrollos vizsgálatokban az egyik leghatékonyabb testsúlycsökkentő szernek találták, nem epilepsziás betegeknél is²².

Az alvásfüggő légzéscsavarok epilepsziában gyakoribbak, mint a normálpopulációban. Részben ez lehet az oka, hogy az epilepszia férfiak esetében általában súlyosabb mind klinikai megjelenését, mind szövődményeit tekintve (például hirtelen halál)²³. Különösen az obstruktív alvási apnoe szindróma előfordulása igen nagy²⁴. A zonisamid mind testsúlycsökkentő hatása, mind carbonanhidráz-gátló hatása révén jelentősen csökkenti az alvási apnoe szindróma súlyosságát – bár a folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) hatását messze nem éri el. Mindazonáltal kiegészíti a CPAP hatását²⁵, így ideális választásnak tűnik alvási apnoéval szövődött epilepsziában.

A kezdő zonisamid-monoterápia hazai lehetőségei

Amit a ZNS-ről eddig írtunk, azok a nemzetközi irodalomra és tapasztalatokra hagyatkoznak. Mivel ez idáig nem állt módunkban elsőnek választani a ZNS-t, ezért első választandó monoterápiaként nincs is megfelelő hazai tapasztalat (bár a gyógyszer add-on terápia részeként már évek óta adjuk). A 2010-es hazai szakmai irányelvek publikálásakor a ZNS még nem volt törzskönyveze mint lehetsé-

ges monoterápia, és a társadalombiztosító csak abban az esetben ad kiemelt támogatást a gyógyszerre, ha a beteg két másik antiepileptikumra rezisztens. A ZNS első választandó szerként történő elfogadására mind hazai szakmai, mind finanszírozási szempontból még várunk kell, ha a kezdő monoterápiában történő alkalmazás általánosságban is elterjed.

„A közlemény megjelenését a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. A közlemény tartalma a szerző eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Valeant Pharma Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlített készítmények használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.”

IRODALOM

- Rásonyi G. Az első antiepileptikum beállítás stratégiája. In: Halász P (szerk.). Korszzerű stratégiák az epilepsziák gyógyszeres kezelésében. Budapest: UCB Kiskönyvtár, UCB; 2009. pp. 7-21.
- Carpentier N, Jonas J, Frismand S, et al. Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:e20-3. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03695.x>.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24. <http://dx.doi.org/doi:10.1046/j.1528-1157.2001.28900.x>.
- Szaflarski JP, Nazza Y, Dreer LE. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1469-77. <http://dx.doi.org/doi:10.2147/NDT.S50421>.
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJM199801013380104>.
- Wiebe S, Téllez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1.):50-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01451.x>.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/epi.12550>.
- Gyimesi C, Bóné B, Tóth M, Horváth R, Komoly S, Janszky J. Antiepileptikumok alkalmazása az epilepszia kezelésében és hatásosságuk követése. *Ideggyogy Sz* 2013;66:76-88.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(07\)06460-7](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(07)06460-7).
- Magyar Epilepszia Liga. Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról (1. módosítás). Hivatalos Értesítő – a Magyar Közlöny Melléklete 30. szám, 2010. április 29. p. 6384-430. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/neurologia>
- Glauser T, Ben Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-63. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/epi.12074>.
- Janszky J. A zonisamide szerepe az epilepszia, a Parkinson-kór és egyéb neurológiai betegségek kezelésében. *Ideggyogy Sz* 2009;62:383-9.
- Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-88. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(12\)70105-9](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(12)70105-9).
- Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomised, double-blind study. *Epilepsia* 2014;55:1534-43. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/epi.12749>.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97. <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMra050100>.
- Trinka E, Giorgi L, Patten A, Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001;128:422-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/ane.12162>.
- Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:391-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.yebeh.2013.05.012>.
- Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1210/jc.2014-3421>.
- Lagae L, Meshram C, Giorgi L, Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131:341-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/ane.12373>.
- McElroy SL, Winstanley E, Mori N, et al. A randomized, placebo-controlled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:165-72. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/JCP.0b013e3182488758>.
- Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR 2nd, Yonish GM, Allison DB, Bray GA. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1557-64. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/2013.jamainternmed.99>.
- Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:773-5. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp.2003.020941>.
- Faludi B, Bóné B, Komoly S, Janszky J. Az alvászűgű légzészavarok és epilepszia: kapcsolódási pontok és terápiás megfontolások. *Ideggyogy Sz* 2015, megjelenés alatt.
- Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;44:140-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1183/09031936.00158413>.



Az SM aktivitás átalakítható



AKTÍV SCLEROSIS MULTIPLEX vagy AKTÍV ÉLET?

- Hatásos **terápia-naív** és a **korábbi terápiára nem kielégítően reagáló** betegekben **aktív** relapszáló-remittáló sclerosis multiplex esetén.^{1, 2, 3, 4}
- Két rövid kezelési ciklust jelentő intravénás **terápia!**
- Konzisztens biztonságossági profil három klinikai vizsgálat alapján.^{1,2,3,4}

genzyme
A SANOFI COMPANY

SANOFI-FERVENTIS ZRT.
1045 Budapest Tó u. 1-5.
Tel: (+36 1) 505 0050 Fax: (+36 1) 505 1470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055

REFERENCIA: **1.** LEMTRADA (alemtuzumab) Alkalmazási előírás http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf; **2.** AJ Coles et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5 year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology* 2012;78(14):1069-78.; **3.** Cohen JA et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2012;380(9856):1819-28.; **4.** Coles AJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012;380(9856):1829-39.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól az alkalmazási előírás 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

LEMTRADA 12 mg koncentrációjú oldatos infúzióhoz. Farmakoterapiás csoport és ATC-kód: még nincs meghatározva. **TERÁPIÁS JAVALLATOK:** A LEMTRADA relapszáló-remittáló aktív sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek számára javallott, az aktív betegségét klinikai és képaloptikus jellemzők alapján határozzák meg. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS:** A LEMTRADA-kezelést az SM-betegek kezelésében jártas neurológusnak kell kezdeményeznie és felügyelnie. A LEMTRADA ajánlott adagja 12 mg/nap, intravénás infúzióban beadva, 2 kezelési cikluson keresztül. **Kezdeti kezelési ciklus:** 12 mg/nap 5 egymást követő napon. **Második kezelési ciklus (12 hónapra) a kezdeti kezelési ciklus után:** 12 mg/nap 2 egymást követő napon. **Előzetes kezelés:** Javassít minden kezelési ciklus első 3 napján a betegek kórtörténetéről 1000 mg metilprednizolon kapszula közvetlenül a LEMTRADA beadása előtt. Továbbá fontolóra kell venni a LEMTRADA beadása előtt előzetes antihisztamin-, és/vagy antipiretikumkezelést is. Minden beteg esetében herpesz fertőzés elleni orális profilaxisát kell alkalmazni, minden kezelési ciklus első napján megkezdve a LEMTRADA kezelés után még legalább 1 hónapig. Klinikai vizsgálatok során a betegek naponta kétszer 200 mg aciklovirt, ill. ezzel egyenértékű profilaxis kaptak. **Idősek:** A klinikai vizsgálatokban nem vett részt egyetlen 55 év feletti beteg sem. A LEMTRADA-t nem vizsgálták vesey- vagy májkárosodásban szenvedő betegekénél. **Gyermekek:** A LEMTRADA biztonságosságát és hatékonyságát SM-ben szenvedő 0-18 éves gyermekek esetében még nem vizsgálták. **KEZELÉSI PROGRAMJA:** A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy LEMTRADA-t fatimi szándékozó összes orvos kórtörténetét orvosi kármentesítő oktatással, amely a következőket tartalmazza: **Egységnyi gyógyszernek szülő útművelő, Ellenőrző orvosi és gyógyszer felírásához Alkalmazási előírás** valamint az orvosnak a betegek számára át kell adnia. **Betegeknek szóló útmutató, Betegejékeztető, Figyelmeztető betegkártyát.** A betegek tájékoztatni kell a lehetséges kockázatokról a betegek számára át kell adnia. **KLINIKAI JELLEMZŐK Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Humán immunhiányvírus (HIV) fertőzés. **Figyelmeztetések:** A kezelés növelheti az autoimmun-mediált betegségek kockázatát, beleértve a thrombocytopeniás purpura (TTP), pajzsmirgyszegénységet, illetve ritkán nephropathiát (a glomeruláris bazilimembrán elleni antitestek betegsége), és más autoimmun elváltozásokat. A kezelés előjött kezdve az utolsó infúzió beadásától számított 48 hónapig havonkénti és nyegyedévente történő biztonságos kontrollvizsgálatok szükségesek az alkalmazási előírásban leírtaknak megfelelően. Ezen időszakok letele után további vizsgálatokat a jelentkező panaszok és tünetek esetén kell végezni. **ITD:** Differenciált vérképpel kiegészített teljes vérképvizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta. **Nephropathiák:** Meg kell határozni a szérum kreatininszintet a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve havonta. **Pajzsmirgyszegénység, pajzsmirgyléti rendellenességek:** Meg kell vizsgálni a pajzsmirgyszegénységet a kezelés megkezdése előtt, majd onnantól kezdve 3 havonta. **Cyclophosphid:** Az esetleges autoimmun cytopeniák pl.: neutropenia, haemolyticus anaemia és pancytopenia monitorizálásához teljes vérképvizsgálatok eredményét fel kell használni, és infúzióra kapcsolatosan reakciók, a kezelt betegek többsége enyhe vagy közepes reakció észlelt a LEMTRADA 12 mg infúzió beadása közben, ill. azt követően 24 órán belül. A beteg cardialis anamnéziséét ismerni kell, mert az infúzióval kapcsolatos reakciók között cardialis tünetek is előfordulhatnak (pl.

tachycardia). Biztosítani kell az esetleges anaphaxia, illetve súlyos reakciók kezeléséhez szükséges feltételeket. **Súlyos infekciók:** aktív fertőzést mutató betegnél fontolóra kell venni a LEMTRADA-kezelés elhalasztását, amíg sikerül teljesen kontrollálni a fertőzést. A kezelés megkezdése előtt fontolóra kell venni a HBV és/vagy HCV fertőzés tekintetében nagy kockázatu betegek szűrését. Nöbbegek esetében javassít évente HPV-szűrést végezni. A kezelés megkezdése előtt minden betegnek meg kell vizsgálni, hogy nem áll-e fenn aktív vagy inaktív (latens) tuberculosis fertőzés. **Mellékhatások:** Mint bármely más immunmoduláló terápia esetében, a LEMTRADA kezelést is csak körültekintéssel szabad megkezdni olyan betegnél, akinek immunhiány áll fenn, illetve van foyamában. **Várandósság:** Javassít, hogy a beteg a LEMTRADA-kezelés előtt legalább 6 héttel hányatartalni megfogja a helyi irányelvek szerint szükséges immunizációt. Első vírusot tartalmazó vakcinát történő immunizációt nem szabad alkalmazni, ha a beteg nemrégiben részesült LEMTRADA kezelési ciklusban. **Vaccella zoster vírus (VZV) antitest-negatív betegek** esetében fontolóra kell venni a VZV-vakcinációt legalább 6 héttel a LEMTRADA kezelés megkezdése előtt. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A LEMTRADA immunomoduláló terápiaikkal való egyidejű alkalmazása növelheti az immunosuppressio kockázatát. Kontrollálni klinikai vizsgálatban béta-interferonnal és glatiramer-acetáttal kezelt betegekénél a kezelést 28 nappal a LEMTRADA-kezelés megkezdése előtt abba kellett hagyni. **Termékenység, terhesség, szoptatás:** Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a LEMTRADA-kezelési ciklus alatt és utána még legalább 6 hónapig. **Terhesség:** a LEMTRADA terhesség alatt csak akkor adható, ha az alkalmazás várható előnyei nagyobbak a magzati fertőzéstől való kockázatoknál. A pajzsmirgyszegénység különleges kockázatot jelentenek a terhés nőknél. Ha a terhesség alatt nem kezelik a hypothyreosist, megnő az abortusz és a magzati károsodások kockázata. **Szoptatás:** szoptatást fel kell függeszteni minden egyes LEMTRADA kezelési ciklus alatt és az adott ciklus utolsó infúziója után még 4 hónapig. **Mellékhatások:** Nagyon gyakori (≥1/10): felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, lymphopenia, leukopenia, fejfájás, kipirulás, nausea, articularis, kiütés, pruritus, pyrexia, kimerültség. Gyakori (≥1/100 – <1/10): alsó légúti fertőzés, herpesz zoster, gastroenteritis, orális herpes, orális candidiasis, vulvovaginalis candidiasis, influenza, tüdőfertőzés, tüdőgyulladás, ciklophosphid-kezelés szindrómája, Baxedow-kór, hyperthyreosis, alacsony vérnyomás, hyperhidrosis, hypothyreosis, struma, anti-thyreoides antitest pozitívitás, insomnia, szorongás, SM relapszása, szédülés, hypoacésia, paraneoplasia, tremor, dyspepsia, homályos látás, vertigo, tachycardia, bradycardia, palpitatio, hypotensio, hypertensio, dyspnoe, köhögés, epistaxis, oropharyngális fájdalom, hasi fájdalom, hányás, diarrhoea, dyspepsia, stomatitis, generalizált kiütés, erythema, ecchymosis, alopecia, hyperhidrosis, acné, myalgia, izomgyengeség, arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom, izomgörcs, nyaki fájdalom, proteinuria, haematuria, menorrhagia, rendszertelen menstruatio, mellkasi panasz, hidegrázás, fájdalom, perifériás oedema, asthenia, influenza-szerű betegség, rossz közérzet, fájdalom az infúzió helyén, csontfájdalom. **További mellékhatásokra vonatkozóan kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!** **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:** EU/1/13/569/01. **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA:** EMEA/H/C/3718. [2013]5927 of 12/09/2013 **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**



ALEMTUZUMAB: EGY ÚJ TERÁPIA ELŐNYEI ÉS KIHÍVÁSAI SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

ILLÉS Zsolt^{1, 2, 3}, Tobias SEJBAEK², CSÉPÁNY Tünde⁴

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Department of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Dánia

³Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Dánia

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék, Debrecen



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0155>

www.elitmed.hu

ALEMTUZUMAB: BENEFITS AND CHALLENGES OF NEW THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS

Illés Zs, MD, PhD, DSc; Sejbaek T, MD;

Csepány T, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(5–6):155–164.

Kapcsolódó



cikk online

A sclerosis multiplex patogenezisének ismerete folyamatosan bővül, mely évről évre új terápiás lehetőségeket teremt. A kezelés hatékonyságának fokozása mellett a kényelmesebb adagolás is cél a krónikus, éveken át tartó kezelésben. Európában is törzskönyvezték a CD52 molekula ellen generált humanizált monoklonális antitest, az alemtuzumab alkalmazását, mely komplement- és ellenanyagfüggő sejtmédiált citotoxicitással és apoptózisindukcióval a CD52-t magasan expresszáló sejtek, elsősorban a B- és T-sejtek tartós csökkenését eredményezi. Az alemtuzumab a kezelés új, bizonyos értelemben indukciós szemléletét jelentheti sclerosis multiplexben, mivel az immunválaszt, így a gyulladásos aktivitást is markánsan mérsékli a betegség korai fázisában, és az immunrendszer újjászervezését eredményezi. Aktív kontrollkarral zajló fázis II. és III. vizsgálatokban igazolták, hogy a nagy dózisu subcutan interferon- β 1a-hoz képest az alemtuzumab csökkenti a tartós neurológiai deficit és a progresszió kockázatát aktív, relapszussal-remisszióval jellemezhető betegségben szenvedő SM-betegekben, akik immunmoduláns kezelésben még nem részesültek, vagy első vonalbeli terápiára nem reagáltak. A kezeléssel járó előnyök mellett összefoglaljuk a biztonságos követés szempontjait is, és egy eset kapcsán szemléltetjük a gyakorlati tapasztalatokat.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, relapszus, EDSS, alemtuzumab, interferon- β 1a, ITP, szekunder autoimmunitás

The widening spectrum of MS treatment is partially due to increasing knowledge about the pathogenesis of MS. The humanized monoclonal antibody against CD52, alemtuzumab has been approved in Europe for the treatment of MS, which results in long-term depletion of B and T cells due to complement- and antibody-mediated cytotoxicity. Based on phase 2 and 3 clinical trials, alemtuzumab decreases the risk of sustained neurological deficit and progression compared to high-dose subcutaneous interferon- β 1a in patients with active relapsing-remitting MS, either treatment-naïve or with breakthrough disease. We review advantages and benefits of the treatment, discuss safety concerns, and present a case to describe practical issues.

Keywords: multiple sclerosis, relapse, EDSS, alemtuzumab, interferon- β 1a, ITP, secunder autoimmunity

Levelező szerző (correspondent): Dr. CSÉPÁNY Tünde, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Telefon: (06-52) 411-600/54202, fax: (06-52) 453-590, e-mail: csepány@med.unideb.hu

Érkezett: 2015. január 29. Elfogadva: 2015. május 19.

Atöbb mint 20 évvel ezelőtt megjelent első, részlegesen hatékony immunmoduláns készítmény után fokozatosan bővült a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM-) betegek kezelése, megelőzve a hatékonyság fokozását és a biztonságos adagolást. Európában, Kanadában, Ausztráliában, az Amerikai Egyesült Államokban és Latin-Amerikában törzskönyvezték az új, bizonyítottan hatékony monoklonális ellenanyagot, az alemtuzumabot¹⁻³. Fejlesztése az 1970-es években kezdődött, eredetileg Campath-1H néven: a T-sejtek ellen generált monoklonális ellenanyagok egy része a felszíni glikoprotein, a CD52 ellen irányult, és humán komplement jelenlétében a lymphocyták szelektív lízisét eredményezte. A tovább módosított, kevésbé immunogén, humanizált molekulát, az alemtuzumabot a fludarabinrezisztens B-sejtes krónikus leukaemia kezelésére 2001-ben törzskönyvezték (FDA: CAMPATH, EMA: MABCAMPATH)⁴.

Hatása a CD52 molekulát expresszáló sejtek keringésből történő csaknem teljes eltűnéséhez, és a depléciót követően az immunrendszer újraorganizálódásához köthető⁵. A CD52 molekula biológiai funkciója pontosan nem ismert, feltehetően a T-sejt-migrációban és -kostimulációban játszik szerepet⁶. A monocyták és B-sejtek száma a perifériás vérben a kezelés előtti szintet körülbelül 3–6 hónap alatt, a T-sejtek sokkal lassabban érik el: a CD8+ sejtek átlagosan 30 hónap alatt, a CD4+ T-sejtek átlagosan 61 hónap alatt. A fiziológiás szint alsó határát azonban gyorsabban, 11–12 hónap alatt megközelíti az immunsejtek száma⁷⁻¹¹. A mechanizmusban azonban feltehetően nemcsak az immunválasz szuppressziója és mennyiségi változások, hanem a depléciót követő repopuláció, és az immunrendszer újraorganizálódása „resetting-rebooting” is szerepet játszik¹². A citokinválasz változása mellett az alemtuzumabbal kezelt betegek perifériás mononukleáris sejtjei autoantigén stimulációra fokozott neutrophilfaktor-termeléssel (BDNF, CNTF, PDGF és FGF) válaszolnak, és ezen belül a T-sejtek BDNF-termelése fokozott. Mindez arra utal, hogy az alemtuzumab „neuroprotektív autoimmunitást” indukál: az EDSS-pontszámmal mérhető progresszió gátlásában, a neurológiai deficit tartós redukciójában ennek a neuroprotektív hatásnak lehet szerepe¹³. A szöveti pusztulás, myelinisatio és axonintegritás javulására kvantitatív MRI-adatok is utalnak: a magnetizációs transzferráta az épek tűnő szürkeállományban csökken a nem kezelt, míg változatlan a három évig alemtuzumabbal kezelt betegekben, és a kezeletlen betegektől szignifikánsan különbözik¹⁴.

Az első vizsgálatokat szekunder progresszív SM-ben szenvedő betegeken végezték. A Campath-1H

ellenanyag a gadolíniumot halmozó MRI-laesiók számának több mint 90%-os csökkenését eredményezte legalább 18 hónapon keresztül; a markáns MRI-hatás korrelált a relapszusráta 97%-os csökkenésével. Mivel ezekben a betegekben a neurodegeneráció előrehaladott, a gyulladás csökkentése már kevésbé befolyásolja a progressziót⁷, ezért az ezt követő tanulmányokban korai, aktív betegek esetében alkalmazták a kezelést, ahol a gyulladás jobban korrelál az axonlaesióval. Feltételezték, hogy a gyulladás korai gátlása a humanizált Campath-1H ellenanyaggal a progresszió hosszú távú csökkenését, vagy akár megállítását teszi lehetővé. Az I. osztályú fázis II. és a törzskönyvezés alapjául szolgáló két fázis III. randomizált, egyes vak, aktív hatóanyaggal, azaz heti 3× subcutan interferon-β-1a-val (IFNB) kontrollált vizsgálatok^{2, 3, 8, 11} jellemzőit és kimenetelét az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

A két fázis III. vizsgálat betegbeválasztása különbözött (EDSS, betegségstartam, megelőző kezelés) (**1. táblázat**)^{2, 3}. A fázis II. CAMMS223 és az egyik fázis III. – CARE-MSI – vizsgálatba korai, aktív, nem kezelt RRSM-betegeket vontak be: a betegségstartam három, illetve öt évnél rövidebb, az EDSS-pontszám három alatt volt (azaz mérsékelt korlátozottság, de teljesen járóképes betegek)^{2, 8}. A másik fázis III. vizsgálatba – CARE-MSII – szintén korai, aktív, első vonalban választott kezelésre nem reagáló betegeket vontak be³. Az alemtuzumabot infúzióban adagolták öt napon át, majd 12 és 24 hónap múlva három napon át: a fázis II. és CARE-MSII vizsgálatban két különböző dózisban – 12 mg, illetve 24 mg –, míg a CAREMSI vizsgálatban 12 mg dózisban, és ezt hasonlították a nagy dózisu, heti 3×44 µg subcutan adott INFB-1a-készítményhez. Az **1. táblázatban** a törzskönyvezett, 12 mg alemtuzumabdózissal kezelt csoportok kimenetelét tüntettük fel az egyes vizsgálatokban.

A fázis II. CAMMS223 vizsgálatban (NCT 00050778) 2005 szeptemberében az alemtuzumab-adagolást átmenetileg felfüggesztették immunthrombocytopeniás purpura (ITP) kialakulása, illetve a 24 mg alemtuzumabkaron egy beteg esetében emiatt kialakult agyvérzés okozta halálozás miatt¹⁵. A hatékonyság és biztonságosság értékelését azonban a tervezettnél megfelelően követték, az IFNB-kezelést megszakítás nélkül folytatták. A felfüggesztéskor a betegek 99%-a már az alemtuzumab második ciklusát is megkapta, és 25%-uk részesült a harmadik kezelési ciklusban is. A tanulmányban két elsődleges végpont volt: a tartós rokkantság, mozgáskorlátozottságig eltelt idő és a relapszusráta változása. A tartós rokkantságot legalább három vagy hat hónapig fennálló 1,5 pontos (ha az EDSS bevételekor 0 pont) vagy 1 pontos (EDSS 1

1. táblázat. Alemtuzumab: randomizált klinikai vizsgálatok jellemzői, kimenetele

	CAMMS223 ^{8, 16}	CAMMS223 extenzió ¹¹	CARE-MS I ²	CARE-MS II ³ (12 mg-os kar)
Vizsgálat	egyes vak, randomizált, aktív hatóanyag kontrollált	nyílt vizsgálat, követéses	egyes vak, randomizált, aktív hatóanyag kontrollált	egyes vak, randomizált, aktív hatóanyag kontrollált
Követés (hónap)	36	60	24	24
Alemtuzumabbal kezelt RRSM-betegek ARR alemtuzumab előtt	222 1,3	151	376 1,8	426 1,7 IFNB: 1,5
EDSS alemtuzumab előtt	≤3,0		≤3,0	≤5,0
Első tünettől eltelt idő (év)	≤3		<5	≤10
Előzetes immun- moduláns	nem		nem	igen
Kimenetel				
ARR a vizsgálat végén	alem: 0,1 IFNB: 0,36	alem: 0,11 IFNB: 0,35	alem: 0,18 IFNB: 0,39	alem: 0,26 IFNB: 0,52
RR-csökkenés	74% (p<0,001)	69% (p<0,0001)	55% (p<0,0001)	49% (p<0,0001)
Tartósan progresszió- beteg aránya	alem: 9% IFNB: 26% (p<0,001); 71% rizikó- csökkenés	alem: 11% IFNB: 27% (p<0,0001); 72% rizikó- csökkenés	alem: 8% IFNB: 11% (p=0,22)	alem: 13% IFNB: 20% (p<0,0084); 42% rizikó- csökkenés
Klinikai aktivitásmentes beteg aránya	alem: 72% IFNB: 43% (p<0,001)	NA	alem: 74% IFNB: 56% (p<0,0001)	alem: 60% IFNB: 41% (p<0,0001)
MRI és klinikai aktivitásmentes beteg aránya	NA	NA	alem: 39% IFNB: 27% (p<0,006)	alem: 32% IFNB: 14% (p<0,0001)

alem: alemtuzumab, ARR: éves relapszusráta (egy betegre számított relapszusátlag), CARE-MS: Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis, EDSS: Expanded Disability Status Scale, IFNB: interferon-β-1a subcutan; NA: nem hozzáférhető, RR: relapszusráta

felett) növekedéssel jellemezték. Másodlagos végpont volt a relapszusmentes betegek aránya, az MRI-felvételen a T2-laesiotömeg és az agyi volumen változása.

Mivel a két dózis hatékonysága között nem volt különbség, az eredményeket összevonva is értékelték. Az IFNβ-hoz képest az alemtuzumab 71%-kal csökkentette a tartós (legalább hat hónapig fennálló) rokkantság, állapotrosszabodás kockázatát⁸; a törzskönyvezett, 12 mg-os dózis esetében ez 75% volt. Az EDSS három év után javult (p<0,001) az alemtuzumabbal kezelt betegek esetében (0,32 pont csökkenés a 12 mg dózisonál), míg rosszabbodott az IFNβ-val kezelt betegek esetében (0,38 pont emelkedés). A másik elsődleges végpont vonatkozásában szintén az alemtuzumab eredményezett szignifikánsan jobb kimenetelt: a relapszusráta az IFNβ-kezeléshez képest 74%-kal csökkent, annak ellenére, hogy az IFNβ-kezelés relapszusrátára gya-

korolt hatása megfelelt a korábbi tanulmányoknak. A relapszusmentes betegek aránya 80% volt az alemtuzumab-, és 52% az IFNβ-karban. Az NNT (number needed to treat) a tartós progresszió megelőzésére 5,8 volt (a 12 mg-os karban 5,6), a hároméves relapszusmentesség eléréséhez pedig 3,5 volt (a 12 mg-os karban 3,9). Mindhárom aktív karban csökkent a T2-laesiotömeg három év alatt, de ez kifejezettebb volt az alemtuzumabkezelésnél. Az agyvolumen-csökkenés három évnél kisebb volt az alemtuzumabbal kezelt betegek esetében. Post-hoc analízis során a klinikai aktivitásmentességet (free of clinical disease activity) és a rokkantság tartós csökkenését sustained reduction in disability) értékelték¹⁶. A klinikai aktivitásmentesség a relapszus és tartós (legalább hat hónap) rokkantságakkumuláció hiányát jelentette a 36 hónap alatt. A tartós rokkantságredukció legalább hat hónapig fennálló, 1 pontos EDSS-csökkenést jelentett azokban a bete-

gekben, akiknél az EDSS-pontszám a bevéasztáskor 2 felett volt. Az alemtuzumabkezelés a betegek 72%-ánál klinikai aktivitásmentességet eredményezett, míg az IFN β a betegek 43%-ában eredményezett ugyanezt. A 36 hónapos értékelésnél az alemtuzumabkarban a tartós rokkantságredukció 52%, az IFN β -karban 27% volt.

A fázis II. vizsgálat ötéves követését 2012-ben közzölték¹¹. Az alemtuzumabbal kezelt betegek 68%-a, az IFN β -val kezelt betegek 42%-a vett részt a kiterjesztett vizsgálatban. Az EDSS-pontszám az alemtuzumabcsoporthoz még 60 hónapnál is alacsonyabb volt, mint bevéasztáskor, míg az IFN β -csoporthoz magasabb lett. Vagyis az alemtuzumab nem csak gátolta a progressziót, hanem javulást eredményezett, míg az IFN β -vel kezelt betegek esetében a funkcionális állapot rosszabbodott. Ezért a hosszú távú javulásért azonban az első három évben észlelt változás volt felelős. A relapszusrátacsökkenés szintén tartós maradt öt éven át (ARR: 0,11), és szignifikánsan alacsonyabb volt, mint IFN β -kezelés esetén.

CARE-MSI és CARE-MSII

2007-ben két, hasonlóan tervezett randomizált, aktív hatóanyaggal kontrollált, fázis III. tanulmányt indítottak. Az alemtuzumab hatását subcutan IFN β -1a-kezeléshez hasonlítva vizsgálták olyan betegekben, akik még nem kaptak immunmoduláló kezelést (CARE-MSI)², és olyan betegek esetében, akik legalább hat hónapja adott immunmoduláló kezelésre nem reagáltak (CARE-MSII)³. A CARE-MSII vizsgálatba bevont betegeknél emiatt a betegség tartama hosszabb és az EDSS-pontszám magasabb volt. A betegségaktivitást legalább egy relapszus jelentette a tanulmányt megelőző két év mind-egyikében (**1. táblázat**).

Mindkét vizsgálatban a két elsődleges végpont a relapszusráta és a legalább hat hónapig fennálló, tartós neurológiai deficit, rokkantságig eltelt idő volt. A tartós rokkantság megítélését a fázis II. vizsgálatban alkalmazott definíciónak megfelelően jellemezték. Másodlagos végpont a relapszusmentes betegek aránya, az MRI-T2 fokozott jelintenzitású laesiotömeg változása, az EDSS- és az MSFC-változás volt. Az MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) kombinált kvantitatív teszt a járásfunkció (Timed 25-Foot Walk), kézügyesség (9-hole peg test) és a kognitív funkció (PASAT) mérésére. Mérték a klinikai aktivitásmentességet (sem relapszus, sem tartós rokkantság) és a klinikai és radiológiai aktivitásmentességet is (nincs aktív halmozó laesio és új vagy növekvő T2-laesio sem).

A vizsgálatokban a betegek az infúziók alatt, majd utána 28 napig napi 2x200 mg acyclovirt kaptak a herpesz aktiválódás/fertőzés megelőzésére, illetve az infúziós periódusokban három napig naponta 1 g methylprednisolont. Antihisztamin és antipiretikum szintén megengedett volt az infúziós mellékhatások megelőzésére.

A CARE-MSI (NCT00530348) vizsgálatban 376 beteg kapott alemtuzumabot, és 187 beteg volt az IFN β -karban 2:1 randomizálással. A betegek 93%-a fejezte be a tanulmányt. A betegek a fázis II. vizsgálatban alkalmazott alacsonyabb dózist, 12 mg alemtuzumabot kaptak infúzióban öt napon át, majd 12 hónap múlva három napon át (alemtuzumabkar), vagy 44 μ g subcutan IFN β -1a-kezelést hetente három alkalommal (IFN β -kar).

Az alemtuzumab szignifikánsan, 55%-kal csökkentette a relapszus kockázatát az IFN β -kezeléshez hasonlítva; két év alatt alacsonyabb volt a relapszáló betegek aránya (22% vs. 40%), az éves relapszusráta (0,18 vs. 0,39), és megnőtt a relapszusmentes betegek aránya (78% vs. 59%).

A tartós neurológiai deficit aránya nem különbözött a két csoportban (11% vs. 8%), és az átlagos EDSS-pontszám mindkét kezelés során javult. Az MSFC-változás szignifikánsan jobb volt az alemtuzumabcsoporthoz (p=0,01). A gadólińiumot tartalmazó, az új vagy növekvő T2-laesiókkal rendelkező betegek aránya a tanulmány végén alacsonyabb volt az alemtuzumabkarban, és az agytérfogató-változás 40%-kal volt kisebb. A T2-laesio volumen ugyanakkor nem különbözött.

A klinikai aktivitásmentességet és a kombinált klinikai-radiológiai aktivitásmentességet szignifikánsan több beteg érte el az alemtuzumabkarban (74% vs. 56% és 39% vs. 27%): ezek esélye 2,4-szeres, illetve 1,7-szeres volt.

A CARE-MSII (NCT00548405) egy időben zajló, több központú, randomizált, kontrollált fázis III. tanulmány³ négy alapvető szempontból különbözött a másik fázis III. CARE-MSI vizsgálatától: olyan korai, aktív betegeket vontak be, akik az első vonalbeli immunterápiára nem reagáltak, ezért a kórkép hosszabb ideje zajlott (≤ 10 év), az EDSS magasabb lehetett a bevéasztáskor (≤ 5), és két dózist alkalmaztak (12 és 24 mg) (**1. táblázat**). Azaz: legalább fél éves IFN β - vagy glatiramer-acetát kezelés ellenére legalább egy relapszus jelentkezett, illetve a megelőző két év mindegyikében volt relapszus; az EDSS-pontszám 5 alatt volt. Ez a tanulmány is egyes vak volt, mivel kettős vak tanulmány tervezésére nem volt lehetőség a típusos mellékhatások miatt, és az előretöltött IFN β -injekciók placebohelyettesítését nem lehetett megoldani². Az injekciós helyeket azonban letakarták, így az

EDSS-pontszámot mérő orvos vak maradt a kezelés tekintetében.

Az alemtuzumabkar két dózissal indult: 12 vagy 24 mg öt napon át, majd 12 hónap múlva három napon át. A 24 mg dózist a gyorsabb randomizálás miatt a kétéves beválasztási periódus közepén felfüggesztették. A tanulmányban 426 beteg kapott 12 mg alemtuzumabot. Korábban a betegek 83%-a részesült IFNB-, 34%-a glatiramer-acetát, 18% mindkét kezelésben, valamint 3% natalizumabkezelésben. Az IFNB-kezelést több beteg hagyta abba a tanulmány alatt (12%), mint az alemtuzumabkezelést (3%).

Az alemtuzumabkarban a relapszáló betegek aránya kevesebb volt (35% vs. 51%), ami 49%-os javulást jelentett az IFNB-hoz képest. Két év alatt az alemtuzumabbal kezelt betegek 65%-a vált relapszusmentessé szemben az IFNB-karral (47%). Az éves relapszusráta az alemtuzumabkarban megfeleződött az IFNB-hoz képest (0,26 vs. 0,52). Az IFNB-kezelés során generálódó neutralizáló ellenanyagok ezt a különbséget nem befolyásolták.

A fázis II. vizsgálathoz hasonlóan⁸ az alemtuzumab csökkentette a tartós neurológiai deficit kockázatát: a tartós neurológiai deficittel rendelkező betegek aránya 13% volt az alemtuzumab- és 20% az IFNB-karban, ami 42%-os kockázatsökkenést jelent. Az alemtuzumabkezelés során az EDSS javult a két év alatt (-0,17 pontszám), míg az IFNB-kezelés során rosszabbodott (+0,24 pont). Az MFSC szignifikánsan jobb volt az alemtuzumabbal kezelt betegekben.

A gadolíniumot halmazó, MRI-laesiókkal rendelkező betegek aránya a tanulmány végén alacsonyabb volt az alemtuzumabkarban (9 vs. 23%); hasonlóan kevesebb volt az új vagy növekvő T2-fokozott jelintenzitású laesiók száma (46 vs. 68%), és mérsékeltebb volt az agytérfogat-csökkenés. A T2-laesiovolumen-változás azonban nem különbözött.

A klinikai aktivitásmentességet és a kombinált klinikai-radiológiai aktivitásmentességet szignifikánsan több beteg érte el az alemtuzumabkarban (60% vs. 41% és 32% vs. 14%): ezek esélye 2,1-szeres, illetve 3-szoros volt az IFNB-kezeléshez képest. A két alemtuzumabdózis hatékonysága nem különbözött, hasonlóan a fázis II. vizsgálathoz.

Mellékhatások

A fázis III. vizsgálatokban havonta vizsgálták a véréképet, a szérumkreatinint, és a vizeletet mikroszkóposan is. Háromhavonta értékelték a pajzsmirigyfunkciót. Az antialemtuzumab-ellenanyag szintet a

kezelések előtt, valamint egy, három és 12 hónappal később mérték. Célzottan keresték pajzsmirigyrendellenesség, ITP és vesebetegség kialakulását.

Az alemtuzumab hatásmechanizmusát figyelembe véve és hasonlóan az egyéb klinikai tanulmányokhoz, négy potenciális mellékhatásra fordítottak különös figyelmet: az akut infúziós mellékhatásokra, a fertőzések, daganatok és szekunder autoimmun betegségek megjelenésére. A szekunder autoimmunitás kivételével ezek nem különböznek a közelmúltban elfogadott immunmoduláns kezelések fázis III. tanulmányainak eredményeitől (**2. táblázat**). A mellékhatásokat a fázis II., a két fázis III., valamint a fázis II. vizsgálat öt éves követésében is vizsgálták.

Infúzióval kapcsolatos reakciók. A citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome) a leggyakoribb mellékhatás, amely a betegek 90–99%-ában jelentkezett 2–4 órával az infúzió után: láz, fejfájás, rossz közérzet, urticaria, influenza-szerű tünetek, és a korábbi tünetek átmeneti rosszabbodása, ami 12 órán belül rendeződik (**1. ábra**). A szindróma kortikoszteroid-előkezeléssel megelőzhető, vagy mérsékelhető^{7, 16–18}. A randomizált tanulmányokban az infúzióval egyidejűleg három napig naponta 1 g methylprednisonolt adagoltak preventíven, valamint antipiretikum- és antihisztamin-kezelés is megengedett volt. A szindróma valamennyi, T-sejtet depletáló monoklonális ellenanyagnál jelentkezik, és valószínűleg a pusztuló T-sejtekből felszabaduló citokinek okozzák: TNF- α , IFN- α , majd IL-6¹⁸. Ennek ellenére az IFNB-kezelést kétszer több beteg hagyta abba mellékhatás miatt (5,8–12,1% vs. 1,3–3,0%). Az infúziós reakció a CAMMS223 vizsgálatban három betegnél (1,4%) súlyos volt. A súlyos mellékhatások aránya azonban nem volt magasabb az alemtuzumabbal kezelt csoportokban, mint az IFNB-vel kezelt betegekben.

Fertőzések. Bár az infekciók gyakoribbak voltak alemtuzumabkezelés során (77% vs. 66%), de 98%-uk enyhe vagy mérsékelt volt (**2. és 3. táblázat**). Fatális, vagy a kezelés felfüggesztését eredményező infekció nem fordult elő. A profilaktikusan adott acyclovirkezelés csökkentette a herpesz fertőzések kialakulását az alemtuzumabkezelést követő hónapban. A herpesz zoster-infekció előfordulása a CARE-MSII vizsgálatban 6% volt az alemtuzumab- és 1% az IFNB-csoportban, <1%-ban volt súlyos az alemtuzumabkaron herpesencephalitis nem fordult elő.

Daganatok. Az alemtuzumabbal kezelt csoportban 22–64 hónap alatt három malignus betegség fordult elő a CAMMS223 vizsgálatban és még három daganat az extenzióban (**3. táblázat**). Az

2. táblázat. Közelmúltban elfogadott immunmoduláns kezelések mellékhatása a kontrollált, mérföldkő-vizsgálatokban

	Tysabri	Gilenya	Aubagio	Lemtrada	Tecfidera
Hatóanyag	natalizumab	fingolimod	teriflunomid	alemtuzumab	dimetil-fumarát
Jóváhagyás éve (FDA)	2006	2010	2012	2014	2013
Jóváhagyás éve (EMA)	2006	2011	2013	2013	2014
Indikáció	RRSM elsősorban 2. vonal	RRSM elsősorban 2. vonal	RRSM 1. vonal	RRSM 1. vonal	RRSM 1. vonal
Dózis	300 mg	0,5 mg	14 mg	12 mg/nap	240 mg
Adagolás	intravénásan négyhetente 1×	per os naponta 1×	per os naponta 1×	intravénásan öt, illetve három napig évi ciklusban	per os naponta 2×
Súlyos mellékhatás	19% ^{a*}	10% ^{b*} 7% ^{c*}	5,5–10,9% ^f 14–16% ^g 12–13% ^h 9–11% ⁱ	18% ⁱ * 20% ^{k*}	18% ^d * 17% ^e *
Súlyos fertőzés	3,2% ^a	1,6% ^b HZ: hét eset, 0,2% ^c	1,8% ^f 1,6–2,5% ^g 3% ^h 1–3%	2% ⁱ 4% ^k	2% ^d 1% ^e
Daganat	öt eset ^a	négy eset ^b nyolc eset ^c	egy eset ^f egy eset ^g	két eset ⁱ két eset ^k	két eset ^d
Autoimmunitás	– ^a	– ^b – ^c	– ^{f, g, h}	thyroid 18% ⁱ , 16% ^k ITP 1% ⁱ , 1% ^k GN egy eset ⁱ	– ^d – ^e
Mortalitás	két eset ^a melanoma; alkoholintoxikáció	0 eset ^{b, c}	0 eset ^f 0 eset ^{g, i} három eset ^h suicidum; közlekedési baleset; Gram-negatív septicaemia	két eset ⁱ két eset ^k két közlekedési baleset két közlekedési szepszisz (tanulmány után); pneumonia (agytörzsi relapszus)	0 egy eset ^d eset ^e közlekedési baleset
Specifikus	PML	AV blokk maculaoedema	hasmenés hajhullás	autoimmunitás (pajzsmirigy, ITP, vese)	kipirulás, gastrointestinalis

A táblázatban a tanulmány időtartama alatt előforduló mellékhatásokat foglaltuk össze a törzskönyvezett és annál kisebb dózisznál. Csak a monoterápiaként történt fejlesztések kerültek bemutatásra.

*relapszus is; RRSM: relapszáló-remittáló sclerosis multiplex; HZ: herpes zoster; ITP: immunthrombocytopenia; GN: glomerulonephritis; dissem.: disseminált; HSE: herpes simplex encephalitis; AV: atrioventricularis

^aPolman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.

^bKappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.

^cCohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.

^dGold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.

^eFox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.

^fVermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705-16.

^gO'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303.

^hConfavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247-56.

ⁱCohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28.

^jColes AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.

^kMiller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:977-86.

egyetlen Burkitt-lymphoma kialakulása nem járt Epstein-Barr-vírusfertőzéssel. Az IFNB-1a-csoportban egy betegnek coloncanceromája lett. A CARE-MSI és II. vizsgálatban összesen négy malignitás fordult elő, melyből három pajzsmirigycarcinoma; az IFNB-karon két daganatot észleltek. Ez a daganat-előfordulási arány nem különbözik az egyéb, új immunmodulánsok fázis III. tanulmányaiban eredményétől (**3. táblázat**), de a pajzsmirigy-autoimmunitást is figyelembe véve, a pajzsmirigy fokozott figyelmet érdemel malignitás irányában is.

Mortalitás. A randomizált és CAMMS223 vizsgálatban és extenziójában, valamint a CARE-MSI és CARE-MSII vizsgálatokban összesen hét halálest fordult elő. Ebből kettő köthető biztosan a kezeléshez: a CAMMS223 felfüggesztését eredményező ITP következtében kialakult cerebralis haemorrhagiás esemény, és egy másik betegnél agranulocytosis következtében kialakult szepszis, pancytopenia. Egy Burkitt-lymphomában szenvedő beteget a vizsgálat befejezését követően veszítettek el. Két beteg autóbalesetben halt meg, egy beteg cardiovascularis betegségben hunyt el, és egy betegnél súlyos agytörzsi relapszus következtében aspirációs pneumonia vezetett halálhoz (**3. táblázat**). Ez a mortalitási arány szintén megegyezik az egyéb fázis III. vizsgálatok mortalitási rátájával (**2. táblázat**).

Szekunder autoimmunitás. A pajzsmirigybetegség a leggyakoribb, mely az első alemtuzumabkezelés után átlagosan 6–60 hónap múlva jelentkezik. A szekunder autoimmunitás gyakorisága 29,6%-ra tehető. Cambridge-i központban 87 betegen végzett leghosszabb követési vizsgálatban a betegek többségét legalább két ciklusban alemtuzumabbal kezelve és átlagosan hét évig követve a másodlagosan kialakuló autoimmun betegség volt a leggyakoribb mellékhatás, mely 48%-ban fordult elő¹⁹. Leggyakoribb a hyperthyreosis, majd a Graves-kór, amely orális thyreostaticus vagy tiroxinkezelésre jól reagál (**3. táblázat**). A kezelés mellett megmaradó, krónikusan aktivált memóriaprofil felvevő CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek által generált gyulladáskeltő citokinek felelősek valószínűleg az autoimmun betegségek kialakulásáért.

A randomizált vizsgálatok során 17 betegnél alakult ki ITP: egy eset az IFNB-karon, nyolc eset a 12 mg és nyolc eset a 24 mg alemtuzumabkaron, azaz hét eset a CAMMS223, három a CAREMS I és hét a CAREMS II vizsgálatban fordult elő. A latencia 11–22 és 3–24. hónap volt, egy beteg elhunyt. Három beteg rituximabot, hat beteg szteroidot, két beteg IVIG-kezelést igényelt, egy esetben végeztek splenectomiát, két beteg nem igényelt kezelést^{2, 3, 8, 11, 15}.

A harmadik leggyakoribb autoimmun betegség a

Goodpasture-szindróma (**3. táblázat**), melyet az alemtuzumabkezeléshez köthető glomerularis bazálmembrán-ellenes autoantitestek okoznak. Az SM-hez hasonlóan kialakulása HLA DRB1*1501 lókuszhhoz kapcsolt. Négy veseelégtelenség kialakulását feltételezik a szindróma miatt. Egy esetben renalis dialízist követően végeztek transzplantációt, a második esetben off-label alemtuzumabkezelés kapcsán alakult ki és kellett vesetranszplantációt végezni. A harmadik esetben 39 hónappal a második alemtuzumabciklust követően észlelték a CAMMS223 vizsgálat extenzióban és a negyediket a CARE-MS I extenzióban közölték. Az utóbbi kettő enyhébb lefolyású volt, nem igényelt sem dialízist, sem vesetranszplantációt.

Antialemtuzumab-ellenanyagok 29%-ban alakultak ki, de a hatékonyságot és biztonságosságot nem befolyásolták. Spekulációk szerint az alemtuzumab a humorális immunválaszt stimulálja.

Alemtuzumabkezelést követően sem a terhesség alatt, sem a 15 újszülöttnél nem észleltek mellékhatást¹⁹.

A szekunder autoimmunitás kockázata tehát fokozott 12 mg alemtuzumabkezelés kapcsán, főleg az első két évben, de a betegek követése szükséges a kezelés elejétől kezdve az utolsó infúzió beadásától számított 48 hónapig¹. Pajzsmirigybetegség a betegek közel harmadában alakul ki, melynek többsége enyhe-mérsékelt, és konvencionális kezelésre jól reagál. A potenciálisan súlyos mellékhatás az ITP és anti-GBM betegség lehetősége: megfelelő vigilanciával azonban a tanulmányok alapján a betegség korán felismerhető, és a nagy többségben jól kezelhető. A szekunder autoimmunitásra fokozott kockázatot jelent a családban előforduló autoimmun betegség és a dohányzás. Magas szérum-IL-21-szint a kezelés előtt 66%-os szenzitivitással, 67%-os specificitással, 70%-os pozitív és 62%-os negatív prediktív értékkel jelezte elő a szekunder autoimmunitás kialakulását²⁰. Ezt azonban egy későbbi vizsgálatban nem tudták reprodukálni, és az eredmény jelentősen függött a metodikától²¹. Ezért egyelőre a szérum-IL-21-szint mérését mint prediktív biomarkert a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazzák.

Esetismertetés

A 26 éves dán nőbeteget 2011. decemberben myelitis transversa tünetei miatt vizsgálták: gerincvelő-MR-vizsgálat a megfelelő lokalizációban jelzett thoracalis partialis myelitist. A liquorvizsgálattal oligoclonalis gammopathia igazolódott és az IgG-index emelkedett volt (0,72). VEP-vizsgálat bal

3. táblázat. Az alemtuzumabterápia mellékhatásai randomizált klinikai vizsgálatokban (%-ban kifejezve)

	CAMMS223 ⁸		CAMMS223 extenzió ¹¹		CARE-MS I ²		CARE-MS II (12 mg-os kar) ³	
	IFNB	alem	IFNB	alem	IFNB	alem	IFNB	alem (csak 12 mg)
Infekció (bármilyen)	46,7	65,7	50,5	72,2	45	67	66	77
Herpesvírus-infekció	2,8	8,3	lásd lent	lásd lent	2,0	16,0	4,0	16,0
Súlyos fertőzés	1,9	4,2	2,8	6,9	1,0	2,0	1,0	4,0
Specifikus fertőzések	herpes zoster (n=1)	listeria-meningitis (n=1)	herpes-infekciók és felszínes gomba-fertőzések: 4% fertőzések: 17%	herpes-infekciók és felszínes gomba-fertőzések: 17%	herpes zoster (n=3)	disszeminált tbc (n=1)	herpes zoster (n=3)	pulmonális tbc (n=1) (24 mg-os karon)
Bármilyen pajzsmirigy-mellékhatás	2,8	22,7	3,7	29,6	6,0	18,0	5,0	herpes zoster (n=26)
Hyperthyreosis	0,9	14,8			2,0	7,0	0,5	oesophagealis candidiasis (n=1)
Hypothyreosis	0,9	6,9			2,0	5,0	1	Pasteurella-infekció (n=1)
Graves-ophthalmopathia	0,9	0,5	nincs újabb	nincs újabb	0	0,3	0	infekció (n=1)
ITP	0	2,8	0	0,7	0	1	0	16,0
Goodpasture-szindróma	0	0	0	0	0	0,3	0	
Malignitás	egy colon cc	egy cervix cc	nincs	egy papillaris thyroid cc, két basalsejtes cc: ezek egy betegnél a 24 mg alem-karon	nincs	két papillaris thyroid cc	egy basal sejtes cc, egy akut myeloid leukaemia	egy basal sejtes cc, egy thyroid cc
Haldál	0	intracranialis vérzés, ITP miatt, cardiovascularis betegség, Burkitt-lymphoma	egy autóbaleset	nincs újabb	0	autóbaleset, szepszis pancytopenia után	0	autóbaleset, aspirációs pneumonia súlyos agytörzsi relapszus után

alem: alemtuzumab, CARE-MS: Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis; IFNB: interferon-b-1a subcutan, ITP: immunközvetített thrombocytopeniás purpura; cc: carcinoma

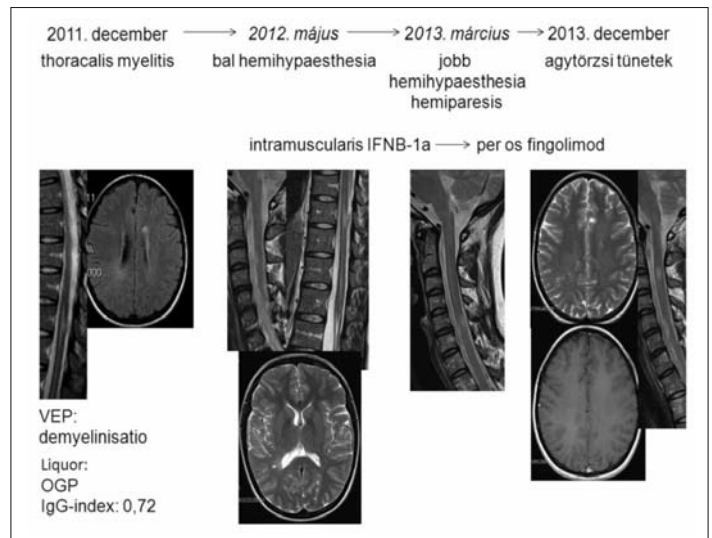
oldali szubklinikus demyelinisatiót jelzett. Koponya-MR-vizsgálattal a T2-súlyozott felvételen két periventricularis, fokozott jelintenzitású góc látszott (**1. ábra**). Methylprednisolon-lökésterápiát kapott, tünetei regrediáltak (EDSS: 0). 2012 májusában bal oldali hemiparaesthesia kialakulását követően az MR-vizsgálat egy új cervicalis, alsó thoracalis és agyi góc megjelenését jelezte; ekkor intramuscularisan IFNB-1a-terápia indult. 2013. márciusban jobb oldali hemidysaesthesia, paraesthesia, majd végtaggyengeség alakult ki. Gerinc-MR-vizsgálat új, enyhén halmozó, új cervicalis laesiót jelzett. Neutralizáló ellenanyag a szérumban nem volt. Methylprednisolon-lökéskezelés után per os fingolimodterápiára váltottak. 2013. szeptemberben kettős látás, szédülés, hányinger, nystagmus, bal oldali abducens laesio tünetei jelentkeztek. Methylprednisolon-lökéskezelésben részesült. 2013 decemberében elvégzett koponya-MR-vizsgálat egy új, halmozó bal oldali frontális, és egy új gerincvelő-laesióra utalt. 2014. februárban alemtuzumabkezelés indult öt napon át methylprednisolon mellett. A 4. napon „cytokine release syndrome” alakult ki, mely néhány órán belül spontán regrediált (**2. ábra**). Jelenleg panaszmentes a jó állapotú járó beteg (az EDSS: 2,0, azaz minimális tünetekkel rendelkezik).

Megbeszélés: A fiatal nőbetegnél a betegség aktív maradt (gerincvelői, agyi, agytörzsi relapszusok) kezelésváltás (1. és 2. vonal) ellenére. Natalizumab és alemtuzumabkezelés lehetősége merült fel. A beteg a kezelőorvossal egyeztetve az alemtuzumabkezelést részesítette előnyben a hosszú távú hatást és a kezelés gyakoriságát mérlegelve.

Összefoglalás

Az alemtuzumab az első olyan gyógyszer, mely a nagy dózisú subcutan interferon- β 1a-kezeléshez hasonlítva igazol jobb hatást ismételt vizsgálatokban. Fázis II és III. vizsgálatok bizonyították, hogy a korai, aktív relapszáló-remittáló SM-betegségben, immunmoduláns kezelésben még nem részesülő, vagy első vonalbeli terápiára nem reagáló betegekben is a relapszus kockázatát 50–74%-kal, a tartós neurológiai deficit, progresszió kockázatát 40–71%-kal csökkenti az IFNB-terápiához képest. Nemcsak tartósan mérsékli az EDSS-sel jellemzett progressziót, hanem javulást eredményez. Opportunista infekció nem fordult elő. Az általánosan előforduló potenciálisan súlyos mellékhatásokat szigorú monitorozással kontrollálni tudták.

Az SM terápiájában jelenleg két monoklonális ellenanyag, biológiai terápia áll rendelkezésre: a



1. ábra. Esetismertetés. A 26 éves dán nőbetegnél myelitis transversa után klinikai tünetekkel és MRI-eltérésekkel jellemzett térbeli-időbeli disszemináció alakult ki, ezért intramuscularisan IFNB-1a-terápia indult. Tíz hónapos kezelés után jobb oldali hemitünetek mellett új, enyhén halmozó cervicalis laesiót észleltek, ezért per os fingolimodterápiára váltottak. Öt hónappal később agytörzsi tünetek jelentek meg, és koponya-MRI-felvételen egy új, halmozó bal oldali frontális, és egy új gerincvelő-laesio jelent meg. Ekkor alemtuzumabkezelés indult



2. ábra. Citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome). A jellegzetes bőrelváltozás a 4. infúzió után jelentkezett, spontán szűnt néhány órán belül. Valószínűleg a pusztuló T-sejtekből felszabaduló citokinek okozták: TNF- α , IFN- α , majd IL-6, és szinte valamennyi, T-sejtet depletáló biológiai terápiánál jelentkezik. Megelőzésére methylprednisolonkezelést alkalmaznak az infúzióval egyidejűleg

natalizumab és az alemtuzumab. Mindkettő nagy hatékonysággal gátolja a betegség aktivitását. A két biológiai terápia azonban egy spektrum két végén képzelhető el: a natalizumab a T-sejtek központi idegrendszeri belépését gátolja, de az immunválaszra lényegében nem hat. Ezért az adagolás idején nagy hatékonysággal gátolja az aktivitást, de ha felfüggesztik, a korábbi betegségaktivitás visszatérése várható. Az alemtuzumab ezzel szemben markánsan hat az immunválaszra. Szemben a konvencio-

nális immunszuppresszív szerekekkel azonban nem az immunválasz tartós redukálása, hanem a rövid ideig alkalmazott kezelést követően az újonnan visszatérő immunválasz reorganizálása terápiás hatású. A betegségaktivitás kontrollja ezért hosszú távon várható a kezelés felfüggesztését követően is. Bár tanulmányok egyelőre nem zajlottak, hipotetikusan az alemtuzumab indukciós kezelésre is alkalmazható a reumatológiai kórképek terápiájához hasonlóan: a reorganizált immunrendszer elviekben egy kevésbé hatékony másik terápiával remisszióban tartható, és aktivitás során újra kezelhető.

Mindkét hatékony biológiai terápia potenciálisan súlyos mellékhatásokkal járhat. Az alemtuzu-

mab esetében a pajzsmirigy-autoimmunitás és következtében megnövekedett malignitási kockázat, valamint az autoimmun thrombocytopenia és vesebetegség igényel különös figyelmet. Natalizumab esetében egyre javuló és hatékonyabb PML kockázatbecslés teszi lehetővé a megfelelő betegek kiválasztását és kezelését. Hasonló kockázatbecslés az alemtuzumabterápia biztonságosságát is növelheti: szigorú monitorozással az egymást követő tanulmányok tapasztalatai alapján a potenciálisan súlyos mellékhatásokat kontrollálták.

A közlemény megjelenését a Genzyme, a Sanofi vállalata támogatta.

IRODALOM

- Lemtrada. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed August 29, 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/sp1/data/26ec6adb-b2a1-4480-80f6-2d81311ddb5f/26ec6adb-b2a1-4480-80f6-2d81311ddb5f.xml>. Accessed Jan 04, 2015.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-1828. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(12)61769-3).
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1).
- Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-61.
- Hu Y, Turner MJ, Shields J, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 2009;128:260-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x>.
- Turner MJ, LaMorte MJ, Chretien N, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol* 2013;261:29-36. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jneuroim.2013.04.018>.
- Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006;253:98-108.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786-801. <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0802670>.
- Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:298-304. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2011-300826>.
- Cosburn MD, Harding K, Ingram G, et al. Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2013;80:55-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31827b5927>.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78:1069-78. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7>.
- Wiendl H, Kleiser B. Multiple sclerosis: reprogramming the immune repertoire with alemtuzumab in MS. *Nat Rev Neurol* 2013;9:125-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nrneur.2013.2>.
- Jones JL, Anderson JM, Phuah C-L, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* 2010;133:2232-47. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awq176>.
- Button T, Altmann D, Tozer D, et al. Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler J* 2012;19:241-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1177/1352458512444915>.
- Cuker A, Coles AJ, Sullivan H, et al. A distinctive form of immune thrombocytopenia in a phase 2 study of alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting MS. *Blood* 2011;118:6299-305. <http://dx.doi.org/doi:10.1182/blood-2011-08-371138>.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011;10:338-348. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(11\)70020-5](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(11)70020-5).
- Coles A, Wing M, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:296-304.
- Moreau T, Coles A, Wing M, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996;119:225-37.
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 May 21. pii: jnnp-2014-307721. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2014-307721>.
- Jones JL, Phuah C-L, Coc AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009;119:2052-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1172/JCI37878>.
- Azzopardi L, Thompson SA, Harding KE, et al. Predicting autoimmunity after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:795-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp-2013-307042>.



ALVÁS ALATTI KÓROS MOZGÁSJELENSÉGEK ÉS AZOK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA. UPDATE 2013

FALUDI Béla, KOVÁCS Norbert, JANSZKY József, KOMOLY Sámuel

¹Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika, Pécs

Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0165>www.elitmed.hu

CHARACTERISTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SLEEP RELATED PATHOLOGICAL MOVEMENTS. UPDATE 2013

Faludi B, MD; Kovács N, MD; Janszky J, MD, PhD; Komoly S, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(5–6):165–177.

Kapcsolódó



cikk online

Alvás alatt a mozgásmegnyilvánulások széles skálája alakulhat ki, a fiziologiás alvási mozgásjelenségek (mint a testhelyzet-változtatás) mellett számtalan kóros mozgásforma is. Számos esetben nehézséget okoz az egyes mozgásjelenségek eredetének megítélése. A legfontosabbak az alvászavarokhoz tartozó formák (parasomniák, nyugtalan láb szindróma stb.), a mozgászavarok alvás alatti jellegzetességei, valamint az epilepsziás működészavar talaján kialakuló formák. A kivizsgálás magában foglalja a mozgástöbblet speciális szempontok (többek között a jelenleg időzítésének, ismétlődésének, lezajlási mintázatának és esetleges provokáló faktorok ismeretének) alapján való jellemzését, polyszomnográfias és video-EEG-monitorozást, valamint validált kérdőívek (például FLEP skála) használatát. A megfelelő differenciáldiagnosztika és terápia az alvás alatti események, alvásszerkezet és mozgástöbbletek összefüggéseinek ismerete alapján lehetséges. A jelen összefoglaló közlemény ehhez kíván vezérfonalat nyújtani.

Kulcsszavak: alvás, mozgás, parasomnia, alvajárás, REM-magatartászavar, alvási apnoe, nyugtalan láb szindróma, epilepszia

Wide variety of the movements (from the physiologic body position changes to different pathologic events) can be seen during the sleep period. The most important types of these movements are the sleep related events (from the parasomnias to the restless leg related movements), the movement disorders and the epilepsy related events. To differentiate between these events is required special skill, which is based on appropriate characterisation of the events (for example timing, repetition, pattern), the polysomnographic and video-EEG examination and validated questionnaires (FLEP scale). The appropriate differential diagnostics and therapy must be based on the knowledge of the relationship of the sleep architecture and movement events. This review would like to provide guideline for the understanding and recognizing the nature of the sleep related movements.

Keywords: sleep, movement, parasomnia, sleep walking, REM behavioral disturbances, sleep apnoe, restless leg syndrome, epilepsy

Levelező szerző (correspondent): Dr. FALUDI Béla, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: bela.faludi@gmail.com

Érkezett: 2013. július 5.

Elfogadva: 2013. szeptember 3.

Az alvás során jelentkező mozgászavarok mögött számtalan kórkép húzódhat meg. Kivizsgálásuk és kezelésük egységes szemléletet igényel, melyhez hozzá tartozik az alvás szerkezete, szabályozása és a disszociációs jelenségek ismerete, az alvás során kialakuló mozgástöbblettel vagy éppen annak csökkenésével járó állapotok egyes alvásfázisokkal való kapcsolata, valamint ezek kölcsönhatása.

A napi gyakorlat szempontjából a két legfontosabb csoport, a parasomniák és az alvás alatti epilepsziák számos ponton átfedést mutatnak, a mozgásmegnyilvánulások nem mindig egyértelműek, EEG-korrelátum nem minden esetben áll rendelkezésre, illetve segíti a differenciálást.

Számos klasszikus alvászavart (például alvászűző légzészavarokat) változatos mozgásjelenségek kísérhetnek, melyek összekeverhetők akár

epileptogén eredetűvel, akár egyéb kórfolyamat következtében kialakulttal.

Az „egyszerű” alapelvek ellenére az egyes kóros mozgásmegnyilvánulások korrekt elemzése, értékelése jelentős kihívást képvisel. Ugyanazon jelenség megítélése nagyban eltér különböző értékelők és vizsgálók között.

Mindezek miatt érdemes áttekinteni az egyes fontosabb mozgásjelenségeket és alapvető differenciáldiagnosztikai lehetőségeket és összefüggéseit.

Az éjszakai mozgástöbbletek fajtái

Az alvás alatti mozgástöbblet meglehetősen heterogén csoport, számtalan képviselővel¹. Azonban nem minden mozgolódásunk kóros. Az éjszaka folyamán fiziológiás alvási mozgásjelenség a testhelyzetváltozás, melynek a legkézenfekvőbb értelme a nyomásnak kitett felületek és területek védelme. Jellegzetes mozgásmegnyilvánulás az elalvás fázisában a megfelelő alváspozíció megtalálása is.

A kóros mozgásmegnyilvánulások sokkal szélesebb, nagyobb csoportot alkotnak. Amennyiben a megjelenési formát vizsgáljuk, a paletta az egyszerű izomgörcstől (például lábikragörcs) a komplex, célirányos mozgásmegnyilvánulásokig tart. Jelentkezhetnek repetitív myoclonusok, disztóniform túlmozgások, komplex mozgások (például járkálás, autózvezetés, szexuális jellegű mozgások), akár heves pszichés (pánik) és vegetatív (szapora szívverés és emelkedett légzésszám) reakciók kíséretében.

A mozgásjelenségek legtöbb típusa a gyermekkorban gyakori parasomniák csoportjába tartozik. Bár számtalan jellegzetes képviselője van, a nagyságrend eltölpül az alvásfüggő légzészavarokban (például obstruktív alvási apnoe betegség) és az alvásfüggő mozgászavarokban (nyugtalan láb szindróma és periodikus végtagmozgászavar betegség) szenvedő betegek számához képest. Szintén nem lehet figyelmen kívül hagyni az alvás során jelentkező epilepsziák jelentőségét sem. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos végiggondolni az insomniák, illetve egyes belgyógyászati kórképek kapcsolatát is. A legfontosabb alvásfüggő mozgászavarokat az **1. táblázat** mutatja¹. Az alvás nemcsak mozgásformákat tud kiváltani, hanem bizonyos mozgásformák megszűnését is eredményezi. Jól ismert példa, hogy a hyperkineticus mozgászavarok jelentős része az alvás alatt jelentősen javul vagy akár teljes egészében meg is szűnhet. Nemcsak az éjszakai alvás, hanem a pár órás nappali pihenés alatt is jól megfigyelhető, hogy a

Parkinson-kór nyugalmi tremora vagy a dystóniások fázisos hyperkinesisei is jelentős mértékben javulhatnak.

Ez a jelenség azért is érdekes, mert éjszaka – a dopaminerg gyógyszerelés hatásának oldódásával párhuzamosan – a rigiditás és a vele járó izomgörcsök általában fokozódnak, ami a beteg felébredéséhez is vezethet. Ennek ellenére a betegek és a hozzátartozóik elmondása alapján nem a hyperkineticus tünetek (például tremor), hanem a hypokinesis fokozódásával járó problémák (rigiditás, dystonia) jelentenek panaszt.

Hypokinetikus állapotok alvás alatt nemcsak neurodegeneratív betegségekben jelentkezhetnek. Hipnotikumok, illetve alkohol hatására a normális alvás alatti mozgásmintázat is lecsökkenhet. Jól ismert példa a n. radialis nyomásos sérülése („vasárnap reggeli bémulás”), melynek oka abban kereshető, hogy a tartós végtagkompresszió nem indukál testhelyzet-változtatást.

Alvásfüggő légzészavarok

Az alvásfüggő légzészavarok közül a legjelentősebb kórkép az alvási apnoe betegség. A betegség két kardinális tünete a szaggatott horkolás légzéskihagyással és a nappali aluszékonyság². Az alvás során repetitív garatlezáródás keletkezik, lecsökken az oxigénszint. Számos hatása (cerebro- és cardiovascularis betegségeket indukáló, súlyosbító hatása) jól ismert. Az előbbieket mellett a repetitív deszaturációk direkt hatása ébredési reakció, azaz az alvás felületesebbé válik, esetleg fel is ébredünk³. Ennek az ébredési reakciónak a következménye nemcsak vegetatív jelenség (szapora szívverés, légzésszám-emelkedés), hanem különböző mozgásformák megjelenése is.

Az alvóban ez csak ritkán tudatosul, inkább az alvótárs tud róla információval szolgálni. Jellemzően nagy, tömeges, egész testre (végtagokra, törzsre) kiterjedő mozgásokat látunk, melyek lehetnek csapkodó, forgolódo, szinte felugrást utánzó mozgások, a beteg – főként a súlyos obstruktív alvási apnoe betegségben – gyakran felül az ágyban, sőt az alvótársát is megütheti.

Az alvásfüggő légzészavarok számos válfaja ismert, nem mindegyik jár horkolással (például a centrális apnoe betegség), illetve nem mindegyikben van jelen garatlezáródás vagy jelentősebb beszűkülés (például a fokozott felső légúti ellenállás szindróma). Ettől függetlenül, szokatlan heves alvás alatti mozgások esetén gondolni kell ezekre a betegségekre is.

A nyugtalan láb szindróma és a periodikus végtagmozgászavar betegsége

A nyugtalan láb szindróma^{4,5} gyakori jelenség, a populáció körülbelül 10%-át érinti. Alapvetően az elalvást nehezíti meg. Fő jellemzője az elviselhetetlen paraesthesia érzése az alsó végtagokban, mely mozgásra készteti a beteget. A mozgásra átmenetileg csökken a panasz, de idővel újra indul. A beteg panaszai általában esténként a legkifejezettebbek. A beteg ebben az esetben természetesen éber, felfogja a környezetét és adekvátan reagál. A mozgást indukáló érzést mindenki másnak írja le. A spektrum az égő érzéstől a fájdalomtól át a hangyamászásérzésig változatos lehet. Gyakran alvásból felébredést követően ismét jelentkeznek. Kis járkálás után a panaszok csökkennek, és ismét sikerül aludni.

A nyugtalan láb szindrómában szenvedő betegek 80%-ában megfigyelhető, hogy alvás alatt is mozog a láb, dorzálflektálódik a lábfej, esetleg térdben és csípőben is felhúzódik. Ez a sztereotip mozgászavar óránként akár több tízszer is ismétlődhet. Természetesen az alvás ilyen körülmények között nem kielégítő, felületessé válik az oda nem illő mozgás indukálta mikroébredések miatt.

Parasomniák

A parasomniák az ébredés, a parciális ébredés és az alvás-ébredés átmenet betegségei, melyeket autonóm idegrendszeri és vázizomzat-aktiválódás jelei kísérik¹.

A legváltozatosabb kórképek, mozgási és magatartási megnyilvánulások ebbe a csoportba tartoznak. Számtalanszor már gyermekkorban találkoztunk velük, néhány képviselője inkább a felnőttkorra jellemző.

A parasomniák osztályozása alapvetően azon alapul, hogy köthető-e valamely alvófázishoz vagy sem. Ennek alapján a mozgás megnyilvánulások jelentkezhetnek lassú hullámú alvásban, REM-alvás-

1. táblázat. Az alvás alatti epizodikus motoros események felosztása (ASDA, 2005) és gyakorisága

Motoros esemény	Gyakoriság (felnőttkori)
Parasomniák	
Non-REM	
zavart ébredés	2,9–4,2%
night terror	2,2%
alvajárás	1–4%
REM	
nightmare	2–8%
alvási paralízis	6,2%
REM-magatartászavar	2%
Alvásfüggő mozgászavarok	
PLMD (periodikus végtagmozgás zavar)	3–5%
bruxizmus	8–31%
éjszakai lábikragörcs	50–60%
jactatio	nincs adat
Egyéb	
elalvási myoclonusok	70%
alvás alatti beszéd	4%
benignus myoclonusok	nincs adat
pszichogén nem epilepsziás rosszullét	0,00002–0,00033%
éjszakai pánikzavar	
alvásfüggő légzésszavarok	2–5%
GERD	8–21%
narcolepsia	0,03–0,05%
enuresis nocturna	0,5%
myoclonusok	
excessiv fragmentált myoclonus	nincs adat
propriospinalis myoclonus	nincs adat
ritmikus mozgászavarok (elalvás során)	nincs adat
akathisia	6,3%
	(schizophreniában)

ban, illetve az események egy része nem köthető szorosan alvófázishoz¹.

Amennyiben csak a mozgás megnyilvánulások jellegzetességeit tekintjük át, látható, hogy az elemi mozgásoktól kezdve összetett mozgás mintázatok is megjelenhetnek. Az időzítés – mint fontos differenciáldiagnosztikai információ – ismerete nélkül nehéz eldönteni az eredetüket.

A fontosabb megjelenési formák a következők:

- myoclonusok,
- ritmikus mozgások,
- disztóniform mozgások,
- komplex cselekvéssorok, esetleg vokalizációval,
- pánikhamszerű vegetatív kísérőtünetek.

Az alvásszerkezet megfelelő ismerete fontos a kórképek diagnosztikájához. A lassú hullámú alváshoz kötődő események (az ébredési zavarok, például alvajárás, alvás alatti beszéd, zavart ébredés stb.) az első mély alvási ciklusban jelentkeznek

2. táblázat. Az ébredési parasomniák közös jellemzői

A jelenség mindig lassú hullámú alvásban jelentkezik, általában az alvás első harmadában és éjszakánként csak egy (esetleg kettő) alkalommal.
Az alvót ilyenkor nehéz felébreszteni, „felébredve” zavartság észlelhető.
A beteg nem emlékszik a történetekre.
Külső ingerekre adott reakciója csökkent.
Gyakoribb gyermekkorban, felnőttkorra az esetek döntő többségében kinövik a panaszokat.
Az alvó magatartási szinten mozgásokat, komplex mozgássorokat produkál, lassú hullámú alvás-EEG jellegzeteségei mellett.

legnagyobb valószínűséggel. Ez azt jelenti, hogy az elalvás utáni első 2-3 órában láthatjuk, várhatjuk. A REM-fázishoz kapcsolódó jelenségek (például REM-magatartászavar, nightmare) pedig az alvás második felében várhatók. A kikérdezés során mindig fontos kitérni az időzítésre, vagyis az alvás során (pontosabban az elalvástól számítva) mikor jelenik meg az oda nem illő mozgástöbblet.

A panaszok kialakulásában nagy szerepe van a disszociációs jelenségeknek, állapotnak („status dissociatus”). Egyes elképzelések szerint az alapját a különböző agyi régiók eltérő „alvási-ébredési állapota” okozza, melynek során megjelennek alvásra jellemző, illetve ébredésre jellemző események is. Ilyen például az alvajárás (somnambulizmus során δ -hullámú mélyalvásban kialakuló éber állapotra jellemző mozgásmegnyilvánulás), vagy a REM-magatartászavarban kialakuló motoros esemény, REM-fázisban⁶.

ÉBREDÉSI PARASOMNIÁK

A leggyakoribb típusok, mint például az alvajárás ebbe a csoportba tartoznak^{7,8}. Főbb képviselői még a zavart ébredés, illetve a sleep terror (pavor nocturnus). Ezek közös jellemzőit a **2. táblázat** tartalmazza.

Az alvajárás a legismertebb képviselő. Az egyszerű felülestől a komplex cselekvéssorokig mindenféle jelenséget leírtak. A legvalószínűtlenebb történetként autózvezetést említettek⁹.

Ritkábban fordul elő az éjszakai félelmetes felrettenés, jelentkezhet gyermek- és felnőttkorban is. Ennek során az alvó felsikolt. Mindenki összefut, megijed. Az érintett minden nehézség nélkül visszaalszik, s másnap nem emlékszik semmire a történetből. A felnőttkori formája kialakulásban pszichés tényezők is szerepet játszhatnak.

Az éjszakai zavart felébredés gyakran előfordul felnőtteken is. Az alvó – illetve helyesebben az ébredő – egy ideig nem tudja, hogy hol van, mi történt. Nem megfelelően viszonyul környezetéhez, alvótársához, sőt akár sérüléseket okozhat.

Fontos tudni, hogy egy lassú hullámú alváshoz kötött mozgásjelenség meglepte nem zárja ki, hogy az adott betegnél másik, ugyanebbe a csoportba sorolható betegség is kialakuljon, sőt általában kombinálódnak, éjszakáról éjszakára változhatnak.

REM-FÁZISHOZ KAPCSOLÓDÓ PARASOMNIÁK

Közös jellemzőjük, hogy többnyire felnőttkorban jelentkeznek, egyes képviselői inkább az idősebb korosztályban fordulnak elő¹⁰. Ahogy az ébredési parasomniáknál, ebben a betegcsoportban is disszociációs jelenségek alakulnak ki, a REM-re jellemző motoros, vegetatív és magatartási események együttállása megszűnik.

A legfontosabb kórkép ebben a csoportban a REM-magatartászavar¹⁰. A REM-fázisra jellemző motoros gátlás felfüggesztődik, ennek következtében megjelenítjük az álmainkat. Ilyenkor az alvótárs futó, verekedő stb. mintázatokot lát, és a beteg felébredve elmondja, hogy álmában kergették, harcolt stb. A REM-magatartászavar legfőbb veszélye a sérülések kialakulása, mely mind a beteget, mind az alvótársat érintheti. Fontos ennek a kórképnek az ismerete abból a szempontból is, hogy bizonyos degeneratív neurológiai kórképek (például Parkinson-betegség, multiszipisztémás atrofia) preklinikai fázisának egyik tünete lehet¹¹.

REM-magatartászavarra jellemző eseménysor jelentkezhet narcolepsiában is. Amíg a narcolepsiában ez a magatartásminta csak ritkán, éjszakánként általában egy alkalommal fordul elő, addig a REM-magatartászavar betegségben éjszakánként többször is megfigyelhető¹².

Alvási paralízis önálló betegségként is előfordul, de a narcolepsiának is lehet kísérő tünete. A lidérces álom (nightmare) hasonlít a lassú hullámú alvásban jelentkező felrettenéshez. A leglényesebb különbségek, hogy a beteg nem vagy nehezen alszik vissza a felrettenés után, valamint inkább felnőtteket érint, visszaemlékszik a történetekre és gyakran fellelhető a háttérben kiváltó pszichés kórkép.

Legfőbb jellegzetességük, hogy nem lehet az előző kategóriákba (ébredési és REM-függő jelenségek) beilleszteni.

A számos képviselő közül csak a bruxizmust szeretnénk kiemelni, mely jó példája annak, hogy – ellentétben az előzőekkel – nem kell mindig nagy, tömeges mozgás ahhoz, hogy az alvásszerkezetet megváltoztassa, az alvást a gyakori mikroébredéseken keresztül felületessé tegye¹³.

Az ébrenlét-alvás határán kialakuló mozgásjelenségek

Ezeket a jelenségeket korábban a parasomniák csoportjába sorolták. Közös jellemzőjük, hogy közvetlenül az elalvás előtti időszakban jelentkeznek, megnehezítve azt, de alapvetően benignus megnyilvánulások. Ezzel elalvási insomnia képét utánozhatják. A leggyakoribb jelenség az elalvási myoclonus. Ennek kapcsán hirtelen, villanásszerű, kezekre, lábakra lokalizálódó megrándulás alakul ki, mely az éppen szendergésből visszaébredési az aludni vágyót. Jelentősége főleg differenciáldiagnosztikai szempontból van, gyakoriak újszülött- és csecsemőkorban is, epilepszia látszatát kelthetik. Fontos még a ritmikus mozgászavarok (fejmozgások, törzsmozgások), illetve a propriospinalis myoclonusok (a fekvő helyzetben megjelenő flexiós jellegű repetitív mozgások) ismerete.

Alváshoz, vagy felébredéshez kapcsolható epilepsziák

A benignus centrotemporalis epilepsziára jellemzőek az éjszakai faciobrachialis motoros rohamok, melyek néha másodlagosan grand mal rohamokba mennek át. A szindróma gyermekeket, fiatal serdülőket érint, és felnőttkorra megszűnik. Szinte bármely antiepileptikum megszünteti a rohamokat (használhatunk carbamazepint, oxcarbazepint vagy lamotrigint).

A frontális lebeny epilepsziák közül a szupplementer motoros áréából induló tónusos rohamok gyakran éjjelente jelennek meg. A nocturnalis frontális lebeny epilepsziára (NFLE) jellemzők az éjszakai hipermotoros rohamok, sokszor disztoniform elemekkel, vokalizációval. A betegség rendszerint fiatalkorban és serdülőkorban kezdődik (a 10–20. életév között), szemben az SWS parasomniákkal, melyek rendszerint fiatalabb életkorban, és a REM-magatartászavarral, mely viszont idősebb

korra jellemző¹⁴. 25%-ban mutat familiaritást, de a pontos genetikai mechanizmust csak néhány esetben ismerjük: a nikotinergerg acetilkolin-receptorokat kódoló gén mutációját lehetett kimutatni. A betegséget tehát feltehetőleg különböző mutációk okozhatják, hiszen még a nikotinergerg receptor-diszfunkcióban is legalább háromféle független mutáció létezik¹⁵. Az NFLE csak 70%-ban reagál antiepileptikumra (főleg carbamazepinre), ezért pusztán a gyógyszer-rezisztencia nem különíti el a parasomniáktól. Mivel mind alvajárásra, mind NFLE-re jellemző a családi halmozódás, ezért ez a szempont sem igazán perdöntő a differenciáldiagnosztikában (melyet máshol részletezünk). Még nagyobb differenciáldiagnosztikai problémát jelezhet az, hogy gyakori az NFLE és a parasomniák együttes előfordulása akár egy családon vagy egyénen belül¹⁶.

A juvenilis myoclonusos epilepsziára (JME) reggeli (ébredés utáni) myoclonusok és grand malok jellemzőek. Ritkábban absence rohamok is előfordulhatnak. Ez a leggyakoribb, felnőttkorban is fennálló epilepsziaforma, a teljes népesség 0,1%-át érinti. A rohamok és myoclonusok alvásmegvonásra fokozódnak, illetve akkor jelennek meg. Első választandó gyógyszere a valproát, mely az esetek 80–90%-ában megszünteti a rohamokat (de levitiracetam, lamotrigin is választható). Fontos tudni, hogy a gyógyszerelést ebben a kórképben soha nem szabad abbahagyni!

A JME „idiopathiás” formakörbe tartozó epilepszia, ami azt jelenti, hogy feltehetőleg genetikai alapú a fokozott görcskészség, a családi halmozódáson kívül nincs más etiológia. Szintén idiopathiás epilepszia az ébredési grand mal epilepszia és az absence epilepszia. Ez utóbbi rendszerint iskoláskorban kezdődik, első választandó gyógyszere az ethosuximid, és az esetek zömében (több mint 70%-ában) serdülőkorra elmúlik. Jellemző rá, hogy az éberségi szint csökkenése provokálja a rohamokat (**3. táblázat**).

3. táblázat. Alvással vagy ébredéssel kapcsolatos epilepsziák

Benignus centrotemporalis gyermekkori epilepszia
Frontális lebeny epilepszia
Szupplementer szenzomotoros
Nocturnalis frontális lebeny epilepszia
Lennox–Gastaut-szindróma
Folyamatos „spike and wave” epilepszia alvásban (CSWS)
Juvenilis myoclonusos epilepszia
Absence epilepszia
Ébredési grand mal

Mozgászavarok mellett jelentkező alvási problémák

A legtöbb mozgászavar megjelenése a bazális ganglionok megváltozott, patológiás működés-
varával magyarázható. Főemlősvizsgálatok alapján tudjuk, hogy a dopaminrendszer működését a cirka-
dián ritmus is befolyásolja.

Az utóbbi 10 évben kezdett a klinikai kutatás a Parkinson-kór nem motoros tünetei felé fordulni¹¹. Egy 2003-as tanulmánynak köszönhetően ma már tudjuk, hogy a betegek életminőségét a nem motoros tünetek jelenléte legalább annyira befolyásolja, mint a klasszikus motoros tünetek (tremor, rigor, bradykinesia) hatása. A Parkinson-betegek közel háromnegyedében a depresszió mellett az alvászavar jelenti a legtöbb gondot okozó nem motoros tünetet.

Érdekes klinikai megfigyelés, hogy az alvás során (már a felületes stádiumokban is) a remegés jelentősen javul vagy akár teljesen meg is szűnhet. Ezzel szemben az izommerevség csak átmenetileg javul. Feltehetőleg az antiparkinson gyógyszerelés folyamatos kiürülésével párhuzamosan, 3-4 órával az elalvást követően az újra kifejezetté váló rigiditás miatt a beteg már fájdalmas izomgörcsökre ébredhet fel. Típusosan a reggeli felébredéskor a rigiditás mellett OFF dystonia is megjelenhet, ami tovább fokozza a beteg fájdalmait.

Egyéb mozgászavarokban, úgymint dystoniában és choreában a túlmozgások általában alvás alatt megszűnnek. Ennek oka szintén ismeretlen.

Insomniák

A populáció valamivel több mint 10%-a krónikus alvási elégtelenségben szenved¹⁷. Számos betegség (mint ahogy az előzőekben láttuk) az éjszakai oda nem illő mozgásmegnyilvánulásokon keresztül teszi tönkre az alvást. Az alvásképtelenség mögött az esetek körülbelül 25%-ában azonban nem látunk, nem találunk kiváltó okot. Számtalanszor látja a hálótárs, hogy valami nincs rendben párja alvásával. Csak azt veszi észre, hogy állandó forgolódás, mocorgás van. Sokszor az insomniában szenvedő már nem is panaszkodik igazán. Az évek során megszokta, hogy nem alszik, nem talált rá segítséget, csak vergődik az ágyban. Ilyenkor a hálótárs megfigyelése, odafigyelése lehet a kulcs a megfelelő szakemberhez forduláshoz.

A beteg ilyenkor általában éber vagy éppen szendereg. Tudatában van a történéseknek. Keresi a megfelelő alvási pozíciót. Gyakran váltogatja a testhelyzetét, esetleg felkel, sétál, visszafekszik.

Hasonlít a részletezett alvászavartípusokhoz. A különbség csak gondos kikérdezéssel deríthető ki. A legfontosabb ismérv az, hogy a beteg emlékszik az éjszakai eseményekre, valamint általában hasonlóan, hosszú idő óta fennálló jelenségről van szó, melyet a nem alvó is megerősít.

Belgyógyászati betegségekhez társuló mozgásmegnyilvánulások: a gastrooesophagealis reflux betegség szerepe

Az éjszaka bekövetkező refluxot (súlyosabb esetekben) szintén kísérheti jellegzetes mozgásmegnyilvánulás. A betegnél nagy, tömeges mozgások figyelhetők meg, köhögésszerű hangok hallhatók, melyeket felébredés is kísérhet. Az éjszaka folyamán számtalanszor ismétlődhet. Fontos tudni, hogy obstruktív alvás apnoe betegség (OSAS) is provokálhatja az éjszakai gastrooesophagealis reflux betegséget (GERD). OSAS kapcsán a repetitív intrathoracalis nyomásváltozás (a csökkent mellúri nyomás szívó hatása révén) teremt meg a gyomorsav regurgitációjának a lehetőségét¹⁸. A GERD természetesen csak egy a számtalan lehetőség közül, mely belgyógyászati eredetű, de gyakoriságát tekintve a legfontosabb differenciáldiagnosztikai eset.

Pszichogén mozgás- és magatartásjelenségek

Alapszabály: egy pszichogén rosszullet – legyen az mozgási, magatartási megnyilvánulással kísért – mindent utánozhat. Ha azonban az organikus hátterű rosszulletekről leírtakat (formakör, időzítés, ismétlődés, életkor-specifitás stb.) átgondoljuk, akkor látható, hogy ezek a rosszulletek számos ponton kilóghatnak a kritériumrendszerekből. Természetesen a leggondosabb kikérdezés, kivizsgálás mellett is előfordulhat, hogy nem tudunk pontos diagnózist, differenciáldiagnózist mondani. Ilyenkor felértékelődik a hosszabb távú megfigyelés, a videóval kiegészített poliszomnográfia, a hosszú távú – akár több napos – video-EEG szerepe¹⁹.

Az egyes alvás alatti mozgásmegnyilvánulások interakciója: klinikai korrelátumok

A különféle, alvás alatti patológiás folyamatok, jelenségek indukálhatják, elősegíthetik egyéb alvászavarok megjelenését²⁰. Gondoljunk például az

alvás alatti evésre (mely önállóan a parasomniacsoportba tartozik), de például obstruktív alvási apnoe betegségben gyakrabban látjuk. Jelentős például az alvási apnoének az epilepszia kialakításában játszott szerepe is – a fokozott számban megjelenő obstruktív apnoés és hypopnoés alvást felületesítő hatásán keresztül megnövelik a rosszullet megjelenésének a kockázatát²¹.

Jellegzetes összefüggés állapítható meg az alvási apnoe betegségben kialakuló mellúri nyomásváltozásnak a refluxbetegség kialakulásában játszott szerepéről is, melyet már ismertettünk¹⁸.

Néha a parasomniák – ismételt – megjelenését maga a hatásos, a repetitív mikroébredéseket okozó kórkép kiiktatása segíti elő. Típuspéldája az alvási apnoe betegség esetén alkalmazott CPAP terápia. A légszínterápia hatására megszűnik a repetitív garatlezáródás és az oxigénhiány. Így a mikroébredések száma csökken, az alvás nem felületes, hanem ismét SWS 3-4 stádiumig mélyül. Ilyenkor – főleg ha korábban már volt a betegnél mélyalváshoz kötött parasomnia (például alvajárás, zavart ébredés) – ez ismét megjelenhet, esetlegesen a terápia hatástalanságát érzékeltetve²². Hasonló jelenség alakulhat ki a periodikus végtagmozgászavar betegség megfelelő kezelése alatt is.

A fentiek alapján az egyes alvás alatti mozgási események diagnosztikája során a vizsgálatoknak, a kikérdezésnek ki kell terjednie egyéb alvászavarokra is. Ki kell derítenünk, hogy az adott jelenség primernek tekinthető, mással nem magyarázható, vagy pedig a kialakulásában szerepet játszik egyéb alvászavar indukáló hatása (szekunder kórforma). Ebben elsődleges szerepe az alvásfüggő légzésvavaroknak és a periodikus végtagmozgászavar betegségnek van.

Az alvásszerkezet és az alvás alatti mozgásmegnyilvánulások összefüggése

A különféle alvás alatti mozgástöbbletek a fiziológias alvásszerveződésben, alvásszerkezetben okoznak változást, módosítják azt. Az alvásszerkezet megváltozása – egyes alvásfázisok felszaporodásával – egyéb alvás alatti mozgástöbblet megjelenését potencirozhatja. Emiatt érdemes röviden áttekinteni a legfontosabb szempontokat.

A parasomniák ébredési csoportjába tartozó kórképek a mély non-REM-alváshoz köthetők. Gyakran a magatartási esemény nélkül is az alvás instabilitása irányában hatnak, nagyobb számban figyelhetünk meg mikroébredéseket. A REM-függő parasomniák inkább a hajnali órákban jelentkeznek.

Az alvás során kialakuló epilepsziás rosszulletek többnyire jellegzetesen a felületes alvásstádiumokhoz (non-REM 1-2) köthetők²³. Kivételt képeznek ez alól például az MTL-ben generalizált tónusos-clonusos rohamok, vagy LGS-ben a tónusos rohamok, melyek mélyalvásban jelentkeznek. Minden olyan kórállapot, amely megnöveli ezeknek az alvásstádiumoknak az arányát alvás során, elősegíti a roham megjelenését. Ilyen például az alvási apnoe betegség, mely minden alvásfázisban megjelenhet, de – tekintettel arra, hogy a repetitív deszaturációk hatására felületesé teszi az alvást – non-REM 3-4 arány alvási apnoe betegségben csökken, döntően non-REM 1-2 stádiumot láthatunk, valamint következményes REM-arány-csökkenést. Apnoék természetesen REM alatt is megjelenhetnek, sőt a szabályozás jellegzetességei miatt számban, időtartamban, súlyosságban kifejezettebbek ebben a fázisban. A nyugtalan láb szindróma alvás alatti kísérője, a periodikus végtagmozgászavar betegség – az apnoékhoz hasonlóan az alvás felszínessé tétele irányban hatnak, megnövelve a non-REM 1-2 arányt, de nem jelentkeznek REM-fázisban.

Az alvásszerkezet mélyülésével egyes hyperkineticus mozgászavarok túlmozgásai csökkennek²⁴, de amennyiben egyéb, az alvásszerkezetet felületesé tevő kórkép (például apnoe) is jelen van, megmaradhatnak jelentős mozgási események – hamisán nem megfelelő terápia látszatát keltve.

Az alvásszerkezettel, alvásfázisokkal fennálló összefüggés mellett érdemes átgondolni az egyes alvás alatti mozgásmegnyilvánulások viszonyát az alvás mikrostruktúrájához, a mikroébredések kialakulásához, szerveződéséhez.

A ciklikus alternáló mintázat (CAP), mely endogén ritmus, a non-REM-alvás természetes velejárója, jellegzetes módon változik, illetve hat az egyes mozgásmegnyilvánulások megjelenésére, időzítésére. Megkülönböztetünk A (aktivációs fázis, corticalis „arousal”) és B fázist. Az A fázis (melynek potenciális triggerként működhet a szomatomotoros események megjelenésére) három alcsoportra osztható (A1, A2 és A3). Ezek megoszlása és funkciója jellegzetes vonásokat mutat. Az A1 altípus az egyes alvásciklusok elején jelentkezik nagyobb számban, szerepe az alvás elmélyülésében van. Ezzel ellentétben az A2 és A3 altípusok a ciklus második felében dominálnak és a REM-fázis előkészítésében lehet szerepük. Általánosságban elmondható, hogy az emelkedett CAP-szám a rosszabb alvásminőséggel korrelál.

Az egyes alvás alatti patológiás események jellegzetes összefüggéseket mutatnak az egyes altípusokkal. Gyermekkorban szinte minden alvászavar

(alvási apnoe betegség, figyelemhiányos hiperaktív állapot stb.) csökkenti a CAP-rátát, de az ébredési parasomniákban ez emelkedett²⁵. Alvási apnoe betegség esetén ez az A1 index csökken, az A2 és A3 index változatlan marad. Ébredési parasomniák esetén az A1 index emelkedik, míg az A2 és A3 index változatlan. Jól mutatja ez az összefüggést az A1 altípus funkciójával is, mivel az apnoék az alvás felületesedéséhez vezetnek, míg az ébredési parasomniák mély non-REM-fázisban jelentkeznek.

Egyes epilepsziák megjelenése (fokális roszullétek, temporalis epilepszia) a non-REM-fázison belül sem véletlenszerű, hanem a CAP A fázisával korrelálnak²⁶. Hasonló figyelhető meg NFLE esetén is. Jellegzetes lehet, hogy a hosszabb rohamtartamú formakörben a rosszullet motoros jeleit hosszabb CAP-sorozat előzi meg, jelezvén az alvás instabilitását. Ennek az instabilitásnak a grand mal roham kialakulásában is szerepe van, az emelkedett CAP-ráta triggerelheti a rosszulletet.

A nem epilepsziás eredetű motoros megnyilvánulások esetén is megfigyelhető a CAP A fázisának erősítő, kapuzó szerepe, míg a B fázis mint szűrő hathat²⁶. A periodikus végtagmozgások (PLM) is CAP-asszociáltak, főként az A2 és A3 altípussal szorosan kapcsolatosak jelennek meg. Ezzel ellentétben az ébredési parasomniák esetén A1-kapcsoltság és aránynövekedés figyelhető meg. Érdekes különbség az egyéb parasomniákkal összevetve, hogy bruxizmus esetén a motoros megnyilvánulás A3 fázis során jelentkezik. A korábbi fejezetekben láttuk egyes mozgászavarok (például Parkinson-betegség) jellegzetes túlmozgásainak alvás alatti csökkenését. A nyugalmi tremor nem hiányzik teljesen alvás alatt sem, non-REM-fázisban arousal (CAP) során a tremor megjelenhet.

Az arousalküszöb az életkorral párhuzamosan jellegzetesen változik. Gyermekkorban magasabb, felnőttkorban lecsökken. Ennek a gyakorlati következménye az, hogy gyermekkorban ugyanaz az ébresztő inger kevésbé vált ki ébredési reakciót, mint felnőttkorban. A korspecifikus változás magyarázatául felmerül az alvás folyamatosságának, szerkezetének megóvása gyermekkorban²⁷.

Megjegyzendő, hogy a poliszomnográfiai vizsgálatok során a mikroébredések megítélésére alkalmazott kritériumok (AASM) nem mutatnak teljes átfedést a CAP terminológiával, az előbbieket az A2 és A3 altípusnak felelnek meg²⁸. A CAP A1 altípus ismerete kiegészítő információ az alvás instabilitása, mikrostruktúrája pontos megítélésében.

Mindezekből látható, hogy az alvás alatti motoros események megjelenése, lezajlása, időzítése nem véletlenszerű folyamat, hanem a non-REM-fázis során a ciklikus alternáló mintázat mint endo-

gén ritmus által szabályozott, kapuzott mechanizmus.

Alvásfüggő mozgásmegnyilvánulások hatása az alvás-ébrenlét ciklusra

Az előzőekből látható, hogy milyen sokrétű, szerteágazó folyamatok vezetnek mozgáseményekhez az alvás során. Nyilván ezek nem csak az éjszaka nyugalmát zavarják. Alapvetően nem alvászavarokban, hanem az alvás-ébrenlét ciklus rendellenességeiben kell gondolkodnunk. Ez azt jelenti, hogy bármi zavarja is az alvást, ezen keresztül az alvásszerkezetet, az kihat a teljes 24 órás ciklusunkra. Természetesen ez visszafelé is igaz: a napi aktivitásunk, nappali történések szintén kihatnak az alvásrára, alvásszerkezetre.

A felsorolt mozgásjelenségek különböző módon és súlyossági fokkal teszik tönkre az alvásszerkezetet. Közös bennük, hogy felületessé teszik azt, nem tud elmélyülni az alvás, akár valós felébredés is kialakulhat. Obstruktív alvási apnoe betegség esetén a repetitív deszaturációk súlyos esetben óránként 30-nál többször jelentkeznek. A lassú hullámú alváshoz kapcsolódó parasomniák jóval ritkábban (1-2) jelentkeznek egy éjszaka során, de ilyenkor felébredés kísérheti, s ez megszakítja az alvás folytonosságát. Azonban fontos tudni, hogy ebben a csoportban jellemző, hogy akkor is látunk kóros eltéréseket az alvásszerkezetben, amikor nincs éppen mozgási, magatartási megnyilvánulás. Ezek a jellemzők a mikroébredések, melyek számuktól, gyakoriságuktól függően felületessé teszik az alvást. Az alvásfüggő epilepsziák hatása erre a csoportra hasonlít. A rosszullet és az azt kísérő reakciók (felriadás, félelem a visszaalvástól stb.), valamint a rosszullet nélküli elektromos EEG-s jelenségek (interictalis epileptiform kisüléssorozat) hatására szintén károsodik az alvásszerkezet. Bizonyos parasomniák például REM-fázisban jelentkeznek, annak megfelelő lezajlását, szerveződését gátolják, ezen keresztül például a kognitív folyamatok károsodhatnak. A nyugtalan láb szindróma többféleképpen is befolyásolja alvásunkat. Az este előtt jelentkező mozgáskényszer megnehezíti elalvásunkat, az alvás során jelentkező repetitív lábmozgások nem engedik elmélyülni azt.

Minden említett mozgásjelenség az alvásszerkezet megváltozása, az alvás folyamatosságának megszakadása, felületesebbé válása irányában hat. Az egyik legfontosabb következmény az aluszékonyosság. Definíciójához nem csak az a jól ismert tény tartozik, miszerint ellenállhatatlan alvaskényszer jelentkezik különféle élethelyzetekben. Sokszor

4. táblázat. Az anamnéziszfelvétel szempontjai

A beteg és a hozzátartozók kikérdezése: a születés körülménye (koraszülés, érettség, esetleges lázgörcs), gyermekkori betegségstörténet (furcsa mozgások, például alvajárás megléte) felderítése.
A beteg visszaemlékszik-e a történetekre és hogyan, illetve ilyenkor emlékszik-e álmokra?
Milyen rendszerességgel (hetente, havonta hányszor) jelentkeznek a furcsa viselkedés?
Egy éjszaka hányszor figyelnek meg eseményt és hogyan jellemzik azt?
A mozgáseseemény az éjszaka melyik részében jelentkezik, azaz milyen az időzítése?
A rosszullet vagy a furcsa mozgás mindig ugyanúgy zajlik-e (sztereotip) vagy pedig változókéony?
Vannak-e egyéb kísérőjelenségek (izzadás, nyáladzás, incontinencia, horkolás, légzéskihagyás)?
Kialakulnak-e sérülések, és milyen súlyosságúak?
Ki lehet-e deríteni olyan tényezőt, amely provokálja, elősegíti az események megjelenését (például alvásmegvonás, alkoholfogyasztás)?
Jelentkezett-e hasonló esemény a család több tagja vagy esetleg a szülők esetében?
Alvási szokások (például ágyban töltött idő, alvásidő, felébredések, az alvás időzítése, több műszakos munkakör stb.)
Társbetegségek

nem látunk nyilvánvaló jeleket (ásítás, elalvás hosszabb időre). Az esetek egy részében mikroalvás jelentkezik, ezt a külső szemlélő észre sem veszi. A mikroalvás 1-2 másodperces „bealvásokat” jelent, ilyenkor az EEG-n átmeneti lassulást látunk²⁹. Jelentősége talán még nagyobb, mint a jól felismerhető szokásos bealvások, hiszen annak a környezet és a beteg is tudatában van, megfelelő óvintézkedéseket tudnak tenni.

A kivizsgálás legfontosabb lehetőségei, elemei

AZ ANAMNÉZISFELVÉTEL SZEMPONTJAI

Az alvásfüggő mozgászavarok legfőbb diagnosztikai nehézségét pontosan a megjelenés körülményei (alvás alatt történik, nincs mindig szemtanú, a beteg csak ritkán emlékszik vissza a történetekre) adják. Emiatt különös gondosságot, speciális stratégiát igényel az alvással kapcsolatba hozható mozgásformák kivizsgálása³⁰. A legfontosabb kérdéseket a **4. táblázat** tartalmazza.

Amennyiben ezeket végiggondoljuk, az esetek többségében eldönthető, hogy milyen mozgástöbbletről van szó. A mai technikai fejlettség mellett szinte minden háztartásban jelen levő videokamera vagy mobiltelefon használatával megkérhetjük az alvótársat, hogy készítsen felvételt az eseményekről. Alvásnapló segítségével (melyet a beteg tölt akár hetekig) feltérképezzük az alvási szokásokat, mely segítségünkre lehet a panaszok eredetének megítélésében.

EPILEPSZIA VERSUS PARASOMNIA: AZ ELKÜLÖNÍTÉS ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSAI

Az elkülönítésben a legfontosabb a mozgásjelenségek sztereotip vagy variábilis lezajlásának megítélése, időzítésének és ismétlődésének az ismerete¹⁹. E három alapvető jellemző ismeretében az esetek jórészt nagy biztonsággal megítélhető az eredet. A differenciáldiagnosztikához fontos információt szolgáltathatnak a hozzátartozók, de a video-EEG-monitorozás és a polyszomnográfiai vizsgálat egyértelmű bizonyítékot szolgáltatathat a mögöttes kórfolyamat megítélésében is.

A REM-magatartászavart a temporális lebeny epilepsziában jelentkező komplex parciális (pszichomotoros) rohamtól, az alvajárást sokszor a temporális roham postictalis zavartságától kell elkülöníteni. De még ennél is nagyobb kihívás a nocturnalis frontális lebeny epilepszia (NFLE) és a többi parasomnia elkülönítése. Ez a típusú epilepszia éjszakai hipermotoros rohamokkal jár, elsősorban az éjszakai félelmes felrettenéstől kell elkülöníteni.

Epileptiform eredet mellett szól a sztereotip, szinte mindig ugyanolyan módon zajló motoros mintázat. Gyakran a motoros megnyilvánulás disztoniform, ballisztikus elemeket tartalmaz (például nocturnalis frontális lebeny epilepsziában). A parasomniák variábilisabban jelentkeznek, alkalomról alkalomra más mozgás megnyilvánulásokat láthatunk akár a somnambulizmus, akár REM-magatartászavar esetén. Amíg a legtöbb parasomnia éjszánként többnyire egy alkalommal jelentkezik, addig az alvásfüggő epilepsziák többször is ismétlődhetnek az alvás során.

5. táblázat. Parasomniák, alvás során jelentkező epilepsziák és pszichogén események elkülönítése a klinikum alapján

	NREM-parasomnia	REM-parasomnia	Epilepszia	Pszichogén mozgászavar
Időzítés:	első harmad	az alvás utolsó harmadában	bármikor	bármikor
Visszaemlékezés:	általában nincs	van	általában nincs	lehet
Sztereotip mozgások:	nincs	nincs	lehet	nincs
„Rosszullétek” száma/éj:	általában 1 ×	általában 1 ×	többször	változatos

Az epileptogén eredetű események időzítése nem olyan körülírt, mint a parasomniáké, az éjszaka során bármikor megjelenhetnek. A parasomniák esetén az alvajárás konzekvensen az alvás első harmadában, míg a REM-magatartászavar a hajnali időszakban jelenik meg a legnagyobb valószínűséggel.

A legfontosabb szempontokat és jellemzőket az **5. táblázat** tartalmazza. Az események pontos megfigyelésében, megítélésében nagy jelentősége van az akár több napos video-EEG-vizsgálatnak³¹. Mindazonáltal, még a video-EEG specificitása és szenzitivitása sem 100%-os a differenciáldiagnózisban¹⁹.

A FRONTÁLIS LEBENY EPILEPSZIA – PARASOMNIA SKÁLA SZEREPE A DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁBAN

A parasomnia-epilepszia differenciáldiagnosztika nem áll meg a felsorolt lehetőségeknél. Speciális, a jellegzetességei alapján (motoros mintázat jellege és az EEG-pozitivitás hiánya) legnagyobb kihívást a nocturnalis frontális lebeny epilepszia (NFLE) és az ébredési parasomniák elkülönítése jelenti. Annak ellenére, hogy a patofiziológiájukban számos közös vonás, összefüggés található (például frontális kolinerg ébresztő mechanizmusok, funkciók, feltételezhető genetikai háttér)⁶, a differenciálást számos különbség teszi lehetővé. Az NFLE 25–44%-ában negatív az ictalis EEG, az esemény rövid, hiányzik a postictalis lassulás. A probléma ráadásul az, hogy ictalis EEG-hez csak éjszakai video-EEG-vel juthatunk, ami nemcsak költséges, hanem nehezen hozzáférhető eljárás. A rutin EEG során ugyanis itt nem jelenik meg epilepsziára jellemző potenciál. Ezek hiányában a korábban ismertetett három alapvető jellemző (időzítés, ismétlődés, variabilitás) mellett számos egyéb jellemző segítheti a valószínűségi differenciálást. Ennek az eszköze a FLEP (frontális lebeny epilepszia és parasomnia) skála¹⁶. Az említettek mellett figyelembe veszi a panaszok életkori kezdetét, tartamát, a visszaemlékezést az eseményre, valamint a voka-

lizáció jelenségét. A kérdésekre adott válaszok pontszáma alapján alakul ki a FLEP-skála pontértéke. A vizsgálatok alapján megfelelő specificitással és szenzitivitással képes elkülöníteni az egyes parasomniákat az NFLE-től. A FLEP-skálát a **6. táblázat** mutatja.

Ugyan a FLEP-skála nem tartalmaz rá vonatkozó kérdéseket, de a differenciálásban segítséget nyújthatnak a következő megfigyelések is:

Ébredési parasomniáknál az esetek közel felében provokáló faktorként azonosítható külső környezeti inger (zaj) vagy a szervezeten belülről jövő esemény (köhögés, horkolás), az NFLE esetén ilyen csak az esetek kevesebb mint 10%-ában volt kimutatható. Míg az NFLE esetén az események közel 90%-ában felébrednek a betegek a rosszullétek követően, ébredési parasomniáknál ez csak az esetek ¼-ében mutatható ki, jellemzőbb a lassú hullámú alvás folytonosságának a fennmaradása⁶.

A KIVIZSGÁLÁS LEHETŐSÉGEI: POLISZOMNOGRÁFIA, VIDEO-EEG

Amennyiben az anamnesztikus adatok, a roham leírása, az alvótárs beszámolója nem elég az éjszakai mozgástöbbség megítéléséhez, a vizsgálatokat video-EEG-vel, vagy videomegfigyeléssel egybekötött poliszomnografiával egészíthetjük ki. Ez utóbbi során egy éjszaka rögzítjük az agyi elektromos jeleket (EEG), szemmozgást, izomtónust, horkolás hangját, légáramlást, hasi és mellkasi légzőmozgásokat, testhelyzetet, a vér oxigénszintjét, pulzust, EKG-t és végtagmozgásokat.

Amennyiben a vizsgált éjszakán észlelünk eseményt, megfigyelhetjük a jellegzetességeit, időzítését, ismétlődését, és esetlegesen a provokáló, mikroébredéseket okozó faktorokat (például repetitív apnoe, végtagmozgások stb.).

Poliszomnografiás vizsgálat az Amerikai Alvás- és Medicina Akadémia (AASM)³² szerint a következő esetekben ajánlott:

– A mozgástöbbség atípusos a megjelenési időben, magatartásmintázatában, azaz a megjelenési

6. táblázat. FLEP (Frontal Lobe Epilepsy Parasomnia) skála

Klinikai jellemző		Pontszám
Kezdet:		
Milyen életkorban jelentkeztek az első tünetek?	55 év alatt	0
	55 év felett	-1
Tartam:		
Mennyi ideig tart egy tipikus rosszullét?	2 perc alatt	+1
	2-10 perc	0
	10 perc felett	-2
Események száma:		
Hányszor jelentkezik a rosszullét egy éjszaka?	1-2	0
	3-5	+1
	5-nél több	+2
Időzítés:		
Az éjszaka melyik részében jelentkeznek a rohamok?	30 percen belül (elalvástól)	+1
	más időzítéssel	0
Tünetek:		
Jelentkezik-e aura?	igen	+2
	nem	0
Vándorol-e hálósobán kívülre a beteg az esemény során?	igen	-2
	nem (vagy bizonytalan)	0
Komplex, célszerű magatartás a rohamok során? (például tárgyak felvétele, öltözködés)	igen	-2
	nem (vagy bizonytalan)	0
Szerepel-e disztóniform tartás az anamnézisben? (például tónusos végtagextenzió, görcs)	igen	+1
	nem (vagy bizonytalan)	0
Sztereotipicitás:		
Az események nagyfokban sztereotípek, vagy variábilisak?	nagyfokban	+1
	kissé variábilis	0
	nagyon variábilis	-1
Emléknyom:		
Emlékszik a beteg a rosszullétre?	igen	+1
	nem	0
Vokalizáció:		
Beszél-e a beteg az esemény alatt? Ha igen, visszaemlékszik-e rá?	nem	0
	igen (hangok, egy szó)	0
	igen (összefüggő, részleges vagy hiányzó visszaemlékezés)	-2
	igen (összefüggő, visszaemlékezéssel)	+2

Forrás: Arch Neurol 2006;63(5):705-9.

forma és az időzítés között ellentmondás áll fenn. Ilyen lehet például az álomtevékenységhez tartozó magatartásmintázat, mely nem az alvás REM-dominanciát mutató utolsó harmadában jelentkezik.

– Szokatlan életkori kezdet: például a leírás alapján egyértelműen bizonyos parasomniának besorolható mozgástöbblet nem a betegségre jellemző életkorban kezdődik, megbízható anamnesztikus adatok alapján gyermekkorban még nem volt jelen.

– A sérülések kockázata nagy. Ilyenkor gyors és megfelelő terápiás stratégia kialakítása miatt szükséges a pontos diagnosztika.

– Sztereotip, repetitív eseményeket figyelnek meg: ekkor az epiletogén eredet valószínűsége nagy.

– Szokatlan gyakorisággal jelentkeznek az események.

– Kifejezett másnapi aluszékonyosság vagy insomni kíséri a panaszokat. Ezek a kísérőjelenségek

esetleges egyéb primer alvászavar (alvásfüggő légzészavar, alvásfüggő mozgászavar) mikroébredéseket okozó szerepére hívják fel a figyelmet.

– Alvási apnoe betegségre, nyugtalan láb szindrómára utaló egyértelmű panaszai vannak a betegnek, melyek – mint korábban láttuk – a patológias mikroébredés-rendszeren keresztül indukálhatnak egyéb mozgászavarokat.

Az epilepszia kivizsgálása során alkalmazott hosszú távú video-EEG-monitorozás megfelelő, kiterjesztett elektródakészlet alkalmazásával felhívhatja a figyelmet egyes alvászavarok meglétére. Kiegészítésként javasolt alap kardiorespiratorikus paraméterek regisztrálása. Ilyenek lehetnek például az pulzoximéter, a nasalis légáramlás, valamint a mellkasi légzési aktivitás megfigyelése.

Amennyiben a vizsgálat során felmerül az összefüggés alvászavarral, lehetőség van kiterjesztett, több kardiorespiratorikus és egyéb paramétert (például végtagi izom-EMG) is tartalmazó poliszomnográfias vizsgálat kivitelezésére alváslaboratóriumi körülmények között.

Természetesen az irány visszafelé is igaz. Alvásfüggő mozgászavarok vizsgálata során videoregisztrálással egybekötött poliszomnográfias vizsgálat javasolt. Természetesen ilyenkor nem elég az alvás makro- és mikrostruktúrájának leírásához rutinban használt frontális, centrális és occipitalis EEG-csatornák használata, hanem szükséges a minimum 21 csatornás EEG-regisztrálás (egyes poliszomnográfok esetében akár 32 vagy több EEG-csatorna is rendelkezésre áll). Pozitív esetben további, hosszú távú monitorozásra javasolt irányítani a beteget epilepsziamonиторozó egységbe.

Jogi, igazságügyi vonatkozások: a differenciáldiagnosztika felhasználásának speciális területe

Az alvászavarok közül elsősorban egyes parasomniák esetén merül fel számtalan kérdés az igazságügyi vonatkozásokkal kapcsolatban^{9, 33}. Láthattuk, hogy a legváltozatosabb magatartási megnyilvánulások alakulhatnak ki, az egyszerű járkálástól a célirányos cselekvésekig (mint például az autóveze-

tés). Azonban bármennyire célirányosnak tűnik a viselkedés, a beteg nincs tudatában a cselekedeteinek, melyek lehetnek akár kriminális jellegűek is. Ilyenkor felmerül a kérdés, hogy büntethető-e a beteg, valóban parasomniával állunk-e szemben. A differenciáldiagnosztika szempontjából legfontosabb az epileptogén eredet kizárása.

Számtalanszor előfordul az ellenkezője is. Súlyos sérüléseket, esetleg halált okozó bűncselekmény során történik hivatkozás arra, hogy az elkövető somnambulizmusban szenved. Hasonló a szexuális bűncselekmények esetén a sexsomniának a védekezésben betöltött szerepe.

E tények, jelenségek miatt fontos az alapos, minden körülményre kiterjedő, megfelelő anamnézisre, szülők, hozzátartozók kikérdezésére, szükséges esetben alvászvizsgálatra alapozott diagnózis. Ebben nyújthatnak segítséget alvásmedicinában jártas szakemberek és az alváslaboratóriumi hálózat.

Ajánlások

Az alvás alatt jelentkező mozgási és magatartási események sokszínűsége, a háttérben meghúzódó kórformák és kórokok összetettsége komoly kihívás elé állíthatja a szakembereket. A gondos, minden szempontra kiterjedő kikérdezés poliszomnográfias vizsgálattal kombinálva, esetlegesen többnapos video-EEG-megfigyeléssel egybekötve megkönnyíti a diagnózis felállítását. Az éjszaka nyugalma (mind a beteg, mind az alvótárs számára) elengedhetetlen feltétele a megfelelő szellemi és fizikai teljesítmény megtartásának. Ennek biztosítására megfelelő terápiás eljárások állnak rendelkezésre. A bemutatott differenciáldiagnosztikai, szabályozási elvek ismerete hozzájárul a pontosabb diagnózishoz, mely több szubdiszciplína (alvásmedicina, epileptológia, törzsdúci mozgászavarok stb.) szorosabb együttműködését, együttgondolkodását igényli a napi gyakorlatban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kovács Norbert munkáját a Magyar Tudományok Akadémia Bolyai János Ösztöndíja, a Pécsi Tudományegyetem Romhányi Ösztöndíja és az OTKA PD103964 segítette.

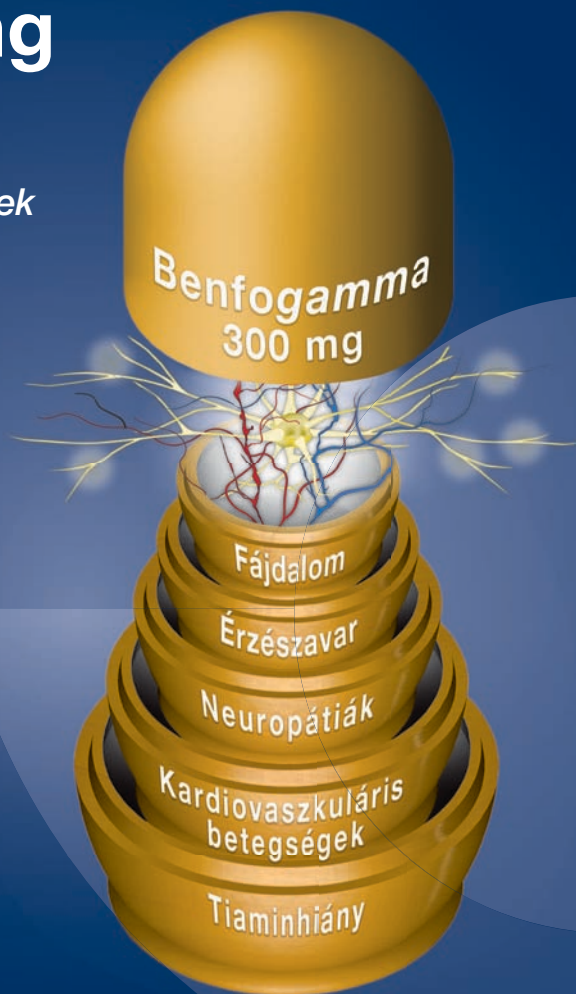
IRODALOM

1. ASDA: American Academy of Sleep Medicine: The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, III, 2005.
2. Brock E, Shucard DW. Sleep apnea. *Am Fam Physician* 1994;49:385-94.
3. Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J Sleep Res* 1997;6:276-80.
4. Llana-González MA, et al. Restless legs syndrome. *Rev Neurol* 2009;48(Suppl. 1):S33-6.
5. Trotti LM, Rye DB. Restless legs syndrome. *Handb Clin Neurol* 2011;100:661-73. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/B978-0-444-52014-2.00047-1>.
6. Halász P, Kelemen A, Szűcs A. Physiopathogenetic interrelationship between nocturnal frontal lobe epilepsy and NREM arousal parasomnias. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012. ID 312693.
7. Hughes JR. A review of sleepwalking (somnambulism): the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2007;11:483-91.
8. Plazzi G, et al. Sleepwalking and other ambulatory behaviours during sleep. *Neurol Sci* 2005;26(Suppl 3):93-8.
9. Ebrahim IO, Fenwick P. Sleep-related automatism and the law. *Med Sci Law* 2008;48:124-36.
10. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (ed.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 897-916.
11. Iranzo A. Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011;310:283-5. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jns.2011.07.049>.
12. Cipolli C, Franceschini C, Mattarozzi K, Mazzetti M, Plazzi G. Overnight distribution and motor characteristics of REM sleep behaviour disorder episodes in patients with narcolepsy-cataplexy. *Sleep Med* 2011;12:635-40. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.sleep.2010.12.016>.
13. Huynh N, Kato T, Rompré PH, Okura K, Saber M, Lanfranchi PA, et al. Sleep bruxism is associated to micro-arousals and an increase in cardiac sympathetic activity. *J Sleep Res* 2006;15:339-46.
14. Tinuper P, Bisulli F, Provini F. The parasomnias: Mechanism and treatment. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 7):12-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03710.x>.
15. Ferini-Strambi L, Sansoni L, Combi R. Nocturnal frontal lobe epilepsy and the acetylcholine receptor. *Neurologist* 2012;18:343-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/NRL.0b013e31826a99b8>.
16. Derry C. Nocturnal frontal lobe epilepsy vs parasomnias. *Current Treatment Options in Neurology* 2012;14:451-463. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11940-012-0191-8>.
17. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA* 2013;309:706-16. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/jama.2013.193>.
18. Shepherd K, et al. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011;15:561-70. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s11325-010-0404-x>.
19. Derry CP, et al. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1775-91.
20. Guilleminault C, et al. Sleepwalking and sleep terrors in prepubertal children: what triggers them. *Pediatrics* 2003;111:17-25.
21. Foldvari-Schaefer N, Andrews ND, Pomsriniyom D, Moul DE, Sun Z, Bena J. Sleep apnea and epilepsy: who's at risk? *Epilepsy Behav* 2012;25:363-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.yebeh.2012.08.032>.
22. Millman RP, Kipp GJ, Carskadon MA. Sleepwalking precipitated by treatment of sleep apnea with nasal CPAP. *Chest* 1991;99:750-1.
23. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; pii:S1525-5050:00682-8.
24. Driver-Dunckley ED, Adler CH. Movement disorders and sleep. *Neurol Clin* 2012;30:1345-58. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ncl.2012.08.019>.
25. Bruni O, et al. Cyclic alternating pattern: A window into pediatric sleep. *Sleep Med* 2010;11:628-36. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.sleep.2009.10.003>.
26. Parrino L, et al. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev* 2006;10:267285.
27. Franco P, et al. Arousal from sleep mechanisms in infants. *Sleep Med* 2010;11:603-14. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.sleep.2009.12.014>.
28. Parrino L, et al. Relationship of slow and rapid EEG component of CAP and ASDA arousal in normal sleep. *Sleep* 2001;24:881-5.
29. Blaivas AJ, Patel R, Hom D, Antigua K, Ashtyani H. Quantifying microsleep to help assess subjective sleepiness. 2007;8:156-9.
30. Hughes JR. A review of sleepwalking (somnambulism): the enigma of neurophysiology and polysomnography with differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2007;11:483-91.
31. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:42-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.spen.2008.03.007>.
32. Chesson Al Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, et al. The indications for polysomnography and related procedure. *Sleep* 1997;20:423-87.
33. Umanath S, et al. Sleepwalking through history: medicine, arts, and court of law. *J Hist Neurosci* 2011;20:253-76. <http://dx.doi.org/doi:10.1080/0964704X.2010.513475>.

Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

- **csökkenti a diabeteses szövődmények progresszióját^{1,2,3}**
- **gátolja a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát^{4,5}**
- **megelőzi a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót¹**
- **segíti a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest⁶**



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133; 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giordano I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gundert-Flenny U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997

Benfogamma 300 mg filmtableta - rövidített alkalmazási előírás
ATC kód: A11DA03

Terápiás javallatok: A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott, ha a B1-vitaminhiányos állapotok kezelését étrendi eszközökkel nem lehet megoldani.

Adagolás és alkalmazás: Amennyiben másképp nem rendelik, a szokásos adag naponta egyszer 1 filmtableta. A filmtablettákat egészben, egy kis folyadékkal kell lenyelni. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben Benfogamma 300 mg filmtablettát kell szedni legalább 3 hétig. Ezután a fenntartó kezelést a terápiás válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápiás válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni.

Ellenjavallatok: Benfotiaminnal, tiamminnal vagy a Benfogamma 300 mg filmtableta bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exantherma), gasztrointesztinális zavarok (pl. hányás) Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placeboval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való oki összefüggés nem kielégítően tisztázott és dózisfüggő lehet.

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V)

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA: Würwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA: 2012. 03.08.

A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2012. augusztus 24.

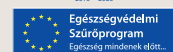
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Aktuális árak a www.oep.hu honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén	KGy keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen

Magyarország átfogó
egészségvédelmi szűrőprogramjának
Aranyfokozatú Főtámogatója



Magyarország átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja
2016 - 2020



A Magyar Diabetes Társaság Aranyfokozatú támogatója.

Würwag Pharma Kft., 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54. Tel.: (06 1) 345-7350, fax: 345-7353, www.woerwagpharma.hu, e-mail: info@woerwagpharma.hu

CHRONIC CEREBROSPINAL VENOUS INSUFFICIENCY – DISEASE OR MISDIAGNOSIS?

Gyula PÁNCZÉL¹, István SZIKORA², Zsolt BERENTEI², István GUBUCZ², Miklós MAROSFŐI², Krisztina KOVÁCS¹, Anikó RÓZSA¹, Csilla RÓZSA³

¹Department of Neurology, Péterfy Sándor u. Hospital and Center of Traumatology Budapest

²Department of Neurointervention, National Institute of Clinical Neurosciences, Budapest

³Department of Neurology, Jahn Ferenc Teaching Hospital Budapest



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0179>

www.elitmed.hu

KRÓNIKUS CEREBROSPINALIS VÉNÁS ELÉGTELENSÉG – BETEGSÉG VAGY TÉVES DIAGNÓZIS?

Pánczél Gy, MD, PhD; Szikora I, MD, PhD; Berentei Zs, MD; Gubucz I, MD; Marosfői M, MD; Kovács K, MD; Rózsa A, MD; Rózsa Cs, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(5–6):179–182.

Kapcsolódó



klikk online

Background and purpose – Former studies reported internal jugular vein stenosis in patients with multiple sclerosis. We aimed to evaluate if these venous stenoses were real and cerebral venous outflow of patients with multiple sclerosis differed from that of normal controls.

Methods – 20 controls were prospectively investigated by angiography and duplex ultrasound. Seven patients with multiple sclerosis underwent angiography in other centers; we reviewed these registrations and performed venous ultrasound examinations.

Results – Angiography displayed >50% stenosis of internal jugular vein in 19 controls (69±17% on the right and 73±13% on the left side) and <50% stenosis in 1 control (43.5% and 44.6%). All 7 patients had at least one-sided stenosis. The mean degree of stenosis was 63±16% on the right and 67±13% on the left side. There was no significant difference in the degree of stenosis between patients and controls. However, these “stenoses” disappeared if the contrast agent was injected at a catheter position below the orifice of the subclavian vein during venography. The venous flow volume was also similar between groups: 479.7±214.1 and 509.8±212.0 ml/min (right and left side) in the patients and 461.3±224.3 and 513.6±352.2 ml/min in the control group; p=0.85 and 0.98 (right and left). Color and power duplex imaging also revealed normal blood flow of the internal jugular vein in all patients and controls.

Conclusion – The cerebral venous status of patients with multiple sclerosis and controls were similar. The angiographic “stenoses” were virtual, caused by the contrast dilution effect of the non-contrast blood stream of the subclavian vein.

Keywords: multiple sclerosis, ultrasound, angiography, cerebral circulation, cerebral veins

Bevezetés és célkitűzés – Korábbi vizsgálatokban felvetették a vena jugularis interna szűkületének szerepét a sclerosis multiplex kialakulásában. Vizsgálatunk annak tisztázását célozta, hogy valóban kimutatható-e stenosis a sclerosis multiplexes betegeknek, illetve különbözik-e az agyi vénás kiáramlás a betegeknek és egészséges személyeknek.

Módszer – Húsz kontrollszemély prospektív angiográfiás és duplex ultrahangvizsgálatát végeztük el. Elemeztük hét sclerosis multiplexes beteg külföldi központban végzett vénás angiográfiás felvételeit, és a betegek duplex ultrahangvizsgálatát is elvégeztük.

Eredmények – Az angiográfia >50%-os vena jugularis interna stenosisot mutatott ki 19 kontrollnál [69±17% (jobb), 73±13% (bal)] és <50%-os stenosisot egy kontrollszemélynél (43,5% és 44,6%). Mind a hét betegnél volt szignifikáns stenosis [63±16% (jobb), 67±13% (bal)]. A stenosis mértéke a két csoportban nem tért el lényegesen. Ez a „stenosis” azonban eltűnt, ha venográfia során a kontrasztanyagot a vena subclavia beömlésétől proximálisan fecskendezték be. A vénás áramlási volumen szintén hasonló volt a két csoportban: 479,7±214,1 és 509,8±212,0 ml/min (jobb és bal) a betegek és 461,3±224,3 és 513,6±352,2 ml/min a kontrollok esetében [p=0,85 (jobb), 0,98 (bal)]. A color és power duplex ultrahangfelvételek szintén megtartott vénás áramlást mutattak ki valamennyi beteg és kontrollszemély esetében.

Következtetés – A sclerosis multiplexes betegek és a kontrollszemélyek agyi vénás keringése nem különbözött egymástól. Az angiográfiás „stenosis” csupán virtuális jelenség, amely azáltal alakul ki, hogy a vena subclaviából érkező, kontrasztanyagot nem tartalmazó vér kimossa a vena jugularis interna proximális szakaszát kitöltő kontrasztanyagot.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, ultrahang, angiográfia, agyi keringés, agyi vénák

Correspondent: Gyula PÁNCZÉL, MD, Department of Neurology, Péterfy Sándor u. Hospital and Center of Traumatology, Budapest; 2084 Pilisszentiván, Lenvirág u. 7. E-mail: panczel@t-online.hu

Érkezett: 2013. december 15. Elfogadva: 2014. április 22.

Venous stenosis was reported in all multiple sclerosis (MS) patients and none of control subjects in ultrasound (US) and venographic studies; the internal jugular, vertebral and azygos veins were affected^{1,2}. Based on their 100% sensitive and specific results the authors proposed an alternative etiology of MS named chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI)³⁻⁵. However, several US and angiographic studies⁶⁻¹⁰ including our investigations [Panczel G, Kovacs K, Horvath R, Rozsa C. Internal jugular vein stenosis cannot be found in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258 (Suppl 1):S155.] challenged the theory. We aimed to answer two questions: do these internal jugular vein (IJV) stenoses exist in MS patients and does the cerebral venous outflow differ between MS patients and control subjects?

Patients and methods

The IJVs of 20 consecutive patients (mean age 47.1±10.8 y, six males, 14 females) were examined by angiography, who were scheduled for a control digitally subtracted angiography (DSA) after interventional therapy of intracerebral aneurysm and had no known venous pathology or MS; these recordings served as controls. During angiography a selective internal carotid artery injection of 10 cc contrast media (Omnipaque 300 mg/cc) was administered at each angiographic run with long injection time (more than 3s), and the run was prolonged in very late venous phase (more than 20s) to properly visualize maximum contrast density in the cerebral veins.

We also evaluated the venographic recordings of seven MS patients (mean age 46.0±13.2 y; two males, five females) performed in two “CCSVI centers” abroad. The catheter was placed in the femoral vein and advanced to the IJVs both sides in these patients. The ratio of the narrowest diameter of the IJV to the normal diameter above gave the percentage value of venous stenosis. All patients and controls underwent US investigations (Siemens Acuson X300 US, VF 10-5 probe). For morpholog-

ic evaluation the entire visible length of the IJVs were scanned in B-mode and in power and color mode as well. As cross section of IJV is seldom round-shaped and the diameter is highly variable due to compression of neighboring tissues, for hemodynamic calculations we applied the cross sectional area and not the diameter. The cross sectional area (A) was measured in the proximal part of the IJV in a section with non-turbulent flow. For hemodynamic evaluation the flow-volume (FV) was determined as follows: FV [ml/min] = TAMV ([cm/sec] * A [cm²] * 60; where TAMV: time-averaged mean flow velocity, A: cross sectional area at the site of velocity measurement. Velocity measurements were performed during a period of consecutive inspiration and expiration and mean values were counted. As venous outflow disturbances are more pronounced when the effect of gravitation is excluded, all hemodynamic measurements were performed in a supine position.

Results

During angiography >50% stenosis of IJV was measured in 19 controls (mean stenosis 69±17% on the right and 73±13% on the left side) and <50% stenosis in 1 control (43.5% on the right and 44.6% on the left side).

All seven patients who underwent venography as part of CCSVI work up, had at least one-sided and 57% had bilateral stenosis. The mean degree of stenosis was 63±16% in the right and 67±13% in the left IJV. There was no significant difference in the degree of stenosis between patients and controls (**Table 1.**)

However, if venography was performed with the catheter withdrawn below the orifice of SV, the stenosis disappeared in all 7 MS patients and a patent lumen of IJV was visualized (**Figure 1A. and B.**). Color and power Doppler US verified patent venous lumen in all patients and controls (**Figure 2.**). The venous flow volume was also similar between groups: 479.7±214.1 and 509.8±212.0 ml/min (right and left side) in the MS patients and 461.3±224.3 and 513.6±352.2 ml/min in the control

Table 1. Results of DSA measurements in the proximal IJVs in controls and MS patients

	Right		Left	
	Control (n=20)	MS (n=7)	Control (n=20)	MS (n=7)
IJV stenosis (%)	69±17	62±14	73±13	66±13
p	>0.4		>0.25	

Values are given as mean ±SD.

IJV: internal jugular vein; MS: multiple sclerosis; DSA: digitally subtracted angiography

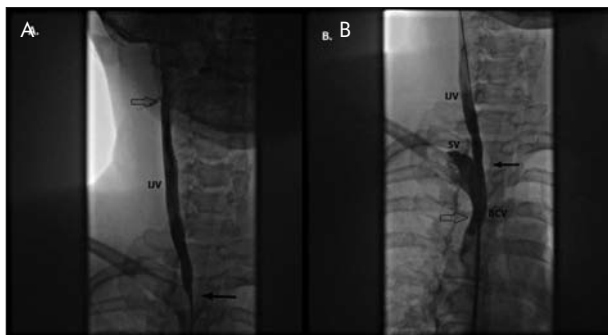


Figure 1A. Venography of the IJV of a MS patient. The tip of the catheter is at the mandible (empty arrow). A tight stenosis is seen at the venous confluence (black arrow). **Figure 1B.** When the catheter is withdrawn below the orifice of SV (empty arrow) however, the stenosis disappears and the patent lumen of IJV becomes obvious (black arrow shows the location of the virtual stenosis seen in Fig. 1A.). From this proximal injection the contrast agent fills the IJV and SV as well, and in the absence of contrast dilution the virtual stenosis disappears

IJV: Internal Jugular Vein; SV: Subclavian Vein; BCV: Brachiocephalic Vein

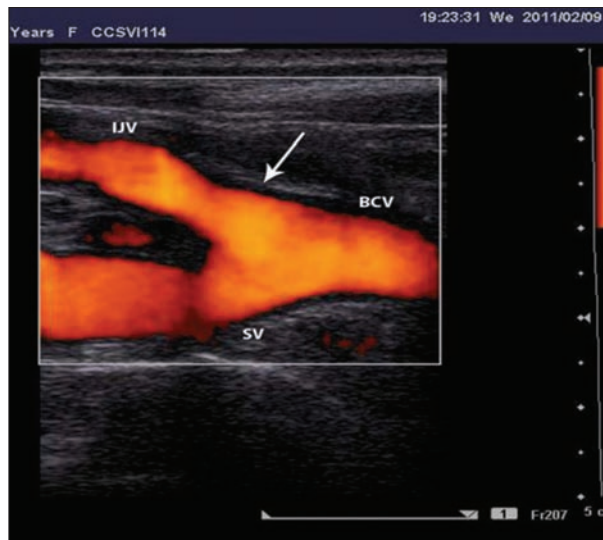


Figure 2. Longitudinal US scanning of the venous confluence as the proximal part of IJV and SV join and give rise to the BCV. The most proximal part of IJV (arrow) is patent, obviously free of stenosis. This is the location where venography shows virtual stenosis due to the contrast dilution effect of SV influx

IJV: Internal Jugular Vein; SV: Subclavian Vein; BCV: Brachiocephalic Vein

group; $p=0.85$ and 0.98 (right and left). Values are given in **Table 2**.

Discussion

Despite the DSA examination depicted significant lumen narrowing of IJVs at the venous confluence both in controls and MS patients, color and power Doppler US imaging displayed patent IJVs in all subjects and the venous outflow volumes were also normal. The explanation is obvious. After the injection of contrast material the dark bend of contrast agent descending the IJV is diluted at the venous confluence by the non-contrast blood stream of subclavian and external jugular veins raising thereby a false impression of a local high-grade stenosis. Color and power Doppler US however, – that dis-

plays color signal where moving blood cells are present and does not require contrast material, depicted the real contours of the IJV lumen (**Figure 2**).

Venography supported our explanation, as the stenosis was only seen, when the contrast agent was injected distal to the venous confluence (**Figure 1A**). If the catheter was withdrawn and the injection took place proximal to the venous confluence, the virtual stenosis disappeared and the patent lumens of both the IJV and SV origin were clearly seen (**Figure 1B**).

We concluded that hemodynamically significant venous stenosis – a key feature of CCSVI, cannot be found in MS patients. The virtual IJV stenosis, secondary to the dilution of contrast agent at the venous confluence might have contributed to the idea of CCSVI.

Table 2. Results of US measurements in controls and MS patients

	Right		Left	
	Control (n=20)	MS (n=7)	Control (n=20)	MS (n=7)
A (cm ²)	0.7±0.37	0.7±0.32	0.79±0.36	0.7±0.34
TAMV (cm/s)	15.27±10.49	15.58±7.83	14.59±8.59	15.92±10.43
FV (ml/min)	461.3±224.3	479.7±214.1	513.6±352.2	509.8±212.0

Values are given as mean ±SD.

A: cross sectional area; FV: flow-volume; MS multiple sclerosis; TAMV: time-averaged mean flow velocity; US: ultrasound

FUNDING

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

DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

Hereby we, all listed authors certify that we have each made a substantial contribution so as to qualify for authorship and we all approve the final version.

REFERENCES

1. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;282:21-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jns.2008.11.027>.
2. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009;80:392-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp.2008.157164>.
3. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2006;99:589-93. <http://dx.doi.org/doi:10.1258/jrsm.99.11.589>
4. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *International Angiology* 2012;29:158-75. PMID: 20351672.
5. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2009;29:1867-78. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/jcbfm.2009.180>. Epub 2009 Sep 2.
6. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, et al. No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis *Annals of Neurology* 2010;68:173-83. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.22085>.
7. Sundström P, Wåhlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study. *Annals of Neurology* 2010;68:255-59. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.22132>.
8. Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;67:286-90. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/ana.22001>.
9. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, et al. No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: An MR venography and flow-quantification study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011;82:429-35. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp.2010.223479>.
10. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011;82(4): 436-40. <http://dx.doi.org/doi:10.1136/jnnp.2010.231613>.



AZ EGYSÉGESÍTETT DYSKINESIA-PONTOZÓSKÁLA MAGYAR NYELVI VALIDÁCIÓJA

HORVÁTH Krisztina¹, ASCHERMANN Zsuzsanna², ÁCS Péter², BOSNYÁK Edit², DELI Gabriella², PÁL Endre², KÉSMÁRKI Ildikó³, HORVÁTH Réka², TAKÁCS Katalin², BALÁZS Éva², KOMOLY Sámuel², BOKOR Magdolna⁴, RIGÓ Eszter⁴, LAJTOS Júlia⁵, TAKÁTS Annamária⁶, TÓTH Adrián⁶, KLIVÉNYI Péter⁷, DIBÓ György⁷, VÉCSEI László^{7, 8}, HIDASI Eszter⁹, NAGY Ferenc¹⁰, HERCEG Mihály¹⁰, IMRE Piroška¹¹, KOVÁCS Norbert^{2, 12}

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

³Egyesített Egészségügyi Intézmények, Neurológia Szakrendelés, Pécs

⁴Nyíró Gyula Kórház-OPAI, Neurológiai Osztály, Budapest

⁵Kenézy Gyula Kórház, Neurológiai Osztály, Debrecen

⁶Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

⁷Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

⁸MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

⁹Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika, Debrecen

¹⁰Kaposi Mór Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Kaposvár

¹¹Csolnoky Ferenc Kórház, Neurológiai Osztály, Veszprém

¹²MTA-PTE, Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0183>www.elitmed.hu

VALIDATION OF THE HUNGARIAN UNIFIED DYSKINESIA RATING SCALE

Horváth K, MD; Aschermann Zs, MD; Ács P, MD; Bosnyák E, MD; Deli G, MD; Pál E, MD; Késmárki I, MD; Horváth R, MD; Takács K, MD; Balázs É, MD; Komoly S, MD; Bokor M, MD; Rigó E, MD; Lajtós J, MD; Takáts A, MD; Tóth A, MD; Klivényi P, MD; Dibó Gy, MD; Vécsei L, MD; Hidasi E, MD; Nagy F, MD; Herceg M, MD; Imre P, MD; Kovács N, MD

Ideggyogy Sz 2015;68(5-6):183-188.

Kapcsolódó



klick online

Bevezetés – Az Egységesített Dyskinesia Pontozóskálát (UDysRS) 2008-ban mutatták be. A skálát úgy tervezték meg, hogy egyszerre legyen valid, megbízható és a terápiás válaszra érzékeny. A skála egyéb nyelvre történő hivatalos fordításához a Movement Disorder Society négy lépésből álló szigorú validálási metodikát dolgozott ki: (1) fordítás/visszafordítás, (2) kognitív előtesztelés, (3) nagy beteganyagban történő tesztelés és (4) klinimetrikus analízis. Vizsgálatunk célja az UDysRS ismertetése és a magyar nyelvi validáció folyamatának és eredményeinek bemutatása.

Módszertan – Első lépésben az UDysRS-t magyarra lefordítottuk, amit egy független munkacsoport angolra visszafordított. Miután a visszafordított szöveget az UDysRS bizottsága elemezte, a magyar szöveg érthetőségét kognitív előteszteléssel ellenőriztük. A validálási folyamat harmadik fázisában a magyar verziót 256 dyskinesias Parkinson-kóros betegen vettük fel. Ezt követően ellenőrző faktoranalízis segítségével megvizsgáltuk, hogy a magyar UDysRS faktorszerkezete mennyire illeszkedik a spanyol verzió faktor-

Background – The Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) was published in 2008. It was designed to be simultaneous valid, reliable and sensitive to therapeutic changes. The Movement Disorder Society organizing team developed guidelines for the development of official non-English translations consisting of four steps: translation/back-translation, cognitive pretesting, large field testing, and clinimetric analysis. The aim of this paper was to introduce the new UDysRS and its validation process into Hungarian.

Methods – After the translation of UDysRS into Hungarian and back-translated into English, it was reviewed by the UDysRS translation administration team. Subsequent cognitive pretesting was conducted with ten patients. For the large field testing phase, the Hungarian official working draft version of UDysRS was tested with 256 patients with Parkinson's disease having dyskinesia. Confirmatory factor analyses (CFA) determined whether the factor structure for the valid Spanish UDysRS could be confirmed in data collected using the Hungarian Official Draft Version. To

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911, e-mail: norbert.kovacs@aok.pte.hu

Érkezett: 2014. október 7. Elfogadva: 2014. október 28.

szerkezetéhez. Az általunk lefordított skálát akkor tekinthetjük validnak, ha az összehasonlító illeszkedési mutató (CFI) $\geq 0,90$ feletti.

Eredmények – A CFI értéke a magyar UDysRS-re 0,98 volt.

Következtetés – A magyar nyelvű UDysRS faktorstruktúrája a magas CFI-érték alapján jó illeszkedést mutatott a valid spanyol UDysRS felépítésével. A fentiek alapján az általunk elkészített és validált verziót a hivatalos magyar UDysRS verzióként fogadták el.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, pontozóskálák, faktoranalízis, dyskinesia

become an official translation, the Comparative Fit Index (CFI) had to be ≥ 0.90 compared to the Spanish-language version.

Results – For the Hungarian UDysRS the CFI was 0.98.

Conclusion – The overall factor structure of the Hungarian version was consistent with that of the Spanish version based on the high CFIs for the UDysRS in the CFA; therefore, this version was designated as the Official Hungarian Version Of The UDysRS.

Keywords: Parkinson disease, rating scale, factor analysis, dyskinesia

Az előrehaladott Parkinson-kór (PK) kezelésének egyik kulcsmomentuma a késői levodopamellékhatások megjelenése^{1, 2}. A gyógyszerhatásrövidüléssel párhuzamosan a jó és a rossz mozgásteljesítménnyel járó állapotok váltakozása (ON-OFF fluktuáció) jelenik meg. Eközben az ON állapotban csúcsdózisú choreiform dyskinesia alakulhat ki, ami nemcsak zavaró megjelenése, hanem fárasztó jellege miatt is ronthatja a betegek életminőségét. Ezzel szemben OFF állapotban fájdalmas izomgörcsrel járó kényszertartás, dystonia nehezíti meg a betegek életét. A klasszikus csúcsdózisú dyskinesia és OFF dystonia mellett találkozhatunk bifázisos dyskinesiával is, amikor a terápiás vér-szint alatt és felett is choreiform túlmozgások jelennek meg. Az angolszász nomenklatúrában a Parkinson-kórban előforduló choreiform dyskinesiat és a dystoniát együttesen dyskinesiának nevezik. Az előrehaladott PK kezelésének egyik fő célkitűzése e dyskinesiák súlyosságának enyhítése és lehetőleg megszüntetése³⁻⁵.

A dyskinesia változatos megjelenésű lehet: A betegek egy részénél csak egy-két testrészt érint, miközben a betegek egy másik csoportjánál az összes testtájékra kiterjedhet. Bizonyos betegeknél a dyskinesia csak stresszesebb vagy érzelmileg túlfűtött (például társasági) helyzetekben jelenik meg, míg másoknál szinte az összes hétköznapi tevékenység során (például étkezés, öltözködés közben) is kialakul.

A dyskinesia térbeli, időbeli és súlyosságbeli változékonysága miatt nehezen objektívizálható. Gyógyszervizsgálatok során számos dyskinesiaskálát használnak, azonban a skálák többsége csak a dyskinesia néhány tulajdonságára fókuszál. Az Abnormális Akaratlan Mozgás Skála (Abnormal Involuntary Movement Scale) például figyelembe veszi a dyskinesia jellegét, testi eloszlását és súlyosságát, azonban nem szolgál információt a

dyskinesia időtartamáról és az általa okozott károsodás mértékéről⁶. A Rush Dyskinesia Pontozóskála (RDRS) pedig kizárólag a dyskinesia okozta funkcionális károsodás mértékére összpontosít néhány hétköznapi tevékenység objektív vizsgálatával⁷. Az MDS-UPDRS motoros komplikációkat vizsgáló része megbízható módon méri a dyskinesia időtartamát, azonban a klinikai megjelenésre már kevés adatot szolgáltat^{8, 9}. Az említett skálákkal szemben a Lang-Fahn-skála (LFS) a dyskinesia okozta problémákat méri fel a beteg által kitöltendő kérdőív formájában, de a dyskinesia fizikális vizsgálattal történő jellemzésére már nem ad lehetőséget¹⁰.

Mivel az eltérő vizsgálati protokollok egymástól eltérő dyskinesia-pontozóskálára épülnek, a bekövetkezett javulás mértéke csak nehezen hasonlítható össze a különböző vizsgálatok között¹¹. A probléma áthidalására fejlesztették ki az Egységesített Dyskinesia Pontozóskálát (Unified Dyskinesia Rating Scale, UDysRS), melyet 2008-ban publikáltak¹¹. Az UDysRS kifejlesztésének alapelve az a felismerés adta, hogy egyetlen elérhető dyskinesia-pontozóskála sem mérte fel egyszerre a dyskinesia okozta károsodás mértékét, a testrészek közötti eloszlását, az időbeli megjelenését, illetve a dyskinesia időtartamát¹¹. Az UDysRS kifejlesztésekor ezért egységesítették a korábbi dyskinesia-pontozóskálák előnyös részeit^{6-8, 10}.

Az Egységesített Dyskinesia-pontozóskála alapvetően négy részből tevődik össze. Az első rész az ON dyskinesia okozta funkcionális károsodás mértékét méri fel, melyek kidolgozása során a Lang-Fahn-skálát vették alapul¹⁰. Az első kérdés során a vizsgáló a betegől nyert információk alapján meghatározza az ON-dyskinesia jellemző időtartamát, míg a fennmaradó 10 kérdést a beteg önállóan tölti ki. Ebben a részben többek között a beszélgetés, az öltözködés, az étkezés, a tisztálkodás, a járás, a

hobbyi tevékenységek és a nyilvános helyzetek során megjelenő dyskinesia okozta problémákat jellemzi a beteg. Az első rész összesített pontszáma 0 és 44 közé eshet.

Az UDysRS második része az OFF-dystonia által okozott problémákra fókuszál. Négy kérdésből áll, melyből az elsőt a vizsgáló tölti ki miután meghatározta az OFF-dystonia jellemző időtartamát. A fennmaradó három kérdés szintén önkitöltős, melyben a dystonia és a dystoniával párosult fájdalom okozta károsodás mértékét ismerteti a beteg. A kérdések kidolgozása az MDS-UPDRS elveit követi⁸, melyeken maximum 16 pont szerezhető.

Az UDysRS első két része képezi az anamnesztikus részt, mely a dyskinesia elmúlt egy hétre vonatkozó időtartamát és a különböző tevékenységekre kifejtett hatását vizsgálja. Az anamnesztikus részen maximum 60 pont érhető el¹¹.

A dyskinesia súlyosságának objektív értékelését a 3. és a 4. rész adja. Négy különböző hétköznapi tevékenység (beszélgetés, ivás, öltözködés és járás) alatt a különböző testtájakon (arcon, nyakon, jobb és bal felső végtagokon, törzsön, jobb és bal alsó végtagokon) megjelenő dyskinesia súlyosságát pontozzuk a 3. részben. Kidolgozása során az AIMS-skála feladatait vették alapul¹⁰. Mivel mind a hét testtájékon külön-külön pontozzuk a dyskinesia súlyosságát, így képet kaphatunk a dyskinesia térbeli eloszlására. Az UDysRS harmadik részén maximum 28 pont érhető el.

A skála negyedik része a dyskinesia okozta objektív károsodás mértékét írja le a felsorolt négy tevékenység, a beszélgetés, az ivás, az öltözködés és a járás során. Maximum 16 pont érhető el ezen az alegységen. Az UDysRS 3. és 4. része meghatározott videóprotokoll alapján újból felvehető, hasonlóan az MDS-UPDRS 3. részéhez⁹. A harmadik és a negyedik részt együttesen objektív vizsgálati résznek nevezzük (maximum 44 pont).

Az UDysRS publikálásával egy időben meghatározták azokat az irányelveket is, melyek alapján a további nyelvekre történő nyelvi fordítás és validáció elvégezhető¹². Munkánkban a hivatalos magyar nyelvi validáció főbb állomásait és eredményeit mutatjuk be.

Módszerek

Az UDysRS hivatalos validálása négy részből állt: Az első fázisban került sor a hivatalos angol verzió magyarra fordítására, majd az így elkészült szöveg angolra történő visszafordítására. A visszafordított angol szöveget a Movement Disorders Society (MDS) nyelvi fordításokért felelős munkacsoportja

ellenőrizte és véleményezte. A második fázis a kognitív előtesztelés folyamata, amikor a lefordított magyar szöveg érthetőségét ellenőriztük betegeken¹³. A kognitív előtesztelés során elsősorban azokra a kérdésekre koncentráltunk, melyek visszafordított szövegezését az MDS munkacsoportja túlságosan eltérőnek vélte az eredeti angol verziótól. A validálási folyamat 3. fázisában a minimumfeltételeknek megfelelően legalább 250 dyskinesia Parkinson-kóros betegen kellett a kognitív előtesztelés alapján véglegesített magyar verziót felvenni, majd a 4. fázisban került sor a klinimétrikai analízisre.

BETEGEK

A validálási folyamatba minimum 250, maximum 710, Parkinson-kór miatt gondozott beteg bevonását terveztük. A kognitív előtesztelés megkezdése előtt ETT-engedélyt kértünk (582/PI/2012, 36102/2012/EKU), melyet az újabb vizsgálócentrumok csatlakozásával módosítottunk (184/2013. 14437/2013/EKU1).

A VIZSGÁLAT MENETE

A vizsgálati beleegyező nyilatkozat aláírását követően először a betegek demográfiai és Parkinson-kórral kapcsolatos adatait vettük fel (nem, születés éve, iskolázottság, a PK kezdete, a PK típusa, a levodopakezelés és a fluktuációk megjelenésének éve, a kezesség, a tüneti aszimmetria és az aktuálisan használt gyógyszerelés). Az útmutató alapján elvégzett vizsgálat eredményeit az UDysRS pontozólapon rögzítettük.

A betegek demográfiai és betegséggel kapcsolatos adatait, illetve az UDysRS-pontokat a betegek azonosítására alkalmatlan anonim módon a pécsi munkacsoport két tagja (HK és KN) rögzítette a vizsgálat céljára kifejlesztett adatbázisban. A betegség tartam hosszát a vizsgálat évének és a betegség kezdetének különbségéből számítottuk ki, míg a levodopakezelés hosszát a vizsgálat évének és a levodopakezelés kezdeti évének különbsége adta. A gyógyszerelés mennyiségét levodopaekvivalens dózisban határoztuk meg¹⁴.

Az adatok minőségének javítása érdekében az adatbázisban történő rögzítést követően az alábbi szempontok szerint logikai ellenőrzést végeztünk:

– Ha bármilyen pótolható adat hiányzott (például iskolázottság vagy gyógyszerelés), ezt utólagosan bekértük.

– Mivel a bevont betegeknek legalább egy értékelhető dyskinesia tünettel kellett szenvedniük,

az UDysRS 1. és 2. része összegének 0 pontnál nagyobbak kellett lennie.

– Ha a beteg ON-dyskinesia jelenlétét jelezte a kitöltőlapon (a 2–11. kérdésekre adott válaszok összege >0 pont), akkor ezt a dyskinesiaival töltött időtartamnak is tükröznie kellett. (Egy kérdésre adott válasz > 0 pont).

– Ha a beteg OFF-dystonia jelenlétét jelezte a kitöltőlapon (13–15. kérdésekre adott válaszok összege >0 pont), akkor az OFF-dystoniával töltött időtartamnak is tükröznie kellett. (A 12. kérdésre adott válasz >0 pont).

– Ha a vizsgáló bejelöli, hogy a vizsgálat alatt dyskinesia észlelhető, akkor ezt a dyskinesia súlyosságára adott válaszoknak is tükröznie kell. (A 3. rész pontszáma nem lehet 0 pont.)

Hiányzó adatok, vagy a felsorolt szempontok alapján inkoheregensnek tűnő pontozás esetében a vizsgálóval egyeztetünk. A statisztikai elemzés elvégzése előtt az adatbázisban szereplő értékeket még egyszer összevetettük a papíralapú pontozólapokon szereplő értékekkel (TK és BÉ), hogy az elgépelési hibák előfordulását minimalizáljuk.

STATISZTIKA

A statisztikai számításokat az M-Plus program (7. verzió) segítségével végeztük. Mivel az UDysRS változói kategorikusak, ezért az ellenőrző faktor-elemzést (confirmatory factor analysis, CFA) súlyozott négyzetes megközelítéssel végeztük el. A Movement Disorders Society Task Force kérésének megfelelően a magyar adatokat az UDysRS első nemzetközi, idegen nyelvű validációja során nyert spanyol adatokkal vetettük össze. A statisztikai vizsgálatok elsődleges célja az volt, hogy a spanyol UDysRS adatbázisban szereplő faktorstruktúra megfelel-e a magyar nyelvű UDysRS segítségével felvett adatoknak^{8,9}.

A CFA alapján nyert adatokat az összehasonlító illeszkedési mutató (Comparative Fit Index, CFI) alapján értékeltük. A CFI az adatok és a hipotetikus modell közti különbséget elemzi úgy, hogy közben korrigálja a χ^2 -próba elemszám-érzékenységét és a normalizált illeszkedési mutatót. A CFI értéke 0 és 1 közé eshet; minél nagyobb, annál jobb az illeszkedés. Általában a 0,90-es, vagy nagyobb érték igazolja a jó modellilleszkedést. Az UDysRS validálási protokollja szerint akkor tekinthető a fordítás elfogadhatónak, ha a CFI értéke a skála mind a négy részében 0,9 feletti.

Az illeszkedés minőségének megítélése céljából megközelítési négyzetes középérték hiba (Root Mean Square Error of Approximation, RMSEA) számítását is végeztünk. Az RMSEA értéke 0 és 1

között lehetséges, minél kisebb, annál jobb az illeszkedés. Az RMSEA $\leq 0,1$ értékeket tekintettük elfogadhatónak.

Eredmények

FORDÍTÁS ÉS VISSZAFORDÍTÁS

Az UDysRS hivatalos angol verziójának magyarra fordítását (KN) követően a PTE KK, Neurológiai Klinika munkatársai véleményezték a szöveget (AZs, ÁP és BE). Az észrevételekkel módosult szöveget angol nyelvre visszafordítottuk (HK és NF), melyet a Movement Disorders Society UDysRS Translation Administrative Team tagjai (Christopher Goetz, Glenn Stebbings, Nancy LaPelle és Barbara Tilley) véleményeztek. A nyelvi és kulturális sajátosságok miatt számos észrevétel érkezett a magyar nyelvű és a visszafordított angol szöveggel kapcsolatban, melyek szükségességét több fordulóban egyeztetettük.

KOGNITÍV ELŐTESZTELÉS

Az egyeztetéseket követően módosult szöveggel 10 betegen végeztük el a kognitív előtesztelést (AZs, BE, TK és ÁP). A kognitív előtesztelés célja az volt, hogy a visszafordítás alapján kiválasztott kérdéssoron keresztül mind a betegek, mind a vizsgálók véleményét kikérdezzük arról, hogy a magyar szöveg mennyire könnyen érthető, jól strukturált és egyértelmű.

NAGY ESETSZÁMÚ TESZTELÉS

A validálási folyamat 3. fázisában nyolc vizsgálócentrum vett részt. 2013. július és 2014. április közötti időszakban 260 skálát vettek fel. Öt esetben a vizsgálóval történő egyeztetés vált szükségessé hiányzó adatok vagy inkongruensnek tűnő pontozás miatt. Négy esetben az utólagos egyeztetés alapján sem sikerült a felmerült ellentmondásokat megbízható módon feloldani, így 256 skálán végeztük el a klinimetrikus analízist.

Analízis fázisába csak azokat az eseteket vontuk be, ahol a betegre vonatkozó klinikai adatok és az UDysRS-pontozólap hiánytalanul kitöltésre kerültek, illetve az UDysRS pontozása megfelelt az előzetes logikai elemzésnek (n=256, 158 férfi, életkor: $64,3 \pm 8,4$ év, betegségtartam: $11,3 \pm 5,9$ év, dyskinesia hossza: $4,5 \pm 3,1$ év). Összesen 98 beteg részesült mély agyi stimulációs, míg 14-en levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelésben. A levodopaekvivalens dózisban számított gyógyszerelés 452

mg volt (medián, 25–75 percentilértékek: 102–924 mg).

Az UDysRS első részén (ON-dyskinesia) átlagosan 16 pontot mértünk (medián, 25–75 percentilértékek: 11–23), míg a 2. részen (OFF-dystonia) 7 pontot (medián, 25–75 percentilértékek: 4–11). A skála 3. részén 8 pontot (medián, 25–75 percentilértékek: 3–12), míg a 4. részen 6 (medián, 25–75 percentilértékek: 4–9) pontot kaptunk. Az UDysRS anamnesztikus részén 22 (medián, 25–75 percentilértékek: 13–31) pontot, az objektív részén 15 (medián, 25–75 percentilértékek: 7–21) pontot mértünk. Az összesített pontszám 36 (medián, 25–75 percentilértékek: 23–52) pontnak adódott.

KLINIMETRIKUS ELEMZÉS (FAKTORANALÍZIS)

A spanyol és magyar adatok összevetéséből számított CFI-érték 0,98-nak bizonyult, míg az RMSEA=0,08 volt.

Megbeszélés

Eredményeink alapján az általunk validált magyar nyelvű UDysRS-t az ötödik hivatalos idegen nyelvű verzióként fogadták el, illetve ezzel egy időben a MDS honlapjáról is elérhetővé vált (http://www.movementdisorders.org/publications/rating_scales/). A klinikai gyakorlatban az UDysRS alkalmazása ingyenes; az új skálával való megismerkedést és a még megbízhatóbb pontozást online tréning-program is segíti¹⁵.

Az UDysRS a gyakorlatban 15–20 perc alatt felvehető. Előnye, hogy minden egyes kérdéshez megfelelő útmutató és értékelési irányelv tartozik, ami a vizsgálok közötti konkordanciát növeli⁷. Az UDysRS megfelelő intra- és interrater megbízhatóságát és validitását számos klinimetrikus vizsgálat is alátámasztotta^{11, 16, 17}.

Az UDysRS kiváló megbízhatósága mellett időbeli állandósága is megfelelő, azaz ugyanazon a betegen többször elvégzett vizsgálat hasonló eredményt mutat. Az időbeli állandóságot 39 betegen végzett nyolcórás megfigyelés során tesztelték,

amikor is a betegekről összesen kilenc alkalommal vették fel az UDysRS 3. és 4. részét. Az adatok elemzéséből kiderült, hogy az ugyanazon betegen felvett UDysRS objektív részei megfelelő egyezést mutatnak¹⁶, azaz az UDysRS objektív részeinek pontszáma kellően stabilak a felvétel időpontjától függetlenül.

Az UDysRS másik előnye, hogy a többi dyskinesiaskálához képest pontosabban és érzékenyebben képes mérni a kezelés hatását. Egy nyolchetes randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatban az amantadinkezelés hatékonyságát nyolc különböző dyskinesiaskálával értékelték. A dyskinesiaskálák közül az UDysRS mutatta a legnagyobb érzékenységet a változásra (effect-size > 0,1)¹⁷.

Előnyei ellenére eddig csak kevés vizsgálatban alkalmazták az Egységesített Dyskinesia Pontozóskálát. A pécsi Neurológiai Klinikán a levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelésben részesülő betegeknél a részben validáció alatt álló, részben már változatlan szöveggel elfogadásra került UDysRS segítségével igazoltuk, hogy a dyskinesia súlyossága 47 pontról 34 pontra csökkenthető egy éves kezelés során⁴.

Összefoglalás

Az UDysRS hivatalos magyar nyelvi validációjával lehetővé vált, hogy mind a klinikai gyakorlatban, mind a kutatásban nemzetközileg is elfogadott dyskinesia-pontozóskálát használhassunk.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálat kivitelezését az OTKA PD103964, a Magyar Neuroimaging Alapítvány, a Bolyai Ösztöndíj, a Nemzeti Agykutatási Program – KTIA_13_NAP-AII/10. nyilvántartási számú pályázata, a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0017 és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 támogatta.

Köszönettel tartozunk az UDysRS team tagjainak a magyar nyelvi validációhoz nyújtott segítségükért (Christopher G. Goetz, Glenn T. Stebbins, Barbara C. Tilley, Nancy LaPelle, Sheng T. Luo, Lu Wang).

IRODALOM

1. Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában [Treatment possibilities in advanced Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 2013;66:365-71.
2. Kovács N. Parkinson-kór az alapellátásban [Parkinson's

disease from the perspective of general practice]. *Medicus Universalis* 2009;42:105-8.

3. Kovács N. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése [Evidence-based treatment of Parkinson's disease]. *Orvostovábbképző Szemle* 2011;18:11-7.

4. Kovács N, Aschermann Z, Ács P, et al. Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre [The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease]. *Ideggyogy Sz* 2014;67:245-50.
5. Fehér G, Balás I, Komoly S, et al. A kétoldali szubtalami-kus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. *Ideggyogy Sz* 2010;63:314-9.
6. Guy W. AIMS: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Washington, DC: Government Printing Office, 1976.
7. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;9:390-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.870090403>.
8. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.21198>.
9. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pon-tozóskála? *Ideggyogy Sz* 2014;67:129-34.
10. Parkinson Study Group. Evaluation of dyskinesias in a pilot, randomized, placebo-controlled trial of remacemide in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1660-8.
11. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23:2398-403. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.22341>.
12. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010;25:1131-42. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.23072>.
13. Tilley BC, LaPelle NR, Goetz CG, Stebbins GT. Using Cognitive Pretesting in Scale Development for Parkinson's Disease: The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Example. *J Parkinsons Dis* 2014;4:395-404. <http://dx.doi.org/doi:10.3233/JPD-130310>.
14. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.23429>.
15. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT, Chmura TA. Teaching program for the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2009;24:1296-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.22563>.
16. Goetz CG, Stebbins GT, Theeuwes A, et al. Temporal stability of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2011;26:2556-9. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.23931>.
17. Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord* 2013;28:341-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/mds.25321>.



AKUSZTIKUS CR®-NEUROMODULÁCIÓ – EGY ÚJ KEZELÉSI ELJÁRÁS MAGYARORSZÁGI BEVEZETÉSE SORÁN SZERZETT ELSŐ TAPASZTALATOK KRÓNIKUS SZUBJEKTÍV FÜLZÚGÁSBAN SZENVEDŐ BETEGEKNÉL

BENCSIK Beáta¹, GÁBORJÁN Anita¹, HARNOS Andrea², LÁSZLÓ Klára³, VÉGSŐ Péter⁴, TAMÁS László¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika, Budapest

²Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Biomatematikai és Számítástechnikai Tanszék, Budapest

³Szt. Margit Rendelőintézet Nonprofit Kft., Budapest

⁴Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest



Hungarian |

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0189> |

www.elitmed.hu

ACOUSTIC CR®-NEUROMODULATION – FIRST EXPERIENCES IN HUNGARY WITH NOVEL PATENTED METHOD IN THERAPY OF CHRONIC SUBJECTIVE TINNITUS

Bencsik B, MD; Gáborján A, MD, PhD; Harnos A, PhD; László K, MD; Végső P, MD; Tamás L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2015;68(5–6):189–198.

Kapcsolódó



cikk online

Háttér és célok – Az akusztikus CR®-neuromoduláció szabadalmaztatott új terápiás eljárás a krónikus szubjektív fülzúgás kezelésében, mely több európai ország közt Magyarországon is elsők közt került kipróbálásra. A módszerrel egy- vagy kétoldali tonális fülzúgás kezelhető, a kezelésre alkalmas betegek beválasztása megfelelő kritériumrendszer alapján történik. Vizsgálatunk célja a Magyarországon elsők közt kezelt betegek féléves terápiájának és mérési adatainak feldolgozása és tapasztalataink összegzése volt.

Módszer – Ambulánsan kezelt 27 (20 férfi, hét nő), legalább fél éve fennálló krónikus szubjektív tinnitust – négy jobb oldali, hat bal oldali, 17 kétoldali – panaszoló beteg adatait dolgoztuk fel, akik hat hónapon át tartó akusztikus CR®-neuromodulációs kezelésben részesültek. Elemeztük a 44 kezelt fül (21 jobb, 23 bal) fülzúgásfrekvencia- és hangerősség-változását, valamint a kezelés során meghatározott időközönként önkitöltős kérdőív formájában a fülzúgás hangosságát, a kellemetlenség érzését és a hangmagasságot mérő Vizuális Analóg Skála és a Fülzúgás Terheltség Skála (Tinnitus Handicap Inventory) eredményeit.

Eredmények – Hat hónapos kezelés alatt a fülzúgás frekvenciája és hangerőssége tinnitometria során szignifikáns mértékben csökkent – mely a fülzúgás oldaliságától független volt –, illetve javulást tapasztaltunk a fülzúgás kellemetlenségének érzését és hangmagasságát mérő Vizuális

Objective – Acoustic CR®-neuromodulation is a novel patented method for the therapy of chronic subjective tinnitus and has been tested in Hungary, as one of the first European countries introducing this procedure. It can be used for the treatment of monaural or binaural tonal tinnitus. Suitability of patients for this therapy was assessed by the help of an appropriate set of criteria. Aim of our study was to analyze 6-month therapy and related measurement data of patients first treated with this method in Hungary and evaluate the results.

Method – 27 outpatients (20 males, seven females) with a minimum of 6-month long history of subjective tinnitus were assessed (four detected on the right side, six on the left side, 17 on both sides) who were treated for six months by Acoustic CR®-neuromodulation. On 44 treated ears (21 right, 23 left), changes of tinnitus frequency and loudness were measured and analysed, using Visual Analogue Scale (VAS) loudness/annoyance/pitch scores and Tinnitus Handicap Inventory tests, which were performed at defined intervals during the treatment period.

Results – During this 6-month treatment period, significant decrease was detected in tinnitus frequency and loudness by tinnitometry (irrespective of the affected side), and an improvement in VAS annoyance/pitch scores and THI test results. VAS loudness did not show any significant changes.

Levelező szerző (correspondent): Dr. BENCSEK Beáta, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika; 1083 Budapest, Szigony u. 36. E-mail: bencsikbeatadr@gmail.com

Érkezett: 2014. június 18. Elfogadva: 2015. február 16.

Analóg Skála, valamint a Fülzúgás Terheltség Skála kérdőív eredményeiben. A fülzúgás hangosságának változását mérő Vizualis Analóg Skála nem mutatott szignifikáns javulást.

Következtetés – Eredményeink alapján az akusztikus CR®-neuromodulációs terápia hatékonysága krónikus szubjektív fülzúgás kezelésében felmerül, de kontrollált klinikai vizsgálat szükséges a módszer hatékonyságának igazolására.

Kulcsszavak: tinnitus, Vizualis Analóg Skála, Tinnitus Handicap Inventory, akusztikus CR®-neuromoduláció

A szubjektív fülzúgás (tinnitus) olyan hangérzet, amelyet a beteg annak ellenére észlel, hogy külső akusztikus inger érné, valójában akusztikus fantomjelenség^{1, 2}. Az objektív tinnitus ritkább forma, ebben az esetben a hangélményt külső szemlélő is érzékelheti, például fonendoszkóp vagy egyéb akusztikai módszer segítségével.

A fülzúgás prevalenciája országonként változó³, de az átlagpopulációban a 10-15%-ot is eléri⁴, az idősebb korosztályban gyakorisága nő⁵. Magyarországon bár széles körű felmérés nem készült, mégis becslések szerint a lakosság 3-5%-át érinti olyan mértékben, hogy orvos segítségét kéri⁶. A fülzúgás mint tünet háttérben számos betegség állhat, mégis a kivizsgálás során kis számban tudunk kifejezetten szervi okra utaló eltérést igazolni. A tinnitus kezelésében alkalmazható módszerek és sikerességük a mai napig nem egységesek, leginkább egyénre szabottan tervezhetőek⁷.

A fülzúgás etiopatogenezisének magyarázatára az utóbbi 20 év kutatási eredményei alapján több elmélet is született, de a teljes mechanizmus még nem tisztázott. Sokáig csak a perifériás halló végkészülék sérülését gondolták a fő kóroknak, mert szoros összefüggést tapasztaltak a hallásromlás és a fülzúgás között⁸, illetve a fülzúgás dominálón fülbe lokalizálható érzete miatt⁹. Mára azonban már elfogadott, hogy a fülzúgás genézisében domináns a centrális agyi területek részvétele. Állatkísérletek és humán vizsgálatok alapján is bizonyították már a patológiás neuronális szinkronizáció^{10, 11} és az agyi corticalis reorganizáció^{12, 13} jelenségét a fülzúgással kapcsolatban. Emellett nemcsak az auditoros pályarendszer, de az agy egyéb területei is (limbic rendszer, thalamus, amygdala, cingulum, hippocampus, parahippocampus, dorsolaterális, prefrontális, orbitofrontális, parietális lebeny)^{14, 15} érintettek a tinnitus genézisében. Mágneses encefalográfiai vizsgálatok alapján a spontán agyi neuronális aktivitásban jellemző változásként igazolható az α -hullám csökkenése és a δ -, valamint γ -hullám növekedése dominálón a tempo-

Conclusion – Acoustic CR®-neuromodulation therapy may be a useful treatment of subjective chronic tinnitus, but its efficacy should be proved in controlled clinical trials.

Keywords: tinnitus, Visual Analogue Scale, Tinnitus Handicap Inventory, acoustic CR®- neuromodulation

ralis lebeny területén fülzúgásban szenvedő betegek esetében^{16, 17}. A CR (coordinated reset) neuromodulációs technika a kóros neuralis szinkronicitással szemben a deszinkronicitás irányába hat, vagyis oldja a kóros sejtkapcsolatokat. Állatkísérletekben igazolt hatása¹⁸ után először a Parkinson-kór kezelésében alkalmazták invazív módon, elektromos agyi stimuláción keresztül (DBS-deep brain stimulation)¹⁹. A módszer adaptálása szubjektív fülzúgás kezelésére abból az elvből indult ki, hogy a hallókéreg tonotopikus szerveződésű²⁰. További kutatómunka során²¹⁻²³ fejlesztették ki az akusztikus CR®-neuromodulációt, mely során nem invazív, akusztikus stimuláció segítségével érhető el a fülzúgás esetében is igazolt patológiás neuronális hiper-szinkronizáció oldása, deszinkronizálása.

Tass és munkatársai az első humán prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban²⁴ 63, szubjektív fülzúgásban szenvedő beteg akusztikus CR®-neuromodulációs módszer segítségével történő kezelését követték 12 héten át, majd négyhetes terápiás szünet után a 24. hétig. A betegeket öt alcsoportban vizsgálták [G1–G4 (eltérő stimulációs beállítások), G5-placebocsoport]. A terápia sikerességét a fülzúgás frekvenciamérésével, Vizualis Analóg Skála (fülzúgás-kellemetlenségérzés és hangosság mérés), Tinnitus Questionnaire (TQ)²⁵ teszt segítségével és spontán EEG-hullámok detektálásával követték. Eredményeik alapján a szerzők igazolták az akusztikus CR®-neuromodulációs kezelés hatékonyságát, és a módszert biztonságosnak, jól tolerálhatónak találták.

Az akusztikus CR®-neuromoduláció – az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) által elfogadott, szabadalmaztatott neurotechnológiai eljárás – új kezelési lehetőség krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő betegek esetében, de a magyar társadalombiztosító által eddig nem finanszírozott eljárás. A terápia során közvetlenül a fülön keresztül történik a kóros hang keletkezéséért felelős agyi területek kezelése programozott stimu-

látor segítségével. A készülék a beteg saját tinnitus-profiljának megfelelő, egyénre szabott, célzott akusztikus impulzussorozattal a kórosan szinkronizálódott, hiperaktív idegsejthálózat működését lépésről lépésre gyengíti, és újra az egészséges „deszinkron” működési állapotba hozza. Mindközben az agy megtanulja az új működést, megtanulja „elfelejteni” a fülzúgást^{22, 24}. A jelsorozat térben és időben koordinált hatását komplex matematikai algoritmus alkalmazása teszi lehetővé.

Vizsgálatunk célja volt, hogy az akusztikus CR@-neuromodulációs terápiát krónikus fülzúgásban szenvedő betegeken a klinikai gyakorlatban is alkalmazzuk – több európai ország mellett Magyarországon is elsőként – és a kezelés során szerzett tapasztalatokat és eredményeket feldolgozzuk. Az első klinikai vizsgálat²⁴ alapján hipotézisünk szerint a kezelés alatt a fülzúgás frekvenciájának és/vagy hangerősségének csökkenését, valamint az általunk alkalmazott tüneti tesztek – Vizuális Analóg Skála (fülzúgás hangosság/kellemetlenség érzés/hangmagasság) és Fülzúgás Terheltség Skála – eredményeinek javulását vártuk.

Módszerek

BETEGEK BEVÁLASZTÁSA, KIVIZSGÁLÁSA

A krónikus szubjektív fülzúgás panasszal jelentkező betegek akusztikus CR@-neuromodulációs módszerrel történő kezelése ambuláns keretek között történt. A kezelés megkezdése előtt minden beteg protokoll szerint⁷ a következő kivizsgáláson esett át: fülauszkultáció, fül-orr-gégészeti vizsgálat, állkapocsízület vizsgálata, általános laborvizsgálat, tisztahang-küszöb audiometria, tinnitometria, timpanometria, agytörzsi kiváltott válasz audiometria (BERA), neurológiai vizsgálat, carotis-vertebralis Doppler, koponya-MRI, -MRA vagy -CT.

Az akusztikus CR@-neuromodulációs módszer alkalmazhatósága és a kezelés sikeressége érdekében a kivizsgálás után a betegek beválasztása a következő kritériumok szerint történt: hat hónapon túl fennálló krónikus szubjektív tinnitus, 18 évesnél idősebb életkor, egy vagy több frekvenciát érintő, meghatározható frekvenciájú, tonális szubjektív tinnitus 200 és 10 000 Hz közt egy vagy mindkét fülön. Megfelelő hallásküszöb a kezelt frekvenciatartomány körül a célból, hogy a beteg a terápiás hangokat meghallja – ez maximum 50 dB HL hallásromlás 125 és 12 000 Hz között –, folyamatban nem lévő egyéb fülzúgás-terápia, a protokoll szerinti kezelés és költségeinek vállalása.

Kizáró kritériumok voltak: objektív tinnitus,

Ménière-betegség, pszichiátriai betegségek, akusztikus hallucináció, temporomandibularis ízületi betegséghez köthető fülzúgás és agytörzsterületi betegségek.

Az akusztikus CR@-neuromodulációs terápiában részt vevők közül összesen 27, krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő beteg került be a vizsgálatba, akik legalább hat hónapon keresztül kaptak kezelést (**1. táblázat**). Fülzúgásuk a terápia megkezdése előtt minimum hat hónapon keresztül állt fenn (medián: 30 hónap, minimum: hat hónap, maximum: 480 hónap). A 20 férfi és hét nő életkora 32 évtől 72 évig terjedt, átlagéletkoruk 54,22±9,97 év volt. Minden beteg fő panaszát a fülzúgás okozta. Minden betegnél a neuromodulációs kezelés előtti, egyéb terápiára rezisztens, krónikusan fennálló szubjektív fülzúgásukat tekintettük saját kontrolljuknak (self-controlled), illetve az első klinikai vizsgálat²⁴ eredményeire és megállapításaira alapoztuk hipotézisünket.

A vizsgálatba bevont betegek részletes felvilágosítást kaptak a klinikai vizsgálat céljáról és folyamatáról, részvételüket a beteg beleegyező nyilatkozat aláírásával hitelesítették. A klinikai vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta (Nr.: 9/2013.).

AZ AKUSZTIKUS CR@-NEUROMODULÁCIÓS KEZELÉS FOLYAMATA

Az akusztikus CR@-neuromodulációs kezelés beállításához speciális szoftver és hardveregység segítségével szükséges meghatározni a beteg által érzékelt fülzúgás frekvenciáját és hangerősségét. A kezelhető fülzúgás 200–10 000 Hz és 0–90 dB HL közötti lehet, a terápiás hangok 0–13 000 Hz és 0–100 dB HL között állíthatóak. A bemérés folyamata a betegtől fokozott koncentrációt igényel, csendes helyiségben történik. A terápiás hangokat a szoftver generálja, melyek az akusztikus CR@-neuromodulációs stimulátorra rögzítés előtt a beteg körülbelül fél órán át tesztel abból a célból, hogy nem okoznak-e kellemetlenséget. A kezelés során a beteg a stimulációs hangokat a stimulátorhoz csatlakoztatható nyitott fülillesztéken keresztül hallgatja naponta 4–6 órán át (megszakítás nélkül legalább két órán át), éber állapotban, lehetőség szerint a fülzúgást panaszoló fülön. A kontrollok 2-2-4-4 hetente, majd a beteg érzése szerint, de legalább 4–6 hetente történnek. Ekkor a fülzúgás frekvenciáját és hangerősségét újra bemérjük, és változás esetén a stimulációs hangokat is újra kell állítani. A kezelés alatt fellépő fejfájás, kellemetlen hatás, bármilyen rendellenesség, illetve feszültség, szorongásérzés esetén indokolt a beteg azonnali kontrollja.

Audiológiai vizsgálatok

Tisztahang-küszöb audiometria- (lég- és csontvezetés) és tinnitometriavizsgálatok csendes kabinban Interacoustic AD 229b audiométerrel történtek 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6, 8, 12 kHz frekvenciákon. Timpanometriás vizsgálatunkat Interacoustic MT10-es timpanométer segítségével végeztük.

Az akusztikus CR®-neuromodulációs terápiás hangok beállítására és rögzítésére kifejlesztett speciális szoftver és hardveregység segítségével a beteg tinnitusának frekvenciáját (Hz) és hangerősségét (dB HL) is újból megmértük. A szoftverprogram lehetővé teszi 0–13 000 Hz, 0–100 dB HL tartományban a tinnitus frekvenciájának és hangerősségének mérését 1 Hz-enként és 1 dB-enként. A mérés és beállítás csendes helyiségben, nyitott fülillesztéken keresztül történt.

Önkitöltős kérdőívek

A tinnitus szubjektív tünet, így a fülzúgás változásának és distresszt keltő, valamint életvitelt befolyásoló hatásának megbecsülésére elsősorban önkitöltős kérdőívek alkalmazhatóak. Vizsgálatunkban Vizuális Analóg Skála és Fülzúgás Terheltség Skála (Tinnitus Handicap Inventory) kérdőíveket alkalmaztunk.

Vizuális Analóg Skála

A Vizuális Analóg Skála (VAS) 0-tól 100%-ig terjedő skála, melynél 0% a kérdésre adható válasz teljes hiányát, a 100% a maximális értékét jelöli. Három kérdés során a fülzúgás hangosságára, kellemetlenségérzést előidéző hatására és a fülzúgás hangmagasságára kérdeztünk rá. Minden kontroll során a beteg a 0–100%-ig terjedő skálán jelezte a tinnitus aktuálisan érzékelhető hangosságát, kellemetlenségérzést keltő hatását és a hangmagasságérzetet.

Fülzúgás Terheltség Skála

A 25 kérdésből álló Tinnitus Handicap Inventory (THI)²⁶ teszt három alskálára oszlik, a funkcionális (12 tétel), emocionális (nyolc tétel) és katasztrofizáló (öt tétel) típusú kérdéscsoportokra. Minden kérdésre három lehetséges válasz adható: „igen” = 4 pont, „néha” = 2 pont és a „nem” = 0 pont. Az összesített pontszám 0–100 pontig terjedhet, a pontszám függvényében az eredményt jelentéktelen (0–16 pont), enyhe (18–36 pont), közepes (38–56 pont), súlyos (58–76 pont) és nagyon súlyos (78–100 pont) kategóriákba sorolhatjuk. A validált

magyar nyelvű változat²⁷ a Fülzúgás Terheltség Skála, Cronbach- α -értéke 0,95. A Fülzúgás Terheltség Skálát az első kezeléskor, majd három és hat hónapos kontroll során alkalmaztuk.

Mindkét kérdőívet a kontrollvizsgálatok elején vettük fel, minden esetben a neuromodulációs kezelési periódus után legalább három órával, nyugodt körülmények között.

ADATFELDOLGOZÁS, STATISZTIKA

A hat hónapos kezelés során a vizsgált változóknban mért különbségek statisztikai értékelése lineáris kevert modellel történt, így figyelembe lehetett venni az ugyanazon személyen mért adatok függőségét. Függő változóként szerepelt a fülzúgás frekvenciája (Hz), a hangerőssége (dB HL), a VAS-hangosság (%), a VAS-kellemetlenség (%) és a VAS-hangmagasság (%). Magyarázó változóként beillesztettük a modellekbe, hogy melyik mérésről volt szó, a fülek oldaliságát, a nemet, az életkor kategóriáit (0–40, 41–60, >60 év), a hallásromlás kategóriáit és a fülzúgás időtartamát. A lineáris kevert modellt a Restricted Maximum Likelihood módszerrel illesztettük²⁸. A kezdeti és hat hónap elteltével mért értékek különbségét, valamint az egyéb lehetséges magyarázó változók hatásának szignifikanciáját F-tesztel vizsgáltuk 5%-os szignifikanciaszinten. A nem szignifikáns változókat kihagyva a modellt újraindítottuk, és a modell alapján adtuk meg a becsült változást. Megadtuk még a becslések standard hibáját és a becslésekhez tartozó 95%-os konfidenciaintervallumot. Az elemzéshez az R 3. 02. statisztikai programot²⁹, és az „nlme” csomagot³⁰ használtuk.

Eredmények

A krónikus szubjektív fülzúgás miatt akusztikus CR®-neuromodulációs kezelésben részesült 27 beteg első hat hónapos terápiájának eredményeit dolgoztuk fel.

Vizsgált betegeink közül egy esetben volt a fülzúgás kialakulásával kapcsolatba hozható, tisztahang-küszöb audiometriavizsgálattal igazolható akut sensorineuralis hallásromlás. Némely esetben az anamnézis felvetette akut vagy krónikus stresszhatás, zajexpozíció, felső légúti vírusinfekció, lumbálpunkció, fejtrauma mint esetleges fülzúgást kiváltó faktorok lehetőségét (**1. táblázat**). Mindezekkel összefüggésbe hozható mérhető audiológiai eltérés vagy más bizonyító erejű vizsgálati eredmény azonban nem volt. Tekintettel a neuromodulációs kezelés teoretikus modelljére – mely

1. táblázat. A vizsgált 27, krónikus szubjektív fülzúgásban szenvedő beteg adatai

Beteg	Nem	Kor (év)	Tinnitus		Anamnézis	Átlagos hallásküszöb (dB HL)	
			tartam (hó)	oldal		jobb fül	bal fül
1.	nő	58	36	jobb	akut halláscsökkenés	68	9
2.	férfi	64	216	jobb	ismeretlen	46	39
3.	férfi	61	24	jobb	ismeretlen	26	22
4.	férfi	32	16	jobb	fejtrauma	15	6
5.	nő	53	180	bal	ismeretlen	35	14
6.	nő	49	24	bal	ismeretlen/vírus?	15	11
7.	férfi	59	36	bal	ismeretlen	19	17
8.	férfi	37	30	bal	ismeretlen	7	5
9.	férfi	42	7	bal	stressz	13	11
10.	férfi	50	8	bal	ismeretlen	10	7
11.	nő	60	24	mko	stressz	11	17
12.	nő	66	480	mko	ismeretlen	20	19
13.	nő	62	240	mko	lumbálpunkció	21	24
14.	férfi	42	108	mko	zaj	15	15
15.	férfi	58	24	mko	stressz	14	17
16.	férfi	53	120	mko	ismeretlen	22	47
17.	férfi	66	18	mko	ismeretlen	20	21
18.	férfi	56	6	mko	ismeretlen/vírus?	14	16
19.	férfi	45	96	mko	stressz	12	12
20.	férfi	57	18	mko	zaj	17	12
21.	férfi	49	24	mko	ismeretlen	24	24
22.	férfi	67	30	mko	stressz	20	20
23.	férfi	54	180	mko	stressz	12	14
24.	férfi	56	120	mko	ismeretlen	27	29
25.	nő	72	30	mko	ismeretlen	25	16
26.	férfi	58	24	mko	stressz	22	22
27.	férfi	38	30	mko	zaj	11	11

mko: mindkét oldali

szerint a központi idegrendszerben kialakuló kórosan szinkronizálódott idegsejtek felelősek a szubjektív fülzúgásért, függetlenül attól, hogy ezt mi idézte elő –, az így felmerülő anamnesztikus adatokat nem tekintettük a kezelést befolyásoló faktoroknak.

Egy betegünk akut sensorineurális hallásromlását kivéve a többi esetben nem igazolódott egyéb fül-orr-gégészeti, neurológiai betegség, a carotis-vertebralis Doppler-vizsgálatok érrendszeri kóros eltérést, a BERA és a koponya képalkotó vizsgálati kóros intracranialis eltérést nem igazoltak.

A tisztahang-küszöb audiometria a fülzúgásoldali füleken egy esetben ép hallást, a többi esetben sensorineurális hallásromlást igazolt 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6, 8 kHz légvezetéses hallásküszöb átlaga alapján. A hallásromlás mértékének kategóriái alapján – 0–5 dB HL ép hallás, 6–25 dB HL enyhe fokú, 26–40 dB HL kisfokú, 41–60 dB HL közepes fokú, 61–80 dB HL nagyfokú, 81 dB HL felett súlyos fokú – a 43 hallásromlásos fül közül 37 enyhe fokúnak, három kisfokúnak, kettő közepes

fokúnak és egy nagyfokúnak bizonyult. A legutóbbi esetben, tekintettel a hallásromlás mértékére, az ellenoldali fülön történt a stimuláció, ezen az oldalon enyhe fokú volt a hallásromlás (**1. táblázat**, 1. beteg). A hat hónapos vizsgálati periódus alatt a betegek tisztahang-küszöb audiometriás eredménye nem változott. A timpanometria minden esetben ép dobhártyakép mellett ép dobüregi nyomást igazolt.

Jobb oldali fülzúgása négy betegnek, bal oldali hat betegnek, kétoldali 17 betegnek volt. Minden egyoldali fülzúgásra panaszkodó beteg fülzúgása egyfrekvenciájú volt, a kétoldali fülzúgást panaszoló betegek közül 10 esetben mindkét fülön egyfrekvenciájú zúgást hallottak, hét esetben két különböző frekvenciát, melyek különbsége mindig nagyobb volt 200 Hz-nél. (A stimulációs beállítás az utóbbi esetekben a két frekvenciához igazodott a kezelési módszertan szerint.)

A tinnitometria esetében az akusztikus CR®-neuromodulációs szoftver programmal mért eredményeket dolgoztuk fel. A jobb oldali füleken mért fülzúgás (21 fül) átlagfrekvenciája 5037 ± 3093 Hz

2. táblázat. A lineáris kevert modell alapján a vizsgált változók [fülzúgás-frekvencia, hangerő, Vizuális Analóg Skála (VAS) hangosság/kellemetlenség/hangmagasság és Fülzúgás Terheltség Skála (THI)] alakulása. A kiinduló átlagértékek után hat hónap elteltével az értékek becslült különbsége 95%-os konfidenciaintervallummal, a becslés standard hibája és a t-próba eredménye (szabadságfok, t-érték és p-érték) a különbség 0-tól való eltérésére vonatkozóan

Változó	Érték átlaga a kezelés elején	Különbség (első-utolsó)	95%-os konfidencia-intervallum	Standard hiba	Szabadságfok	t-érték	p-érték
Fülzúgás-frekvencia (Hz)	4834	280	(83; 478)	98,7	60	-2,841	0,0061**
Fülzúgáshangerő (dB HL)	46	8,2	(3,3; 13,1)	2,45	60	-3,35	0,0014**
VAS-hangosság (%)	52,4	2	(-8,0; 4,0)	3	60	-0,66	0,512
VAS-kellemetlenség (%)	58,5	10,2	(2,9 ; 17,5)	3,65	60	-2,8	0,0069**
VAS-hangmagasság (%)	69,9	9,4	(2,2; 16,7)	3,61	60	-2,61	0,0113*
Fülzúgás Terheltség Skála (pont)	40,56	11,67	(6,6; 16,7)	2,46	26	-4,75	0,0001**

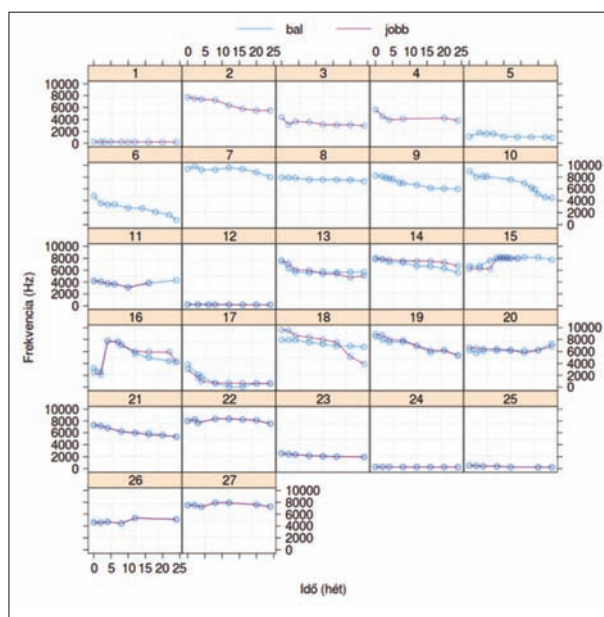
*p<0,05, **p<0,01

(minimum: 230 Hz, maximum: 9643 Hz), átlag hangerőssége 49±20 dB HL (minimum: 19 dB HL, maximum: 90 dB HL) volt. A bal oldali füleken mért fülzúgás (23 fül) átlagfrekvenciája 5540±3015 Hz (minimum: 230 Hz, maximum: 9366 Hz), átlag hangerőssége 43±20 dB HL (minimum: 14 dB HL, maximum: 80 dB HL) volt.

A Fülzúgás Terheltség Skála pontszámai alapján öt kategóriába sorolhattuk a betegeket, a kezelés elején hét beteg jelentéktelen, kilenc beteg enyhe, három beteg közepes, három beteg súlyos és öt beteg nagyon súlyos terheltségi fokot mutatott. A hat hónapos kezelés végén 10 beteg jelentéktelen, kilenc beteg enyhe, három beteg közepes, négy beteg súlyos és egy beteg esetében nagyon súlyos terheltségi állapot maradt. Egy beteg esetében sem mértünk romlást a Fülzúgás Terheltség Skála pontszámaiban, egy esetben nem mértünk változást, a többi beteg pontszámai csökkentek a kezelés végére, három beteg esetében (pont: 84→44, 80→46, 60→32) mértünk két kategóriát átfogó javulást.

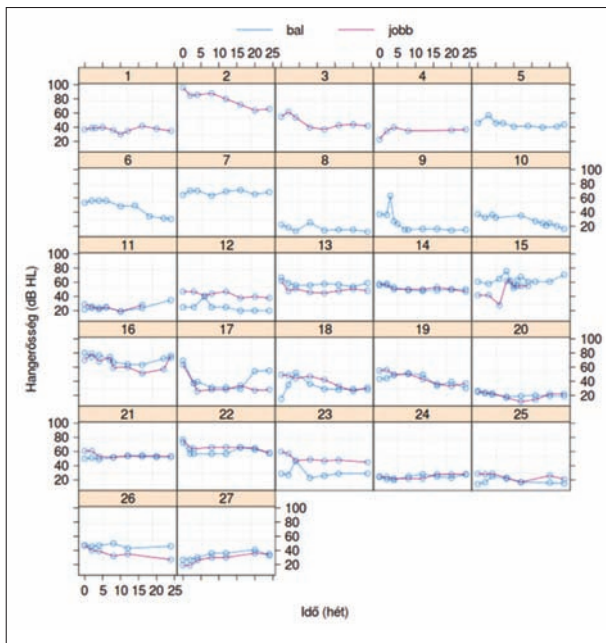
Statisztikai elemzések során a mérések időpontjainak kivételével egyik magyarázó változó (fülloldaliság, nem, életkor, hallásromlás, fülzúgás-időtartam) sem bizonyult szignifikáns hatásúnak, így ezek a végső elemzésekben nem szerepelnek. A hat hónapos kezelés alatt a VAS-fülzúgáshangosság (%) eredményei nem mutattak szignifikáns javulást (p=0,512). A többi vizsgált változó – tinnitometria fülzúgás-frekvencia (Hz), tinnitometria fülzúgáshangerősség (dB HL), VAS-fülzúgáskellemetlenség (%), Fülzúgás Terheltség Skála (pont) (p<0,01) és a VAS-tinnitushangmagasság (%) (p<0,05) – eredményeiben szignifikáns javulást igazoltunk (**2. táblázat**).

Külön grafikonon összesítettük a 27 beteg hat hónapos kezelése alatti kontrollok során mért ered-

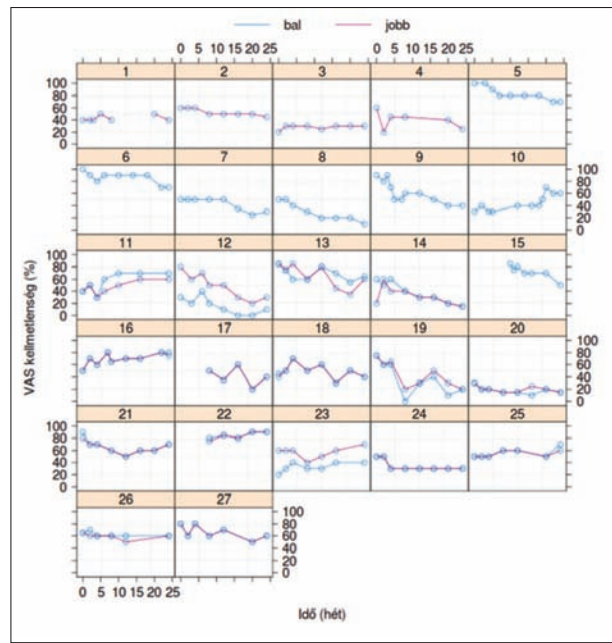


1. ábra. Jobb (piros) és bal (kék) fülek tinnitometriás fülzúgás-frekvencia (Hz) -értékeinek változása betegenként a hat hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő (hét) függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve

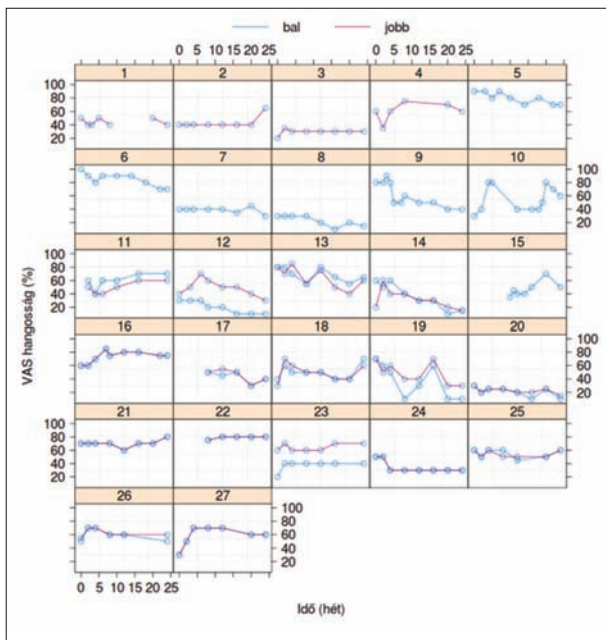
ményeit jobb és bal fülzúgásos fülek tekintetében. A grafikonok a tinnitometriamérés alapján a fülzúgás-frekvencia (Hz) (**1. ábra**), fülzúgáshangerősség (dB HL) (**2. ábra**), Vizuális Analóg Skála fülzúgáshangosság (%) (**3. ábra**), fülzúgáskellemetlenségérzés (%) (**4. ábra**) és fülzúgás-hangmagasság (%) (**5. ábra**) -értékek alakulását mutatják betegenként számmal jelölve. Egyéni különbségek voltak jellemzőek a kezelés alatt, előfordult, hogy a kezelés elején a fülzúgás-frekvencia (Hz) átmeneti-



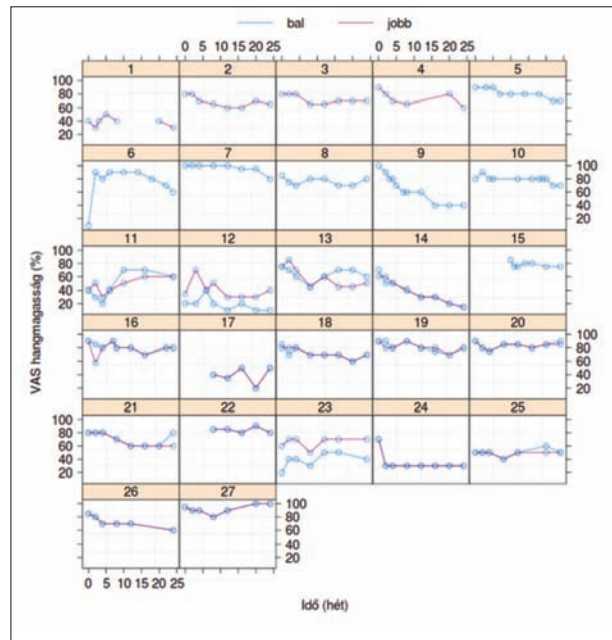
2. ábra. Jobb (piros) és bal (kék) fülek tinnitometriás fülzúgás-hangerősség (dB HL) -értékeinek változása betegenként a hat hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő (hét) függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve



4. ábra. Jobb (piros) és bal (kék) fülek Vizuális Analóg Skála (VAS) kellemetlenség (%) -értékeinek változása betegenként a hat hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő (hét) függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve



3. ábra. Jobb (piros) és bal (kék) fülek Vizuális Analóg Skála (VAS) hangosság (%) -értékeinek változása betegenként a hat hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő (hét) függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve



5. ábra. Jobb (piros) és bal (kék) fülek Vizuális Analóg Skála (VAS) hangmagasság (%) -értékeinek változása betegenként a hat hónapos kezelés alatti kontrollmérések alapján az idő (hét) függvényében. Minden beteg külön számmal jelölve

leg nőtt, majd lassan csökkent (**1. ábra**, 16. beteg). A fülzúgás-hangerősség (dB HL) esetében még

többször találtunk ingadozó eredményt a kezelés során (**2. ábra**, 15., 17. beteg), előfordult, hogy a

két fül fülzúgás-hangerőssége nem egyformán változott (2. ábra, 18., 23. beteg). Az egyik kétoldali tinnitust panaszoló beteg esetében (2. ábra, 15. beteg) a jobb fül hirtelen hangerősség-emelkedése miatt a jobb fül kezelését felfüggesztettük és csak a bal fület kezeltük tovább. A VAS-hangosságérzés esetében különösen szórt eredményeket kaptunk (3. ábra, 9., 10., 12., 13., 19. beteg). Ez esetben nem is igazoltunk szignifikáns javulást az elemzések alapján. A 12., 13., 19. beteg esetében a VAS-fülzúgás-hangosság ingadozása (3. ábra) mellett a VAS-kellemetlenség is (4. ábra) hasonló ingadozást mutatott, de a VAS-eredmények nem mindig követték a tinnitometria (1., 2. ábra) eredményeiben mért javulást (10., 19. beteg). A VAS-hangmagasság esetében kiegyenlítettebbek voltak az eredmények (5. ábra), a 11., 12., 13., 17. betegekénél találtunk nagyobb ingadozásokat, megjegyzendő, hogy ezeknél a betegekénél a fülzúgás-frekvencia közben javult (csökkent), ennek ellenére mértünk változó értékeket. A VAS-skálák esetében az 1., 15., 17. és 22. betegnél a hiányzó adatok azt jelentik, hogy a beteg a kontrollvizsgálat során nem töltött ki kérdőívet.

Megbeszélés

Saját vizsgálatunkban a 27 beteg hat hónapos akusztikus CR®-neuromodulációs terápiáját tinnitometria [fülzúgás hangmagasság (Hz) és hangerősség (dB HL)] -méréssel és szubjektív tüneti tesztekkel – Vizuális Analóg Skála (fülzúgás hangosság/kellemetlenség/hangmagasság) és Fülzúgás Terheltség Skála²⁷ – követtük.

A kezelés alatti időszakra vonatkoztatva a tinnitometria adatait feldolgozva igazolni tudtuk a fülzúgás hangmagasságának (Hz) és hangerősségének (dB HL) szignifikáns csökkenését. Az első klinikai vizsgálatban²⁴ G1–G4 csoportokban a G5-placebocsoporttal szemben szintén szignifikáns javulás igazolódott a fülzúgás-frekvencia csökkenését illetően, a fülzúgás hangerősségének (dB) alakulását nem vizsgálták. Tass és munkatársai a VAS (hangosság/kellemetlenség) tesztet stimuláció után legalább 2,5 órával és a stimuláció alatt a 15. percben is rögzítették, saját vizsgálatunkban a VAS (hangosság/kellemetlenség/hangmagasság) mérőeszközt csak stimuláció után legalább három órával rögzítettük. Az első klinikai vizsgálatban²⁴ a 12 hetes akusztikus CR®-neuromodulációs kezelés után a VAS (hangosság/kellemetlenség) G1–G4 csoportokban szignifikáns javulást mutatott, kivéve a G2 stimuláció utáni VAS esetében, a TQ-értékek G1–G4 cso-

portokban szintén szignifikáns javulást mutattak, a G5-placebocsoport egyik esetben sem mutatott szignifikáns javulást.

Vizsgálatunkban is igazolni tudtuk a VAS-tinnituskellemetlenségérzés szignifikáns javulását és a TQ eredményeihez hasonlóan a Fülzúgás Terheltség Skála pontszámainak szignifikáns javulását is. (A TQ teszt magyar nyelvre nem adaptált, helyette alkalmaztuk a Fülzúgás Terheltség Skálát²⁷).

A VAS-tinnitushangosság mérése esetében nem tudunk szignifikáns javulást igazolni – szemben az első klinikai vizsgálat eredményével²⁴ –, a kontrollmérések során széles skálán mozgott a fülzúgás hangosságának szubjektív megítélése. Ennek oka lehet az, hogy a fülzúgás hangossága kevésbé precízen meghatározható tulajdonsága, mint akár a fülzúgás hangmagassága, akár a fülzúgás kellemetlen érzést keltő hatása. Az általunk alkalmazott VAS-tinnitushangmagasság változásában azonban szignifikáns javulást mértünk az elvárt csökkenő hangmagasság irányába. Tass és munkacsoportja²⁴ EEG-monitorozás során a G1-csoportban szignifikáns alfa-hullám-növekedést és delta-hullám-csökkenést igazolt a primer auditoros kéregben ($p < 0,01$), a placebo-csoportban nem ($p = 0,89$). Saját vizsgálatunkban EEG-monitorozást nem alkalmaztunk.

Az első klinikai vizsgálatban²⁴ az akusztikus CR®-neuromodulációs kezelés sikeressége nem mutatott összefüggést a fülzúgás fennállásának idejével, a fülzúgás erősségével és a korrallal. Saját vizsgálatunkban a fülzúgás oldalisága, a beteg neme, életkora, hallásromlásának mértéke és a fülzúgás fennállásának időtartama nem befolyásolta a kezelést.

A neuromodulációs terápia során vizsgált tinnitometria és szubjektív tüneti tesztek eredményeiben is látható, hogy betegekre lebontva a változások iránya nem egyöntetű, egyéni különbségek, akár kiugró értékek is voltak a mért változókban, illetve előfordult, hogy féléves kezelés alatt egy-egy betegnél nem mutatkozott minden téren szignifikáns javulás. Felvethető, hogy ezek az időben és minőségben is egyéni különbségek összefügghetnek az individuális agyi plaszticitással, az általunk mért változók alakulásának esetében pedig az aktuális idegrendszeri állapottal, koncentrációs készséggel és eddig még nem vizsgált egyéb tényezőkkel. Vizsgálatunk korlátainak tekintjük, hogy placebo-csoportot nem alkalmaztunk, elsősorban azért, mert az akusztikus CR®-neuromoduláció szoftver programja védett, a stimulációs hangok programon kívüli állítására nem volt lehetőségünk. Emellett a kezelés hatékonyságának mérésére eddig – tekintettel az eljárás újszerűségére is – standardizált

értékhatárokat nem adtak meg (például fülzúgás frekvencia/hangerősség – Hz/dB HL értékhatárok), melyekhez viszonyítani lehetne.

Következtetés

Az akusztikus CR®-neuromoduláció első magyarországi gyakorlati alkalmazása során nyert tapasztalatainkat összegezve, a 27, krónikus fülzúgás panasszal hat hónapon át kezelt betegünk esetében a tinnitometriai eredményeket statisztikailag elemelve igazolni tudtuk a fülzúgás frekvenciájának és hangerősségének szignifikáns csökkenését. A kezelés hatékonyságáról kontrollcsoport hiányában nyilatkozni nem lehet, de a Fülzúgás Terheltség Skála és Vizuális Analóg Skála (tinnitus kellemetlensége/hangmagassága) alapján a fél év során a betegek panaszai mérséklődtek. A Vizuális Analóg Skála (tinnitushangosság) eredményeiben azonban nem tudunk szignifikáns javulást kimutatni, ezáltal részben kaptunk hasonló eredményt az első klinikai vizsgálattal²⁴.

Az akusztikus CR®-neuromoduláció klinikai gyakorlati alkalmazásáról második tanulmányként számolunk be, melyet azért tartottuk fontosnak, mert a szubjektív fülzúgás kezelése a mai napig

nem megoldott probléma és minden új módszer reménykeltő és előremutató lehet a betegek számára.

Vizsgálatunk során eddig kis esetszámon, a klinikumban kipróbált akusztikus CR®-neuromodulációs kezelés eredményei ígéretesnek mutatkoznak. A hatásosság bizonyítására azonban további adatgyűjtésre és nagyobb esetszámú, megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatra van szükség.

TÁMOGATÁS

A vizsgálatot támogatta a Magyar–Francia Kollaborációs K&I Biotechnológiai Program (TÉT_10-1-2011-0421).

ÖSSZEFÉRHETETLENSÉG

A szerzők nyilatkoznak, hogy bár az akusztikus CR®-neuromodulációs terápiát biztosító céggel a terápiás feladatok ellátására vonatkozó szerződéses viszonyban álltak, a klinikai vizsgálatot a forgalmazó cég nem szponzorálta.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet nyilváníttunk Jáger Enikő audiológus asszisztensnek fáradságos munkájáért, aki az összes beteg koordinálásában és kezelésében részt vett.

IRODALOM

1. Eggermont JJ. Central tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:7-12. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0385-8146\(02\)00122-0](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0385-8146(02)00122-0).
2. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:249-66. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S003-6665\(02\)00170-6](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S003-6665(02)00170-6).
3. Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects and management. *J Speech Lang Hear Res* 2005;48:1204-35. [http://dx.doi.org/doi:10.1044/1092-4388\(2005\)084](http://dx.doi.org/doi:10.1044/1092-4388(2005)084).
4. Holgers KM, Barrenas ML, Svedlung J, Zöger S. Clinical evaluation of tinnitus: a review. *Audiological Medicine* 2003;2:101-6. <http://dx.doi.org/doi:10.1080/16513860301714>.
5. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: *Snow JB Jr* (ed.). *Tinnitus: Theory and management*. Lewiston, NY: BC Decker; 2004. p. 16-41.
6. Szalai L. Az intő égi jel tiszteltétől a civilizációs ártalmak elfogadásáig. *Tinnitus. Hírlevél* 2004;3(1):3-4. [Hungarian]
7. Szirmai Á, Tamás L. Tinnitus (A fülzúgás kivizsgálásának és kezelésének irányelve). *Fül-orr-gégészeti útmutató* (szerk.: Tamás L). Medián Kiadó 2009. p. 97-104.
8. Kiang NYS, Moxon EC, Levine RA. Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: *Wolstenholme GEW, Knight J* (eds.). *Sensorineural hearing loss*. London: Churchill; 1970. p. 241-73.
9. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research* 1990;8:221-54. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/0168-0102\(90\)90031-9](http://dx.doi.org/doi:10.1016/0168-0102(90)90031-9).
10. Weis N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med* 2005a;2(6):546-53. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pmed.0020153>.
11. Weis N, Müller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann T, Elbert T. The neural code of auditory phantom perception. *J Neurosci* 2007;27:1479-84. <http://dx.doi.org/doi:10.1523/JNEUROSCI.3711-06.2007>.
12. Weis N, Wienbruch C, Dohrmann K, Elbert T. Neuro-magnetic indicators of auditory cortical reorganization of tinnitus. *Brain* 2005b;128:2722-31. <http://dx.doi.org/doi:10.1093/brain/awh588>.
13. Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho SJ, Bao S. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *PNAS* 2011;108:14974-9. doi: 10.1073/pnas.1107998108.
14. Schulman A, Goldstein B, Strashun AM. Final common pathway for tinnitus: theoretical and clinical implications of neuroanatomical substrates. *Int Tinnitus J* 2009;15(1):5-50.
15. Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weis N. Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol* 2009a;7:80. <http://dx.doi.org/doi:10.1186/1741-7007-7-80>.

16. Schlee W, Hartmann T, Langguth B, Weis N. Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neurosci* 2009b;10:11. doi:10.1186/1471-2202-10-11.
17. Moazami-Goudarzi M, Michels L, Weis N, Jeanmonod D. Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC Neurosci* 2010;11:40. <http://dx.doi.org/doi:10.1186/1471-2202-11-40>.
18. Tass PA, Silchenko A, Hauptmann C, Barnikol UB, Speckmann EJ. Long-lasting desynchronization in rat hippocampal slice induced by coordinated rest stimulation. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2009a;80:011902. <http://dx.doi.org/doi:10.1103/PhysRevE.80.011902>.
19. Tass PA. A model of desynchronising deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulation. *Biol Sybern* 2003;89:81-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00422-003-0425-7>.
20. Ehret G, Romand R (eds.). The central auditory system. Oxford University Press Oxford, 1997.
21. Hauptmann C, Tass PA. Cumulative and after-effects of short and weak coordinated reset stimulation: A modeling study. *J Neural Eng* 2009;6:016004. <http://dx.doi.org/doi:10.1088/1741-2560/6/1/016004>.
22. Tass PA, Popovych OP. Unlearning tinnitus-related cerebral synchrony with acoustic coordinated reset stimulation - theoretical concept and modelling. *Biol Sybern* 2012;106:27-36. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00422-012-0479-5>.
23. Popovych OV, Tass PA. Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. *Front Hum Neurosci* 2012;6:58. <http://dx.doi.org/doi:10.3389/fnhum.2012.00058>.
24. Tass PA, Adamchic I, Freund HJ, Stackelberg T, Hauptmann C. Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30(2):137-59. <http://dx.doi.org/doi:10.3233/RNN-2012-110218>.
25. Goebel G, Hiller W. The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO* 1994;42:166-72.
26. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(2):143-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/archotol.1996.01890140029007>.
27. Bencsik B, Stauder A, Trimmel K, Tamás L. Hungarian adaptation of the Tinnitus Handicap Inventory - reliability and validity. *Eur Arch Otorhin* <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00405-014-3138-8>.
28. Pinheiro, JC, Bates DM. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer, 2000.
29. R Core Team. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2013. Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
30. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D and R Core Team. *_nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. R package version 3. 2014;1-117. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>



ALTERED BOLD RESPONSE WITHIN THE CORE FACE-PROCESSING NETWORK IN CONGENITAL PROSOPAGNOSIA

Kornél NÉMETH¹, Márta ZIMMER¹, Krisztina NAGY¹, Éva M. BANKÓ², Zoltán VIDNYÁNSZKY^{1, 2}, Pál VAKLI¹, Gyula KOVÁCS^{1, 3}

¹Department of Cognitive Science, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary

²Brain Imaging Centre, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

³Institute for Psychology, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, Germany



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0199>

www.elitmed.hu

MEGVÁLTOZOTT BOLD-VÁLASZ A FŐ ARCFELISMERÉSI HÁLÓZATBAN CONGENITALIS PROSOPAGNOSIÁBAN

Németh K; Zimmer M, PhD; Nagy K, PhD; Bankó É, PhD; Vidnyánszky Z, PhD, DSc; Vakli P; Kovács Gy, PhD, DSc

Ideggogy Sz 2015;68(5-6):199-211.

Background and purpose – Congenital prosopagnosia is a life-long disorder of face perception. To study the neural backgrounds of congenital prosopagnosia we measured the blood oxygen level-dependent response of congenital prosopagnosic participants, using functional magnetic resonance imaging.

Methods – We tested three persons of the family (father, daughter and son), having symptoms of congenital prosopagnosia, as well as healthy controls, using combined neuropsychological and functional magnetic resonance imaging methods. To reveal the neural correlates of the impairments, blood oxygen level-dependent responses within the occipito-temporal cortex were measured to faces and nonsense object images in a block-design experiment.

Results – Neuropsychological tests demonstrated significant impairments of face perception/recognition in each subject. We found that the activity of the fusiform and occipital face areas as well as of the lateral occipital cortex was significantly reduced in congenital prosopagnosic participants when compared to controls. Analysis of the hemodynamic response function revealed a lower peak response, but also a significantly faster and stronger decay of the blood oxygen level-dependent response in the occipito-temporal areas in congenital prosopagnosic participants when compared to controls.

Conclusion – Our results emphasize the dysfunction of the core face processing system, as well as the lateral occipital complex, in congenital prosopagnosia. Further, the function-

A kutatás háttere – A veleszületett prosopagnosia az arcfelismerés élethosszig tartó zavara. Funkcionális mágnesesrezonancia-képpalkotást használva mértük a véroxigén-szint-függő választ veleszületett prosopagnosias és kontroll-személyekben.

Módszerek – Neuropszichológiai tesztekét és funkcionális mágnesesrezonancia-képpalkotást alkalmazva vizsgáltuk a veleszületett prosopagnosia neurális korrelátumait egy család három tagja (apa, lány, fiú) és a hozzájuk illesztett kontrollszemélyek mérésével. A zavar neurális hátterének vizsgálatához arcokat és mesterséges tárgyakat blokkosított elrendezésben bemutató kísérletet alkalmaztunk, majd az occipitotemporalis kéreg véroxigénszint-függő választát elemeztük.

Eredmények – A neuropszichológiai tesztek súlyos arcészlelési/felismerési zavart mutattak mindhárom családtag esetén. A kontrollszemélyekhez képest a veleszületett prosopagnosias személyek csökkent véroxigénszint-függő aktivitást mutattak a fusiform arcterületen és az occipitalis arcterületen, valamint a laterális occipitalis komplex területen. A hemodinamikusan válasz elemzése szerint a prosopagnosias személyek neurális válasza nem csak kisebb a kontrollokéhoz képest, de gyorsabban és erősebben is csökken mind az arcfeldolgozásban részt vevő magterületeken, mind a laterális occipitalis komplex területen.

Következtetések – Eredményeink szerint az arcészlelési magrégióinak, valamint a laterális occipitalis komplexnek a

Correspondent: Gyula KOVÁCS, 1111 Budapest, Egrý J. u. 1. Phone: (06-1) 463-1176, fax: (06-1) 463-1072.
E-mail: gkovacs@cogsci.bme.hu

Érkezett: 2013. október 31. Elfogadva: 2014. március 11.

al impairment of these areas is signalled best by the altered hemodynamic response function, showing abnormally low initial peak and stronger and faster decay in the later parts of the blood oxygen level-dependent response.

Keywords: congenital prosopagnosia, fMRI

Prosopagnosia, the specific impairment of face perception and recognition, has two fundamentally different forms. In cases of acquired prosopagnosia (AP), a stroke, lesion or injury of the occipito-temporal cortex leads to the inability to recognize individual faces¹⁻⁶. However, difficulties of face recognition can also occur already in early childhood without any apparent history of brain damage⁷⁻¹⁴, a condition named developmental or congenital prosopagnosia (CP). In spite the fact that CP has an estimated prevalence as high as 2-3% in the population¹⁵⁻¹⁸, its first cases were only reported in the 1970s¹⁹. Recently, the heritability of prosopagnosia has been supported further by multiple cases of impaired face recognition, occurring within the same family. *Duchaine et al.*²⁰ reported that ten individuals, all members of the same family, show specific deficits in face memory and perception tests. *Grueter et al.*¹⁵ provided further neuropsychological evidence for the heritability of prosopagnosia altogether in 38 members of seven families. Finally, *Lee, Duchaine, Wilson, & Nakayama*²¹ used combined neuropsychological and psychophysical methods to study the bases and specificity of CP in three members of a family. These studies all suggest that deficits of higher-level visual functions can be inherited and may explain the face specific impairments of CP.

To which brain regions these impairments are connected? Functional magnetic resonance (fMRI) studies show that higher-level face processing is related to a network of areas. This network is composed of the occipital face area (OFA), located on the inferior occipital gyrus (IOG), and involved in the structural processing of faces; the fusiform face area (FFA) processing faces in a higher-level manner, contributing for example to the recognition of identities²²⁻²⁸ and the superior temporal sulcus (STS) being involved in the processing of eye-gaze, facial expressions and dynamics^{23, 29}. These areas together form the so-called “core” of the perceptual system of face-processing^{30, 31}. In addition, complex information about others’ mood, level of interest,

diszfunkciója kiemelt jelentőségű a veleszületett prosopagnosia kialakulásában. E területek funkcionális zavara leginkább a megváltozott hemodinamikus válaszban mutatkozik meg, mely szerint a veleszületett prosopagnosiára az arcfeldolgozást végző agyterületek csökkent aktivitása mellett a véroxigénszint-függő válasz későbbi szakaszának gyorsabb és erősebb csökkenése is jellemző.

Kulcsszavak: veleszületett prosopagnosia, fMRI

attractivity, or direction of attention is processed by an additional so-called “extended” system which includes areas such as the amygdala, insula, inferior frontal and orbitofrontal areas^{30, 32-34}. As of today, the few available fMRI studies of CP subjects tested whether atypical properties of the core network areas underlie the impaired face recognition capacities. These studies provided somewhat inconsistent data regarding the role of the “core network” in the emergence of prosopagnosia. Most studies tested if there is a significant face-selective activation (i.e. stronger blood oxygen level-dependent (BOLD) signal to faces when compared to images of objects or places) in these areas of CP subjects, similarly to controls. Two such studies, both using whole-brain analysis and testing a single CP subject, reported no significant face-selective activations^{35, 36}; from either the FFA or the OFA. These results would suggest that CP is the result of the malfunction of occipito-temporal cortical areas. On the other hand, the majority of the available studies, using independent functional localizer scans and the more sensitive region of interest (ROI) approach on a larger population of CP subjects, found normal face-selective activations in the FFA³⁷⁻³⁹, or in the FFA and OFA as well⁴⁰⁻⁴³. For a similar conclusion and for the role of training in determining FFA/OFA activation in CP subjects see *DeGutis et al.*⁴³.

In addition to determining if faces elicit a significant specific activation in the occipito-temporal areas, it is also important to determine if the signal magnitude itself is similar in CP and in controls. Unfortunately, so far only a few studies have reported such data. *Van den Stock et al.*⁴⁴ found a somewhat lower signal in the right FFA (note however that they did not test the left hemisphere), while *Avidan et al.*⁴⁰ found face-selective, but significantly lower BOLD signal magnitudes from both the FFA and OFA in CP when compared to control subjects. *Furl et al.*⁴⁵, studying a large group of CP subjects identified a significant correlation between face selectivity of the fusiform gyrus and

face identification capacity in the sense that the face selective response of the bilateral FFA was significantly lower in CP subjects, when compared to controls. Thus, it seems that independently from the face specificity of the core network areas, their response magnitude might signal the impairments of CP.

Finally, previous studies tested the sensitivity of core network areas to facial identity, using the methods of fMRI adaptation (fMRIa). fMRIa is the attenuation of the BOLD signal that is observed during the repetition of a stimulus when compared to alternating stimuli⁴⁶. This signal attenuation is currently considered as the neuroimaging equivalent of the neural repetition suppression (RS) that is observed in extracellular single-cell recording experiments^{47, 48} and different variations of adaptation paradigms are used widely to test the stimulus specificity of cortical areas at a sub-voxel resolution^{49, 50}. For example, if a cortical area is sensitive to the identity of faces, then it should show reduced activity (i.e. fMRIa) if the same face is repeated, compared to non-repeated faces. However, if an area is insensitive to the identity of the stimuli, or in other words, it does not encode information regarding identity, then no such fMRIa should be observed. Following this logic, several previous studies of healthy subjects observed fMRIa in both the OFA and the FFA for the repetition of the same face, suggesting their significant role in face recognition^{25, 26, 51–58}. As of CP subjects, Avidan et al.³⁷ presented line drawings of faces, buildings and cars in a block-design adaptation experiment and found lower BOLD signal in the FFA and LO during the repetition of the same stimulus when compared to different stimuli, suggesting normal adaptation properties in CP subjects. Later, Avidan and Behrmann⁵⁹ used picture pairs of famous and unknown faces and an event-related design and also found normal fMRIa in the FFA of six CP subjects as well. In a recent study, Furl, et al.⁴⁵ testing a large sample of CP subjects, confirmed these previous results in the sense that they also found similar fMRIa in CP and controls. This suggests that elements of the core network of CP subjects, similarly to those of controls, are sensitive to the identity of face stimuli and the adaptation properties of the face sensitive neurons are similar in CP and controls. Another study of a single developmental prosopamnesic subject, however, questioned this conclusion by showing abnormal fMRIa in the FFA for unfamiliar repeated faces when compared to their initial presentation³⁹, suggesting a relationship between the impaired FFA and prosopagnosia.

While the above mentioned functional imaging

results are discrepant regarding the neural bases of CP, recent studies of the acquired form of prosopagnosia are more unequivocal with respect to the neural correlates of the impairment. Extensive studies of AP patients with a damage to the right inferior occipital cortex corresponding to the OFA all suggest normal response magnitude and face sensitivity but abnormal fMRIa in the right FFA^{6, 26, 60–62}. These studies suggest that the impaired face recognition capacities of AP patients depend on the malfunction of a complex network of regions, including both the FFA and OFA^{4, 63, 64}, and this malfunction is best expressed by the altered adaptation properties of the neurons^{6, 60}, but see Bukach et al.⁶⁴ for different conclusion.

Interestingly, another possible difference between prosopagnosics and controls, regarding the dynamics of the BOLD response remained largely unnoticed as of today. Gilaie-Dotan, Nir, & Malach⁶⁵ presented a single face or house stimulus to healthy subjects for several seconds and found that the dynamics of the BOLD signal (i.e., the decline of the HRF (hemodynamic response function) after reaching its peak) varies across cortical areas. This result suggests that the different dynamics or response decay of cortical areas signal their different functional roles in high-level visual processing. Indeed, although most fMRI studies imply that the temporal dynamics of the BOLD signal is constant and use the so called “canonical” HRF to model their data, recent results suggest that the HRF, evoked by identical stimulation, may vary across cortical regions and even in healthy subjects^{66–69}. Note, however, that the relationship of these variations in HRF, specifically in its dynamics, and the widely applied fMRIa is far from clear as of today. This is due to the fact that fMRIa studies usually measure and compare only the peak activations of the HRF and not the entire time series (with the exception of the Gilaie-Dotan et al.⁶⁵ experiment). With respect to prosopagnosia, Schiltz et al.⁶ found that while the activation level of healthy controls remained high during the blocked presentation of different faces, it was not sustained and it showed a continuous decay in the right FFA of an AP patient. This result was in line with the abnormal fMRIa of the same patient, but it also suggested that the generic face encoding mechanisms are impaired in (or in the vicinity of) the structurally intact FFA of the AP patient as well, and that this impairment is evident in the abnormal dynamics of the BOLD response. Regrettably, so far no study has provided data regarding the time-course of the BOLD response of CP subjects, making the comparison of response dynamics in AP, CP and

Table 1. Characteristics (sex, age, IQ (Raven Standard Progressive Matrices; RSPM)) of congenital prosopagnosic (CP) and control (CTRL1, CTRL2) subjects, as well as the results of the Cambridge face memory test, the Doors and People test (average \pm standard deviation for the old and young CTRL subjects), the Philadelphia face perception battery (performance and the size of difference from the healthy data of the Thomas et al. (2008) study) and the subjects' average error rate (\pm standard deviation) in the 1-back task during scanning. Asterisks mark significant differences from the age matched CTRL group (for details, see section 3)

Subjects	Age	RSPM	Doors and People	CFMT	Philadelphia Face Perception Battery (PFPB)				fMRI 1-back task
					age	beauty	similarity	gender	
CPf, M	56	48 (n.s)	20 (n.s.)	0.34*	0.55*	0.75-	0.87-	0.77	2.67 \pm 1.63
					-3.9 SD	1.1 SD	0.3 SD	-1.8 SD	(n.s.)
CPs, M	25	54 (n.s)	16 (n.s.)	0.33*	0.57*	0.83-	0.77-	0.72*	1.00 \pm
					-3.8 SD	0.9 SD	1.3 SD	-2.5 SD	1.26 (n.s.)
CPd, F	22	49 (n.s)	19 (n.s.)	0.49*	0.65*	0.89-	0.63*	0.64*	1.17 \pm 1.33
					-2.7 SD	0.2 SD	-3.0 SD	-3.4 SD	(n.s.)
CTRL1 (n=16) 10 M	25.6 \pm 3.1			0.88					1.71 \pm 2.06
				\pm 0.08					
CTRL2 (n=4) 4 M	56.5 \pm 3.7			0.69					1.83 \pm 3.37
				\pm 0.08					

healthy controls impossible. Consequently, we do not know if CP subjects, similarly to AP patients, have altered dynamics of the BOLD response, and whether this difference contributes to their impaired face recognition. Thus, in our current study we intended to determine the neural basis of congenital prosopagnosia using fMRI, in particular by testing, to our best knowledge for the first time, how the behavioral impairments of three members of the same family are related to various measures of inefficient coding of face representations in the occipito-temporal cortex, including the magnitude, selectivity and dynamics of the BOLD response.

Methods

SUBJECTS

Congenital prosopagnosic family: The three CP subjects were members of a family: the father (CPf), his son (CPs) and daughter (CPd). CPf is a 56-year-old, right-handed college graduate (education level: 17 years). To the best of his knowledge, he has always had problems with face recognition, even with the recognition of his family members and best friends. CPs is a 25-year-old, right-handed male PhD student (education level at time of test: 18 years). By his own admission, he has always had a problem with recognizing classmates, teachers and family members. CPd is a 22-year-old ambidextrous female undergraduate student (education level at time of test: 16 years). As far as she could remember, she has face recognition difficul-

ties from her early childhood as well. Neither of the CP subjects reported having had any accident, head trauma or infectious disease of the central nervous system. All CP subjects had normal or corrected-to-normal visual acuity.

Control subjects: In addition to the three CP subjects, we recruited 16 (three left-handed, six females) healthy control subjects (CTRL1), matched in age to CPs and CPd (mean \pm SD age: 25.62 \pm 3.1 years) and four (all right-handed, four males) older control subjects (CTRL2), matched in age to CPf (mean \pm SD age: 56.5 \pm 3.7 years). All subjects gave their informed and written consent to participate in the study which was approved by the ethics committee of Semmelweis University. None of them had any history of neurological diseases, and all had normal or corrected-to-normal visual acuity.

NEUROPSYCHOLOGICAL TESTING

Each CP subject was tested with an extensive face perception test battery. We tested learning and memory for unfamiliar faces with the Cambridge face memory test (CFMT⁷⁰) and compared the performance of the CP subjects with that of the age-matched control subjects using the modified (two-tailed) t-test⁷¹ which is currently considered as a robust method of assessing differences between individual prosopagnosic subjects and small control groups^{3, 6, 44, 60}.

As **Table 1.** suggests, the CFMT showed impaired face recognition and perception capacities in each CP subject when compared to the healthy

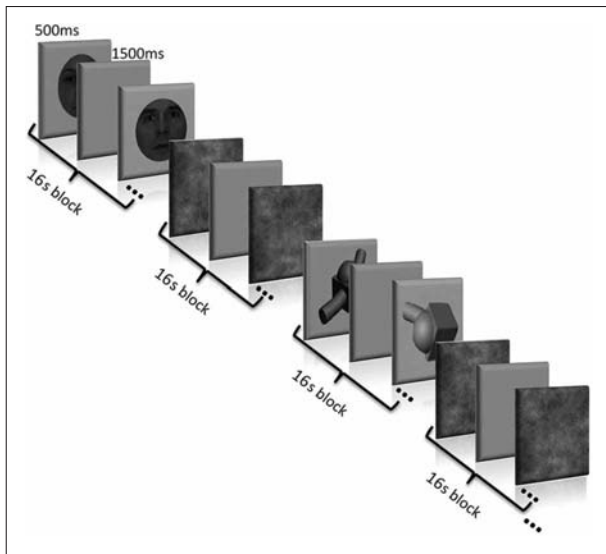


Figure 1. Stimulation parameters, arrangements and sample stimuli

age-matched CTRLs (CPf: $t(3)=-3.913$; $P<0.05$, CPs: $t(15)=-6.67$; $P<0.001$, CPd: $t(15)=-4.729$; $P<0.001$). We evaluated their face perception capacity in the Philadelphia Face Perception Battery (PFPB⁷²). The performance of CP subjects was well below that of the age-matched data of healthy subjects (Thomas et al.⁷²; **Table 1.**)

To test the specificity of the impairments of the CP subjects, we used a version of the Doors and People test⁷³, a test that is sensitive to various impairments of object recognition. On this test, each CP subject showed a performance in the normal range (CPf: $t(12)=0.58$, $P=0.57$; CPs: $t(21)=-1.35$, $P=0.19$; CPd: $t(21)=-0.24$, $P=0.81$) when tested against an older ($n=13$; six male; mean age: 53.23 ± 2.86) or a younger ($n=22$; mean age: 22.91 ± 2.6), age-matched Hungarian control group (unpublished normative data)⁷⁴, supporting the face specificity of their impairments. Finally, subjects' IQ was measured with the Raven Standard Progressive Matrixes (RSPM⁷⁵ and was found to be in the normal range for all three CP subjects (CPf: $t(22)=-0.69$, $P=0.49$; CPs: $t(22)=0.39$, $P=0.69$; CPd: $t(22)=-0.51$, $P=0.61$), not being different from the Hungarian normal standard (average \pm SD: 51.8 ± 5.5).

Stimulation and procedure

Since the limited available fMRI studies on acquired^{16, 26, 60, 63, 76} and congenital^{37, 41, 77} prosopagnosic subjects dominantly used block design experiments in the past we decided to apply a similar par-

adigm as well. Stimuli were identical to those of the functional localizer scan of the Bankó et al.⁷⁸ study (**Figure 1.**). The scan was a block design of 16-s-long epochs of faces and nonsense objects⁵⁵ interleaved with their Fourier phase-randomized versions which served as baseline. Stimuli were presented with 0.5 Hz for 300 ms each (1700 ms blank). Within one run, there were eight face blocks, eight object blocks, and 17 baseline blocks, making a total number of 33 blocks (8.8 min long). The CP subjects completed six such separate runs (of which only the first two were analysed in detail for the current study), while controls performed two runs. For avoiding the circularity problems with functional localisers⁷⁹ and to avoid any possible confounding carry-over adaptation effects from one run to the other we always used the second run of both CP and CTRL subjects to identify the location of the areas while we extracted the BOLD signal from the first run only. Subjects performed a one-back task during the face and object blocks and reported the total number of one-back repetitions at the end of each run verbally. Stimulus presentation was controlled by MATLAB 2009 (The Math Works, Natick, MA, USA) using Psychtoolbox 3.0.8^{80, 81}. Stimuli were projected onto a translucent screen located at the back of the scanner bore using a Panasonic PT-D3500E DLP projector (Matsushita Electric Industrial) at a refresh rate of 75 Hz. Stimuli (radius = 4 deg) were viewed through a mirror attached to the head coil at a viewing distance of 57 cm.

PARAMETERS AND DATA ANALYSIS

Data were collected at the MR Research Center of Szentágothai Knowledge Center, Semmelweis University, Budapest on a 3.0 tesla Philips Achieva scanner equipped with an eight-channel SENSE head coil. High-resolution anatomical images were acquired for each subject using a T1-weighted 3D TFE sequence yielding images with a $1\times 1\times 1$ mm resolution. Functional images were collected using 31 transversal slices (4 mm slice thickness with 3.5 mm \times 3.5 mm in-plane resolution) with a non-interleaved acquisition order covering the whole brain with a BOLD-sensitive T2*-weighted echo-planar imaging sequence (TR=2000 ms, TE=30 ms, FA=75°, FOV=220 mm, 64×64 image matrix, duration of localizer = 539 s).

Preprocessing and statistical analysis was similar to that used in previous studies^{55, 78, 82, 83} and was performed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK), implemented in MATLAB 8 R2012b (Mathworks, Natick

Massachusetts, USA). Briefly, the functional images were corrected for acquisition delay and realigned to the first image. The structural image was realigned to a mean image computed from the functional series. After segmentation all images were normalized with the segmentation parameters to the MNI-152 space and were resampled to 2×2×2 mm resolution. Afterwards, data was smoothed with 8 mm FWHM kernel. At the first level of individual participants, we computed mass univariate time-series models for each subjects using proportional scaling, AR(1) autocorrelation modeling, a 1/128-Hz high-pass filter, and regressor convolution with the SPM using the finite Impulse Responses (FIR) method⁸⁴. The design matrix included the six head-motion parameters (covariates of no interest) that were computed during realignment, additionally two experimental regressors, modeled the onset of the blocks. For estimating the whole-brain activation patterns of control subjects we applied a second-level random analysis for CTRL1 and, due to the lower number of older control subjects, a fixed effect analysis for CTRL2. Whole-brain group-level random comparison of control (CTRL1 and CTRL2 merged together) vs. the CP subjects was performed, using a two-sample t-test ($p_{\text{uncorr}} < 0.001$, min. cluster size = 50 voxels).

In the control (CTRL1 and CTRL2) subjects, the location of face responsive areas (**Table 2.**) was determined individually as areas responding more strongly to faces than to objects and to Fourier noise images in the second run ($p_{\text{uncorr}} < 0.001$; min. cluster size: 50 voxels). Areas selectively responding to objects were determined by comparing the activity for objects vs. their Fourier randomized versions from the second runs ($p_{\text{uncorr}} < 0.001$, min. cluster size: 50 voxels, area LO (corresponding to the caudal-dorsal part of the lateral occipital complex^{51, 85}). The ROIs were selected individually on the single subject level from these thresholded T-maps. Areas matching our anatomical criteria and lying closest to the corresponding reference cluster (based on the results of the previous literature) were considered as their appropriate equivalents on the single subject level. A time series of the mean voxel value within a 4 mm radius sphere around the local peak of the areas of interest was calculated and extracted from the 1st runs.

In spite of our effort to identify face and object responsive areas in the CP subjects we were unable to determine the location of FFA, OFA and LO reliably in them, even at the very liberal $p_{\text{uncorrected}} = 0.001$ threshold. Since the correct localization of these areas is crucial to the aims of the present study, and

both the magnitude of the BOLD response, as well as its face specificity in CP subjects are currently under heavy debate in the literature⁸⁶, we decided to use the following approach. First, we determined the individual locations of each ROI in our CTRL population as described above and determined the average coordinates of each ROI separately for the young (CTRL1) and old (CTRL2) groups. Finally, we extracted the time series of the mean voxel value within a 4 mm radius sphere around these average coordinates of each ROI from the brains of the CP subjects, using finite impulse response (FIR) models⁸⁷ and MARSBAR 0.42 toolbox for SPM⁸⁸.

To compare the HRF of CTRLs and CP subjects, first we calculated a category selectivity index score (CSI), similar to the methods of *Axelrod & Yovel*⁸⁹ and *Kaliukhovich & Vogels*⁹⁰, using the formula of $CSI = R_{\text{preferred}} - R_{\text{nonpreferred}}$ where $R_{\text{preferred}}$ and $R_{\text{nonpreferred}}$ are the average responses in the preferred stimulus (i.e. faces for the FFA and OFA and objects for the LO) blocks and nonpreferred stimulus blocks for the areas, respectively. Positive values indicate more pronounced responses in the face than in the object conditions for the FFA/OFA (and the other way around for the LO) and negative values indicate the opposite, while zero values indicate the absence of any response differences between the two stimulus types. Second, to evaluate the dynamics of the HRF, we calculated an adaptation dynamics index (ADI) following the methods of *Gilaie-Dotan et al.*⁶⁵. The ADI signals the percent signal drop per second and was calculated as $ADI = (R_{\text{Peak} + 10\text{s}} - R_{\text{Peak}}) / 10$, where R_{Peak} denotes the peak response at the time point 6 sec after stimulus onset and $R_{\text{Peak} + 10\text{s}}$ is the response at the time point 10 sec after the peak (corresponding to the end of the 16 sec long stimulation period). Finally, to compare the fMRI data of the CP and CTRL subjects we used a one-sample t-test and a bootstrap technique with 200 resamplings⁹¹.

Results

CP subjects could detect the stimulus repetitions during the fMRI scanning similarly well to the control subjects. The amount of errors they made was not significantly different for either CP subject when tested against the control subjects (**Table 1.**) (CPf: $t(3) = 0.524$, $P = 0.79$; CPs: $t(15) = -0.36$, $P = 0.782$; CPd: $t(15) = -0.332$, $P = 0.821$). This result, which is in line with previous studies^{37, 41, 43, 92}, suggests that the task was sufficiently easy for both groups of subjects to perform.

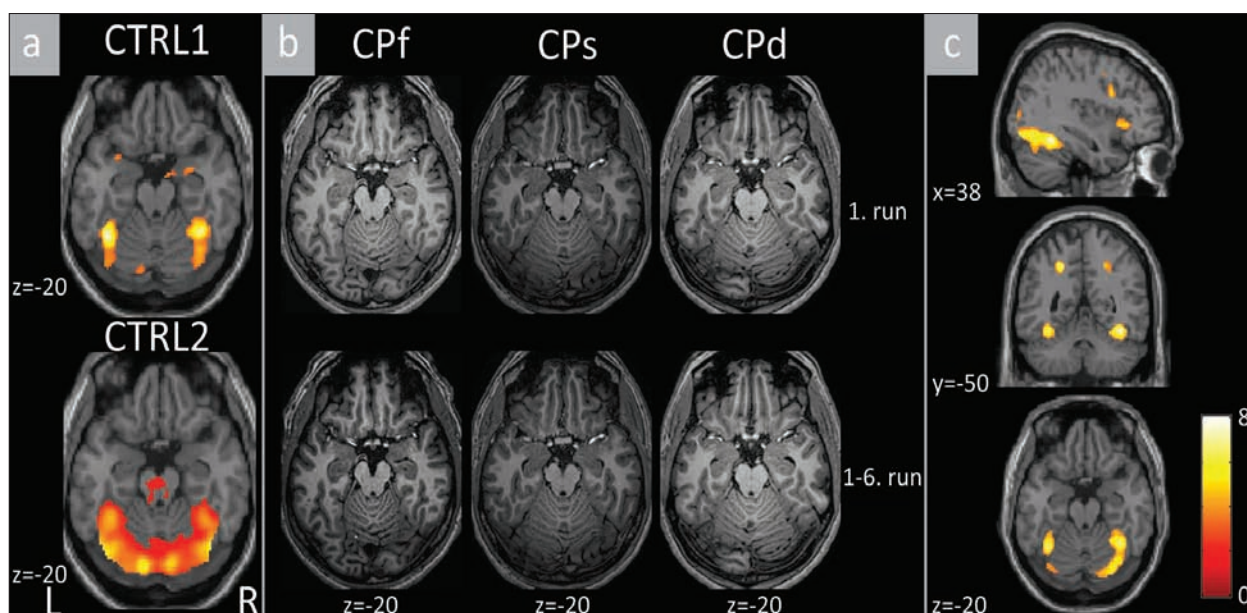


Figure 2. The results of the whole-brain analyses. **A:** The results of the face vs. object + noise contrast for the young CTRL1 (upper panel) and for the older CTRL2 (lower panel) groups. Threshold: $p_{uncorr} < 0.001$, min. cluster size=50 voxels. **B:** The results of the same contrast separately for CPf, CPs and CPd. Upper panels depict the activations of the 1st run, analysed further in the present paper. Lower panels depict the same contrast in all the recorded 6 runs to increase the signal-to-noise ratio. Threshold: $p_{uncorr} < 0.001$. **C:** Group-wise random level differences of the same contrast between controls (CTRL1 and CTRL2 merged) and CP subjects (CPf, CPs, CPd). Threshold: $p_{uncorr} < 0.001$, min. cluster size=50 voxels. L-left, R-right

WHOLE-BRAIN ANALYSIS

Whole-brain analysis of the control subjects revealed the usual occipito-temporal activation pattern for face stimuli. The contrast comparing faces with randomised faces and object stimuli is presented on **Figure 2**, separately for the younger (upper) and older (lower) control groups. The peak of the activations (38, -50, -20) corresponds well with the coordinates of the right FFA, observed in the literature for healthy subjects as well with the average of individually identified right FFA of the present study (**Table 2**). In contrast to this, the

same comparison in the CP subjects (**Figure 2.B**) revealed no significant activations, even with the liberal $P < 0.001_{uncorrected}$ threshold. This difference in occipito-temporal activation between the healthy and porosopagnosic subjects is emphasized further by the group-level comparison of the two groups (**Figure 2.C**). The peak of this group-level comparison corresponds again with the right FFA (peak: 38, -50, -20). Altogether, the results of the whole-brain analyses suggest significantly lower activations in the occipito-temporal areas bilaterally, including the inferior occipital and fusiform gyri.

Table 2. The average (\pm std. dev.) MNI coordinates of the FFA, OFA and LO, in the younger (CTRL1) and older (CTRL2) control groups

		Left hemisphere			Right hemisphere		
		x	y	z	x	y	z
FFA	CTRL1	-37,88 (± 3)	-51,86 (± 6)	-22,29 (± 4)	38,43 (± 3)	-49,57 (± 5)	-21,29 (± 4)
	CTRL2	-40,50 (± 4)	-54,50 (± 3)	-21,00 (± 6)	42,00 (± 3)	-53,00 (± 4)	-17,50 (± 7)
OFA	CTRL1	-40,00 (± 5)	-73,38 (± 7)	-14,62 (± 7)	38,92 (± 6)	-71,38 (± 10)	-15,69 (± 7)
	CTRL2	-40,50 (± 3)	-76,00 (± 3)	-12,00 (± 3)	44,00 (± 10)	-73,00 (± 4)	-12,00 (± 4)
LO	CTRL1	-46,86 (± 4)	-68,86 (± 5)	-6,71 (± 8)	42,43 (± 8)	-65,00 (± 8)	-7,86 (± 8)
	CTRL2	-44,50 (± 5)	-74,00 (± 9)	-5,00 (± 4)	45,00 (± 7)	-72,50 (± 5)	-6,00 (± 6)

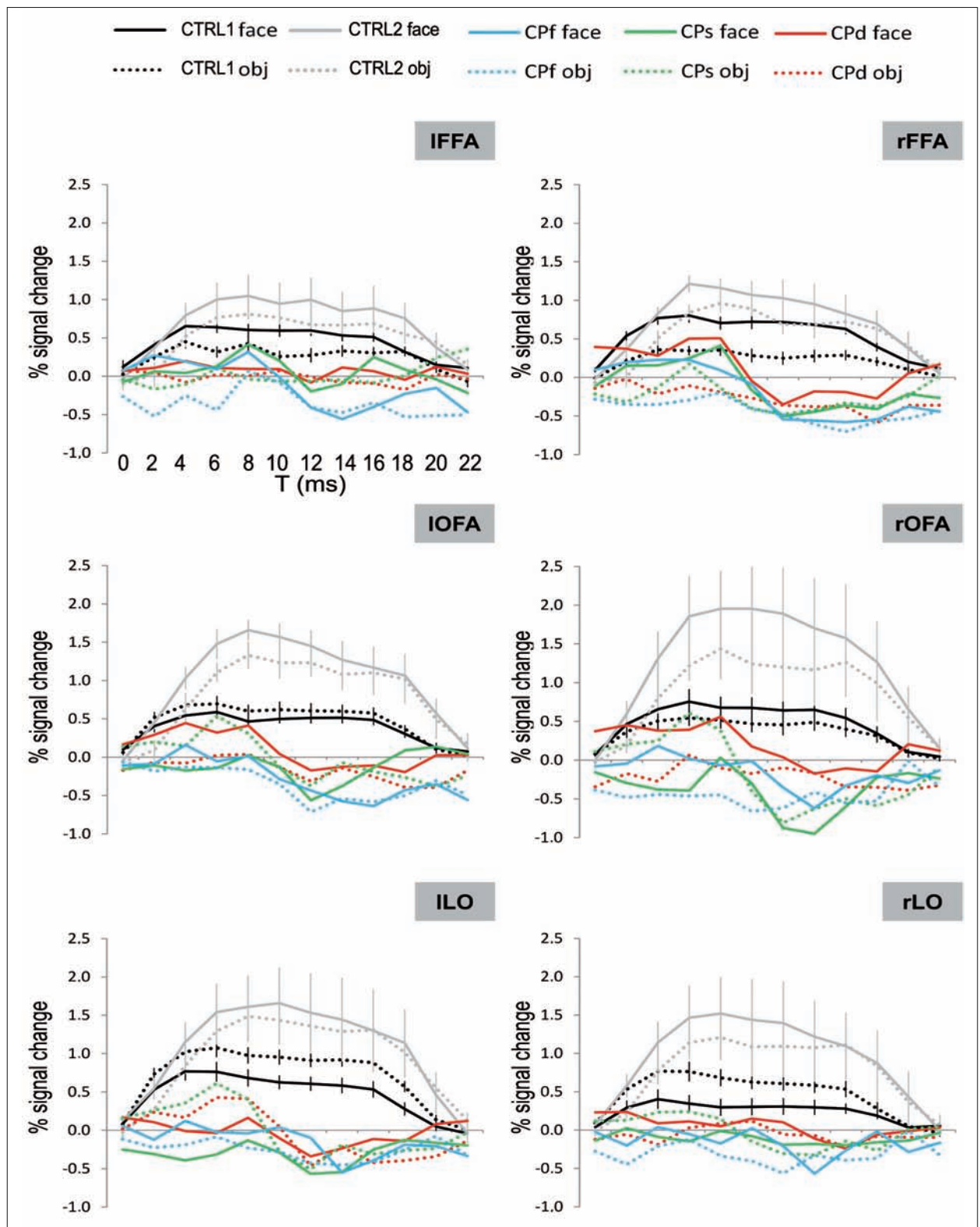


Figure 3. Average time courses for CTRL1 (black lines) and CTRL2 (gray lines) subjects, the mean \pm standard error) of fMRI activity in the FFA (top row), OFA (middle row) and in the LO (bottom row) for the left (left column) and right hemispheres (right column). Data derived from a finite impulse response (FIR) models with 2 s time bins. CTRL1 and CTRL2- control subjects. CPf, CPs and CPd - congenital prosopagnosic subjects. face and object: blocks of face or object presentations, respectively. The curves display the group mean for CTRLs, while the individual responses of the first runs for each CP subject

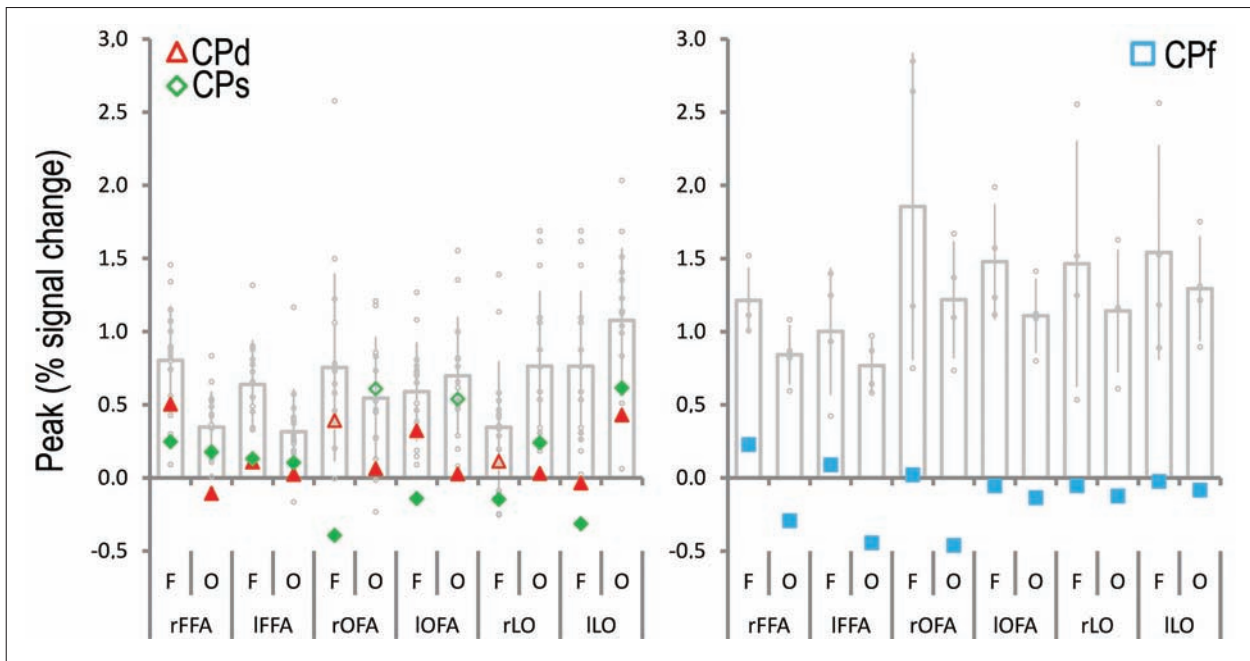


Figure 4. Peak activation profiles of the FFA, OFA and LO for faces (F) and objects (O). Gray columns represent the mean \pm standard deviation for controls separately for young (CTRL1; left panel), and for older participants (CTRL2; right panel). Triangle, diamond and square symbolise the data of CPd, CPs and CPf, respectively, while small gray circles represent the individual data of controls. The larger and full symbols mark significant differences of CP subjects from the mean of the matched control subjects; for details of statistical results, see Table 3

MAXIMAL PEAK ACTIVATIONS TO THE PREFERRED STIMULUS CATEGORY

Figure 3. shows the average time courses for the CTRL subjects as well as the individual time courses of the CP subjects in the two experimental conditions within the left and right FFA (IFFA, rFFA), OFA (IOFA, rOFA) and LO (ILO, rLO). Confirming previous studies of congenital prosopagnosia^{40, 44}, CP subjects generally showed lower activations in the occipito-temporal areas when compared to CTRLs (**Figure 4**).

Table 3. shows the results of the analysis of the peak activations, performed by a one-sample t-test and a bootstrap technique with 200 resamplings⁹¹ for each

CP subject separately. The peak activations for both the preferred category stimuli (i.e. faces for the FFA and OFA and objects for the LO) and for the non-preferred category were significantly lower for CPs when compared to the corresponding control groups.

CATEGORY SELECTIVITY

Next, we estimated the category selectivity of each area by subtracting the normalised peak activations obtained for the non-preferred stimulus category from that obtained for the preferred stimulus category (**Figure 5**). With the exception of the IOFA ($r(19)=0.21$, $P=0.984$) the category selectivity indexes (CSIs) were significantly higher than zero

Table 3. Results of the statistical tests for the peak activations. Bold numbers denote the significant differences

	rFFA		IFFA		rOFA		IOFA		rLO		ILO		
	face	object	face	object	face	object	face	object	face	object	face	object	
CPd	t	3,245	7,544	7,112	4,032	2,196	4,504	3,089	6,51	2,072	5,725	6,235	5,288
	p	0,01	0,005	0,005	0,01	0,139	0,005	0,015	0,005	0,075	0,005	0,005	0,005
CPs	t	6,017	2,826	6,796	2,917	6,946	-0,592	8,441	1,542	4,395	4,084	8,41	3,774
	p	0,005	0,015	0,005	0,035	0,005	0,617	0,005	0,194	0,005	0,005	0,005	0,005
CPf	t	8,919	11,434	4,23	13,101	3,501	8,446	7,823	9,916	3,623	6,072	4,291	7,785
	p	0,005	0,001	0,024	0,006	0,039	0,003	0,004	0,002	0,036	0,009	0,023	0,004

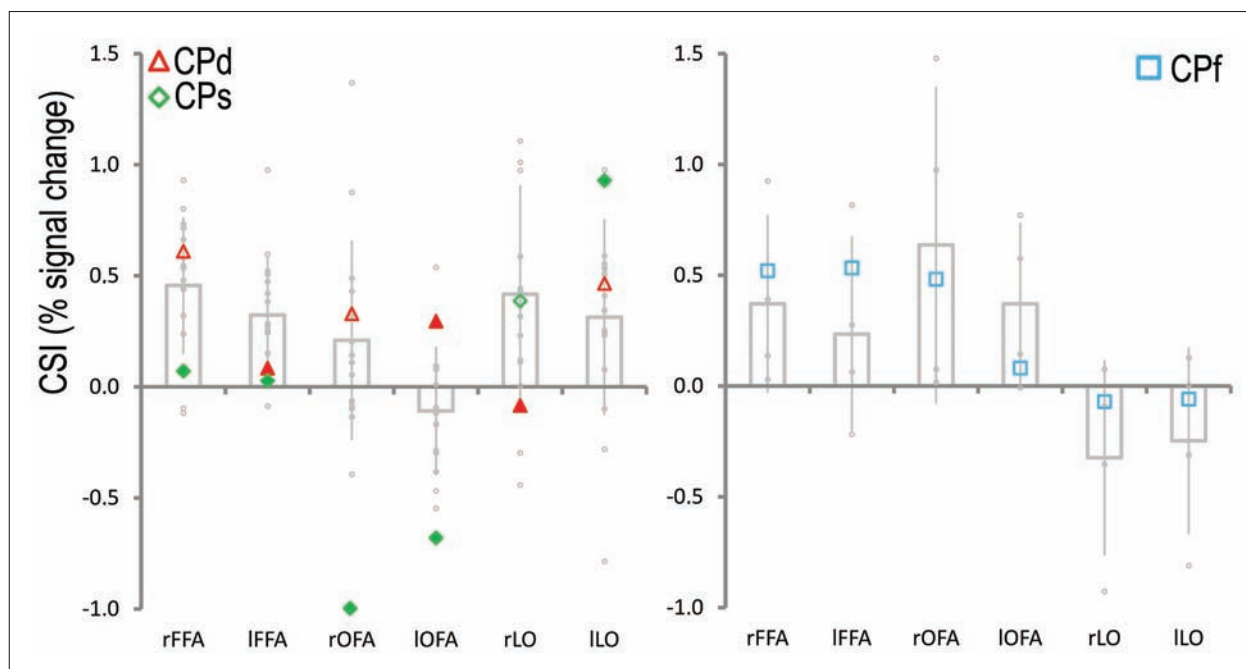


Figure 5. Category selectivity index in percent signal changes for the FFA, OFA and LO; for details of statistical results, see Table 4. For legends, see Figure 4

Table 4. Results of the category selectivity index. *Italic numbers denote the significant differences*

	rFFA	IFFA	rOFA	IOFA	rLO	ILO	
CPd	<i>t</i>	-2,025	3,643	-1,04	-5,465	4,112	-1,384
	<i>p</i>	0,061	0,005	0,323	0,005	0,005	0,169
CPs	<i>t</i>	5,06	4,515	10,521	7,751	0,248	-5,613
	<i>p</i>	0,01	0,005	0,005	0,005	0,846	0,005
CPf	<i>t</i>	-0,748	-1,366	0,433	1,591	-0,1152	-0,897
	<i>p</i>	0,509	0,265	0,694	0,21	0,333	0,436

in all of the face selective areas (IFFA: $t(19)=5.208$, $P<0.0001$; rFFA: $t(19)=5.346$, $P<0.0001$; rOFA: $t(19)=2.465$, $P<0.05$), suggesting appropriate functioning of these areas in controls. This analysis, however, revealed strong inter-individual differences among the CP subjects (**Table 4**).

The CSI of CPf was similar to that of the CTRL2 group for each area (IFFA: $t(3)=-1.366$, $P=0.265$; rFFA: $t(3)=-0.748$, $P=0.509$; IOFA: $t(3)=1.591$, $P=0.21$; rOFA: $t(3)=0.433$, $P=0.694$; ILO: $t(3)=-0.897$, $P=0.436$; rLO: $t(3)=-0.115$, $P=0.333$). This suggests that in spite of the overall lower peak BOLD responses his cortical areas encode the category of the presented visual stimulus in a similar manner to healthy subjects. For CPs the bilateral FFA (left: $t(15)=4.515$, $P<0.005$; right: $t(15)=5.06$, $P<0.01$) and OFA (left: $t(15)=7.751$, $P<0.005$; right: $t(15)=10.521$, $P<0.005$) while for CPd the left

FFA ($t(15)=3.646$, $P<0.005$) showed lower category selectivity than that of the CTRL1 group. In case of the rLO this difference was generally smaller (CPs: $t(15)=0.248$, $P=0.846$; CPd: ($t(15)=4.112$, $P<0.005$) and even reversed for the ILO in CPs ($t(15)=-5.613$, $P<0.005$; CPd: $t(15)=-1.384$, $P=0.169$).

RESPONSE DYNAMICS

We observed pronounced differences between CP and CTRL subjects in the dynamics of the HRF as well. The time courses of HRFs in the CTRL group were very similar to that obtained previously for the sustained presentation of a single face⁶⁵ or to that obtained for the subsequent presentation of several faces in a block-design fMRI experiment in healthy subjects⁶. For example, the rFFA and IFFA, after

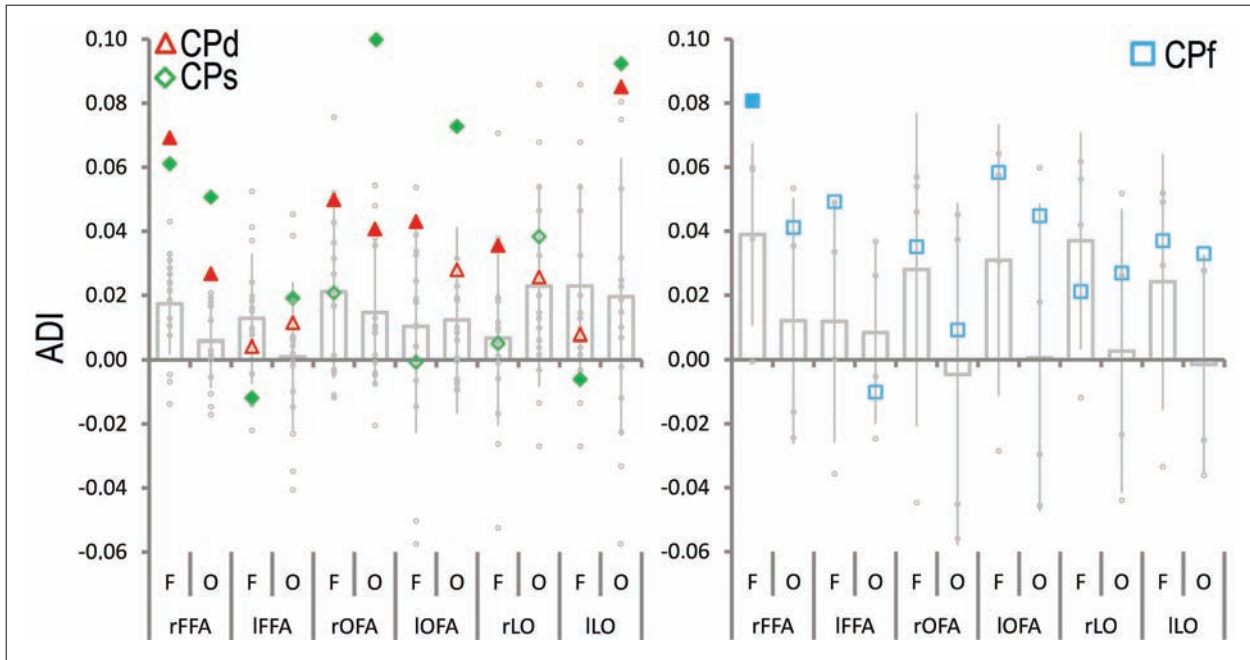


Figure 6. Adaptation dynamics indexes for the FFA, OFA and LO faces (F) and objects (O); for details of statistical results, see Table 5. For legends, see Figure 4

Table 5. Results of the adaptation dynamics index. *Italic numbers denote the significant differences*

	rFFA		IFFA		rOFA		IOFA		rLO		ILO	
	face	object	face	object	face	object	face	object	face	object	face	object
CPd	t -13,631	-5,803	1,707	-1,827	-4,158	-4,466	-3,381	-2,104	-4,285	-0,36	1,936	-6,075
	p 0,005	0,005	0,139	0,08	0,01	0,005	0,01	0,159	0,005	0,672	0,1	0,005
CPs	t -11,276	-12,442	4,893	-3,17	0,059	-16,454	1,29	-8,113	0,224	-1,99	3,718	-6,749
	p 0,005	0,005	0,005	0,01	0,935	0,005	0,303	0,005	0,841	0,065	0,015	0,005
CPf	t -2,942	-1,52	-1,993	1,301	-0,291	-0,516	-1,298	-1,849	0,945	-1,1	-0,645	-2,031
	p 0,05	0,133	0,14	0,284	0,79	0,583	0,285	0,162	0,414	0,352	0,565	0,169

reaching their peaks, both show a clear initial adaptation effect that is followed by a sustained above-baseline activity. This dynamics was similar for both stimulus categories and for both age groups, supporting prior results⁶⁵. In contrast, the HRFs of CP subjects, after reaching their peaks, show a fast and continuous decay that extends even below baseline. This difference in the HRF dynamics was the most obvious in the rFFA (face: CPf: $t(3)=-2.942$, $P<0.05$; CPs: $t(15)=-11.276$, $P<0.005$; CPd: $t(15)=-13.631$, $P<0.005$; object: CPf: $t(3)=-1.52$, $P<0.133$; CPs: $t(15)=-12.442$, $P<0.005$; CPd: $t(15)=-5.803$, $P<0.005$), but it was observable for the other areas as well (Figure 3., Table 5.).

As a consequence, the ADI of most of the CP subjects was significantly higher than that of healthy controls for the rFFA for all three CP sub-

jects and for most of the areas for the two younger CP subjects (Figure 6., Table 5.).

Discussion

To date, only a few congenital prosopagnosic cases have been reported in the same family^{15,20,21,93}, and, due to the fact that these studies used solely behavioural evaluation, their contribution to understand the neural background of the hereditary type of the disease was limited.

In this study, we present neuroimaging data derived from congenital prosopagnosic subjects within the same family for the first time. The results of the behavioural tests suggest that the impaired performance of the CP subjects can not be

explained by a more general form of agnosia and support the validity of the congenital prosopagnosia diagnosis regarding the three family members. However, these results also suggest a partly heterogeneous behavioural profile across family members. Although DP subjects are generally able to discern gender, age and emotional expressions of faces⁷, (but contradictory results also were published⁹⁴), our three CP cases showed impaired performance in age and gender, but not in beauty discrimination, and most of all not (except for CPd) in the similarity subtests of the PFPB, while they were all strongly impaired in the CFMT. There are several possible explanations for this apparent incongruency between the result of the CFMT and the similarity subtest of the PFPB. While the CFMT is useful to provide converging evidence for the diagnosis of prosopagnosia and has been used in several studies^{13, 14, 95}, the PFPB - despite being a proper test - has been less frequently used in clinical studies to date. Thus we are unable to perform an extensive comparison of the current CP subjects with prior data regarding the PFPB test. Furthermore, while the CFMT is a memory test where the sample and target are presented sequentially, the similarity subtest of the PFPB is solvable with a feature-to-feature matching strategy due to the simultaneous presentation of the sample and the possible targets. It has been reported that this strategy is also frequently used by prosopagnosic subjects in experimental as well as during everyday situations^{21, 96}.

Our results support further the heritability of prosopagnosia by showing specific face recognition impairments in three members of the same family. The functional imaging data suggest that alterations of the core network face processing areas and the LO might explain the impaired face recognition performance of congenital prosopagnosic subjects. In addition, our results show large inter-individual differences in the neuroimaging measures, even within the same family of CP subjects.

To our surprise, we found significant alterations in the BOLD signal of the LO, an area which is traditionally not considered as a part of the core face processing network. Area LO is defined as the posterior dorsal portion of the lateral occipital complex and several studies show that it is involved in the processing of objects^{85, 97, 98}. Indeed, in the young control subjects of our study this area showed larger responses to objects than to faces. The relatively smaller but significant face response is in accord with previous results reporting significant responses for upright and upside-down faces from the LO^{52, 98-103}. It is worth mentioning, however, that several TMS^{104, 105} as well as fMRI adaptation studies^{106, 107}

emphasize the role of the LO in general object processing.

As of prosopagnosia, only one study has reported the activity of the LO in CP subjects so far. *Hasson et al.*⁴¹ have found a tendency towards lower selectivity for objects versus faces in the right LO, but reported normal selectivity in the left LO of a single CP subject. We found that the response magnitude in the bilateral LO was significantly lower in CP subjects than in controls. This, together with the strong variability of category-specificity and the different dynamics of the HRF suggest the role of the LO in face perception. Such a conclusion is in line with current results regarding the processing of degraded, noisy stimuli⁷⁸, the adaptation to multiple faces¹⁰⁸ and the functional connectivity of the core network areas¹⁰⁹, which emphasize the role of the LO in face processing as well.

The role of the OFA in face perception has been suggested by several studies by now^{4, 25, 58, 60, 62, 110, 111}. Although most previous studies suggested that the OFA is responsible for the earlier, structural processing of faces^{27, 112}, neuropsychological studies of AP patients with lesions in the vicinity of the OFA question this hierarchical view of face perception^{25, 113} and suggest a more complex connective pattern among the core areas⁴. In accordance with this, earlier fMRI studies of CP subjects found abnormal face selectivity in the OFA^{35, 36}. However, these studies merely contrasted the face-related and object/place-related activity on the whole brain level and reported the lack of significant voxels in the inferior occipital gyrus. Other studies, using the more sensitive ROI analysis found normal face selectivity in the OFA^{42, 43}. In our current study, we only found lower responses in two of the three CP subjects and altered face selectivity in one of the OFA of CP subjects when compared to the control population. In addition, the adaptation index of the OFA was higher for faces as well as for objects for several of our CP subjects when compared to the CTRL group. This result is similar to what was found in the functionally intact FFA of P.S., a well studied acquired prosopagnosic patient⁶ who has an extensive lesion in the inferior occipital gyrus, presumably including the OFA^{25, 114}. This result also emphasizes the role of the OFA in the impaired face perception capacities of congenital prosopagnosic subjects. Hence, since both the abnormal functioning of OFA and FFA might lead to symptoms of prosopagnosia, this result indirectly supports the non-hierarchical relation and the independence of the face representations within the OFA and the FFA^{25, 26}. It is worth mentioning that we did not observe significant face selectivity in the OFA over

the left hemisphere in the younger CTRL1 group. This is in correspondence with at least some prior studies which found lower and less reliable category selectivity for the OFA as well^{26, 53, 78, 115}. Nevertheless, its hemispheric differences and especially the possibility of age-dependent changes of OFA functions will require further experiments.

In some cases, abolished face selectivity in the FFA has been demonstrated^{35, 116}, however, our results are in line with previous studies showing strong response reduction for faces in the rFFA^{44, 59} and in the IFFA⁵⁹. Our results support those previous findings showing impaired face-selective activations in the FFA^{35, 36} against those which described normal responses in the FFA³⁷. These results would implicate that the behavioral impairments of CP can be attributed, at least partially, to the abnormalities of the FFA.

The results regarding the dynamics of the hemodynamic response function suggest this conclusion as well. The HRF dynamics of the right FFA was atypical in CP subjects: the sustained part of the BOLD response was entirely missing for most areas in CP subjects. Surprisingly, this shape of the HRF is very similar to what has been demonstrated previously in an AP patient by Schiltz et al. (**Figure 2.B**)⁶. The variations of the shape of the HRF receive currently more and more attention. While previously most fMRI studies used a “canonical” HRF to model their data, recent results show large variations across cortical regions and subjects⁶⁶⁻⁶⁹. The Schiltz et al.⁶ study, together with our current results, suggests that such variations in the HRF might be in connection with the behavioral abnormalities of prosopagnosia. However, we have to note that our results regarding the HRF dynamics require further confirmations. This is because we could not identify the location of the face sensitive areas in the CP subjects individually, even at very liberal thresholds. Therefore, for the ROI analysis of the CP subjects we applied coordinates, originating from the healthy age-matched control groups. Thus, theoretically it is possible that we did not measure the BOLD signal at the appropriate places in CP, weakening any conclusion regarding the

shape of the HRF functions. However, the group-wise whole brain analysis (**Figure 2.C**) revealed significant differences between control and CP subjects in a large occipito-temporal cluster, covering most of the inferior occipital and fusiform gyri with a peak activation coordinate that corresponds very well to the average of right FFA. These facts suggest that the locations of the current ROI analyses (established in the controls) correspond to areas showing abnormal face sensitive activity in CP subjects.

Finally, our results would imply that in some cases, the neural profile of prosopagnosia could be similar in its acquired and congenital forms. While AP is usually related to the localized lesion of the FFA and/or OFA, previous studies of CP suggest that it is related to the dysfunctions of a larger network, including the “core areas” and further frontal areas as well^{42, 45, 59, 77, 117}. Here we show that CP, just like AP, might be related to the abnormal BOLD signal within the areas of the “core” network. However, we do not question the possible involvement of other areas in CP either. Face perception is a complex process related to the function of a complex network, and recent studies suggest that CP may result from the failure of information propagation within and between areas of the core and extended networks^{40, 43, 112, 117}.

In conclusion, our results show that congenital prosopagnosia is related to the altered functional properties of the core face processing network as well as of the LO. Further, the functional impairment of these areas is signalled best by the altered hemodynamic response function, showing abnormally low response as well as faster and stronger decay in the later parts of the BOLD response.

ACKNOWLEDGMENTS

We kindly thank the contribution and patience of our congenital prosopagnosic subjects. We thank Mónika Albu for helping with the neuropsychological assessment of the CP subjects. This work was supported by the Hungarian Scientific Research Fund (OTKA) PD 101499 (M. Z.) and the Deutsche Forschungsgemeinschaft (KO 3918/1-2, 2-1).

REFERENCES

See online: www.elitmed.hu

WATERSHED INFARCTION IN HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: A DIAGNOSTIC DILEMMA IN FIP1L1-PDGFR ALPHA-ASSOCIATED MYELOID NEOPLASM

Imelda MARTON¹, Éva PÓSFAI¹, János Kristóf ANNUS², Zita BORBÉNYI¹, Attila NEMES¹,
László VÉCSEI^{2, 3}, Erika VÖRÖS^{4, 5}

¹2nd Department of Medicine and Cardiology Centre, Albert Szent-Györgyi Clinical Centre, Medical Faculty, University of Szeged

²Department of Neurology, Albert Szent-Györgyi Clinical Centre, Medical Faculty, University of Szeged

³Neuroscience Research Group of the Hungarian Academy of Sciences and University of Szeged

⁴Department of Radiology, Albert Szent-Györgyi Clinical Centre, Medical Faculty, University of Szeged

⁵Euromedic Diagnostics Szeged



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0212> | www.elitmed.hu

Introduction – The FIP1L1-PDGFR alpha-positive, hypereosinophilic syndrome (HES) is a new category of hematological entities. Various clinical symptoms may occur, with no specific characteristics in either the clinical picture or the neuroimaging findings, and this may give rise to a diagnostic dilemma. A report on a long follow-up period (10 years) in a case of HES that presented with neuropsychiatric symptoms appears to be unique. Besides the complexity of the diagnostic process, the successful treatment is discussed.

Case report – The HES was diagnosed in a male patient at the age of 33 years, with involvement of the central nervous system and the myocardium. After the onset of the clinical signs, the MRI indicated bilateral cerebral and cerebellar cortico-subcortical lesions involving the watershed areas, mainly in the parieto-occipital regions. High-dose intravenous steroid (methylprednisolone 500 mg/day) alleviated the neurological symptoms within a few weeks, and the administration of imatinib (200 mg/day) resulted in an impressive regression of the hypereosinophilia and splenomegaly within 6 weeks. During the follow-up, the patient has continued to receive imatinib. The molecular remission has persisted, no new complaints have developed and the condition of the patient has remained stable.

Conclusion – The timely recognition of the HES and identi-

HATÁRTERÜLETI INFARKTUS HYPEREOSINOPHIL SZINDRÓMÁBAN: A DIAGNOSZTIKA DILEMMÁI FIP1L1-ASSZOCIÁLT MYELOID NEOPLAZMÁBAN

Marton I, MD; Pósfai É, MD; Annus JK, MD; Borbényi Z, MD, PhD; Nemes A, MD, PhD, DSc, FESC; Vécsei L, MD, PhD, DSc; Vörös E, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2015;68(5-6):212-216.

A FIP1L1-PDGFR- α -pozitív myeloid neoplazma, hypereosinophil szindróma új hematológiai entitás/kategória. Változatos klinikai tünetekkel járhat, és mivel sem a klinikai kép, sem a neuroradiológiai eltérések nem specifikusak, a diagnózis felállítása komoly kihívást jelent. A neuropszichiátriai tünetekkel jelentkező, hosszú követési idejű periódusú HES-eket különlegesnek számít. A cikk, a diagnosztikus folyamat összetettsége mellett, a sikeres kezelést is tárgyalja.

Esetismertetés – A 33 éves férfi betegnél központi idegrendszeri és myocardiumérintettséggel járó HES-t diagnosztizáltak. A kezdeti klinikai tünetek után készült koponyaradiológiai vizsgálat kétoldali cerebrális és cerebellaris határterületi corticosubcorticalis laesiókat igazolt, főként a parietooccipitalis régióban. Nagy dózisú intravénás szteroid néhány héten belül mérsékelte a neurológiai tüneteket, majd az imatinib adása hat héten belül látványosan csökkentette a hypereosinophiliát és a lépmegegyesülést. A követési időszak alatt a beteg folyamatosan imatinibkezelésben részesült. A molekuláris remisszió tartósan fennállt, új tünetek nem jelentkeztek, a beteg állapota stabil maradt.

Következtetés – A HES korai felismerése, az imatinib bevezetését lehetővé tevő betegségaltípus azonosítása lehet a sikeres kezelés kulcsa. A hosszú stabil követési időszak új dilemmát vet fel az ilyen speciális HES-esetek kezelésében:

Correspondent: Dr. Imelda MARTON, 2nd Department of Medicine and Cardiology Centre, Albert Szent-Györgyi Clinical Centre, Medical Faculty, University of Szeged; 6720 Szeged, Semmelweis str. 6. Phone: (06-62) 545-235, fax: (06-62) 545-240, e-mail: imeldamarton@gmail.com.

Érkezett: 2014. június 24. Elfogadva: 2014. augusztus 11.

fication of the disease subtype which led to the administration of imatinib may be the key to successful treatment. The long stable follow-up period gives rise to a new dilemma in the treatment of the HES in these special cases: for how long should a patient receive a tyrosine kinase inhibitor, and may the treatment be suspended?

Keywords: hypereosinophilia, CNS involvement, stroke

The group of hypereosinophilic syndrome (HES) disorders is characterized by persistent blood eosinophilia (>1500 cells per microlitre), possibly associated with tissue damage and with no recognized secondary/reactive cause of the eosinophilia. The clinical manifestations of the primary eosinophilias/HES may involve, among others, the heart, the skin, the lungs, the nervous system and the gastrointestinal tract. The World Health Organization (WHO) semi-molecular classification scheme of eosinophilic disorders was introduced in 2008¹. A search for the molecular targets of therapy is important, as early intervention in imatinib-sensitive subgroups can limit the irreversible organ damage¹. The discovery of the FIP1L1-PDGFR α fusion gene and a deeper understanding of the role of the tyrosine kinase pathways led to changes in the standard treatment. The outcome improved from a 3-year survival rate of 12% in the 1970s² to a 5-year survival rate of 80% in the late 1980s³. Imatinib treatment has dramatically further improved the poor prognosis in patients with rearranged PDGFR α /B. The timely recognition of the HES and identification of the disease subtype may well be the key to successful treatment. However, the recognition process may be difficult: the symptoms are often misunderstood and there is a wide range of possible clinical manifestations of the disease.

Among the various clinical symptoms that can occur, neurological complaints can occasionally be the presenting symptoms. The cranial MRI may reveal lesions symmetrically in both cerebral and cerebellar watershed areas, but these are not specific HES-related findings.

The case presented here illustrates the challenge posed by this myeloid neoplasm, which frequently causes serious diagnostic problems and a dilemma for the clinician, and which demands close co-operation between various specialists if the correct diagnosis is to be achieved. Besides the complexity of the diagnostic processes, the successful treatment is discussed. The long follow-up period (10 years) in a case of HES that presented with neuropsychiatric symptoms appears to be unique.

meddig szükséges a tirozinkináz-inhibitor adása és felfüggeszhető-e a kezelés?

Kulcsszavak: hypereosinophilia, központi idegrendszeri érintettség, stroke

Case report

DIAGNOSTIC CHALLENGE

The male patient (33 years old) was first seen at our centre in November 2001. Generalized anxiety and panic-attack had been diagnosed. Because of the worsened anxiety, clonazepam and paroxetine had been introduced. However, neurological symptoms appeared, including numbness in the right arm, pain in the right forearm, generalized weakness and dizziness, which the patient believed to be side-effects of the antidepressant and anxiolytic medication. Three days later, despite the discontinuation of these drugs, a more pronounced weakness developed in the right arm. The first neurological examination revealed residual signs of the previous right peripheral facial nerve paresis, hemiparesis on the same side, with muscle strengths of 2/5 and 4/5 in the upper and lower extremities, respectively, and a severe gait disturbance. The cranial CT did not demonstrate any noteworthy findings. Four days later, the patient became somnolent and his right hemiparesis worsened, with muscle strengths of 0/5 and 3/5 in the upper and lower extremities, respectively, with the Babinski sign. Cranial MRI and cerebrospinal fluid (CSF) examinations were therefore performed. In view of the MRI findings, an ischaemic origin of the lesions appeared most probable at this stage, with the possibility of vasculitis or thromboembolism. The cranial CT did not demonstrate any noteworthy findings. Brain MRI findings at the time of the symptoms of right peripheral facial nerve paresis, hemiparesis showed an ischaemic origin of the lesions appeared most probable at this stage, with the possibility of vasculitis or thromboembolism. Seven days after the onset of the clinical signs, the MRI indicated bilateral cerebral and cerebellar cortico-subcortical lesions involving the watershed areas. A few further small cortical and subcortical lesions were detected, mainly in the parieto-occipital regions. Some of the frontoparietal lesions

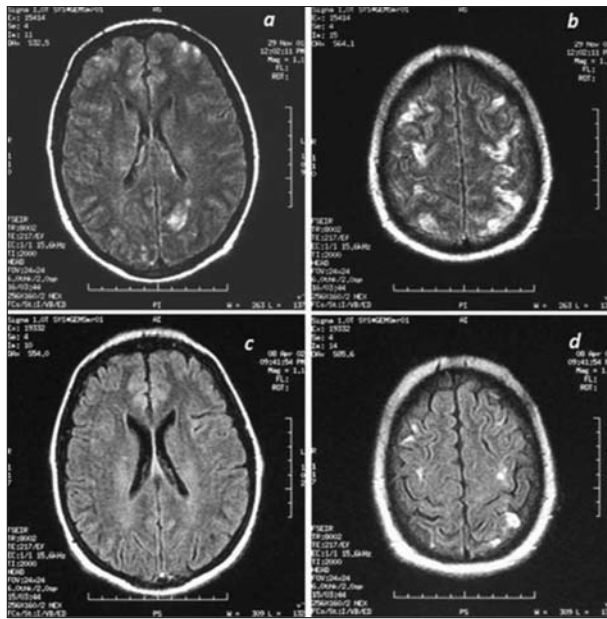


Figure 1. The first MRI revealed extensive lesions in the watershed areas and posterior circulation regions (A, B). The control MRI showed substantial shrinkage of the lesions due to reduction of the edema (C, D). The remaining lesions were considered to be permanent ischemic changes

enhanced the intravenously administered contrast material (Figure 1).

The less likely possibility of a posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) was also raised. The tests on the CSF indicated a normal cell count and a normal protein content, and the CSF – serum glucose ratio too was in the normal range. The results of nephelometry, Link index determination and IgG immunoblotting were likewise normal.

No extra-intracranial carotis stenosis was detected. The neurological symptoms were associated with anaemia (haemoglobin level: 100 g/L), leukocytosis (WBC count: 14 G/L) and 61% eosinophilia (absolute eosinophil count: 8.5 G/L), which raised the suspicion of the HES. Secondary causes of hypereosinophilia were excluded. The first transthoracic echocardiography (TTE) during the presence of the neurological symptoms was not revealing, but two weeks later TTE suggested the involvement of the myocardium (Loeffler endocarditis). Abdominal ultrasonography revealed splenomegaly. The clinical data and histopathology on the bone marrow confirmed the diagnosis of the HES. No chromosomal changes were detected and subsequent molecular tests by FISH demonstrated FIP1L1-PDGFR gene rearrangement positivity.

The diagnosis of HES was established. In the WHO categorization (2008), was FIP1L1-PDGFR alpha-positive myeloid neoplasm.

TREATMENT AFTER DIAGNOSIS

High-dose intravenous steroid (methylprednisolone 500 mg/day) alleviated the neurological symptoms within a few weeks, the patient become vigilant and his right hemiparesis improved to muscle strengths of 3/5 and 4/5 in the upper and lower extremities.

However, the level of eosinophilia (60-80%) in the periphery did not change, and the therapy was therefore supplemented with hydroxyurea. Two months later, the administration of hydroxyurea was terminated in view of the unchanged leukocytosis and eosinophilia, and the appearance of severe anaemia. In view of the positivity of molecular test FIP1L1-PDGFR gene rearrangement the administration of imatinib (200 mg/day) was initiated, which resulted in an impressive regression of the hypereosinophilia and splenomegaly within 6 weeks.

During the 10-year follow-up, the molecular remission has persisted, neurological symptoms were missing. The left ventricular function remained preserved with obvious dilation during the follow-up. No new complaint developed and the condition of the patient remained stable in the view of the cardiovascular events.

Conclusion

The pathogenesis of the neurological dysfunction in the HES/primary eosinophilias is potentially explained by a number of hypotheses: a) the direct infiltration of eosinophil cells into the CNS⁴; b) the neurotoxic effect of the major basic protein, and the eosinophil cationic protein originating from eosinophilic granules⁴; c) local thrombosis due to the eosinophil-induced endothelial dysfunction^{5, 6}; or d) a brain infarction caused by microembolization from endomyocardial fibrosis⁴⁻⁶.

In general, the neurological features associated with the HES vary in a wide range (Table 1).

Peripheral neuropathy, encephalopathy, stroke-like episodes and cerebral venous sinus thrombosis occasionally occur^{4, 6}. A stroke-like event in relatively young individuals with eosinophilia and especially males in the age range 20-50 years, raises the suspicion of the HES.

Stroke, the PRES, intracranial infection (meningoencephalitis), demyelinating disease and a psychogenic condition (somatoform disorder) had to be

Table 1. Main manifestations of HES involved CNS in the line of the relevant literature

Manifestations	Reported by
Progressive encephalopathy bihemispheric ischemic changes in and beyond the watershed distributions rapidly	Grigoryan, Geisler et al. ⁵ case report
Encephalopathy	Wang, Wei et al. ⁷ case report
Encephalitis	Kobayashi, Tsuchiya et al. ⁸ case report
Reversible dementia (support the concept of a direct neurotoxic effect on the human CNS produced either by eosinophils or possibly by eosinophil-derived neurotoxins)	Kaplan, Waterbury et al. ⁹ case report
Confusional state and emotional incontinence (abnormal areas in subcortical white matter: deep white matter around the lateral ventricles and the cortices of parietal lobe, occipital lobe and cerebellar hemispheres)	Kataoka, Konishi et al. ¹⁰ case report
Optic neuritis, persistent visual loss	Lincoff and Schlesinger ¹¹ two patients reported
Meningitis cerebrospinal fluid eosinophilia and biochemical evidence for	Weingarten, O'Sheal et al. ¹² case report
Leptomeningeal dissemination and intraventricular mass lesion	Kanamori, Suzuki et al. ¹³ case report
Acute cerebral infarction in watershed distribution	Perini, Kassab et al. ¹⁴ case report
Cerebral watershed infarcts	Dujardin, Schots et al. ¹⁵ case report
Middle cerebral artery (MCA) occlusion	Takeuchi, Takasato et al. ¹⁶ case report
Central sinovenous thrombosis and cerebral hemorrhage	Sakuta, Tomita et al. ¹⁷ case report

initially excluded in our case. The MRI findings in the HES are not specific. The most frequent MRI findings described in the literature suggest thromboembolic processes or meningoencephalitis^{18, 19}. Seven days after the onset of the clinical signs, the first MRI indicated bilateral cerebral and cerebellar cortico-subcortical lesions involving the watershed areas. A few further small cortical and subcortical lesions were detected, mainly in the parieto-occipital regions. Some of the frontoparietal lesions enhanced the intravenously administered contrast material. Such a distribution of the lesions may reflect an ischaemic origin or the PRES²⁰. As concerns ischaemia, various thromboembolic mechanisms should be considered⁴⁻⁶.

The PRES is a clinico-radiological syndrome with heterogeneous aetiologies²⁰. It is characterized radiologically by reversible vasogenic odema, primarily in the posterior circulatory and watershed areas. Diffusion-weighted images can be useful to differentiate between the cytotoxic odema in ischaemia and the vasogenic odema in the PRES, but at the time of the patient's first MRI we did not use this technique²¹. During the follow-up, the persistency of the lesions allowed us to discount the PRES theory.

The problem MRI findings in the early stage of the disease are not really specific. But based on a

few recently published case reports and case series, it can be suggested that watershed infarction typically affecting border zone areas in with the coexist of myocardial fibrosis might have been specific for HES²²⁻²⁴.

The FIP1L1-PDGFR alpha-positive myeloid neoplasm with neurological symptoms, especially when the CNS is affected, can be a life-threatening disease. The diagnostic work-up requires close and effective co-operation between the neurologist, the neuroradiologist and the haematologist in order to achieve an early, correct diagnosis. Timely-started, well-chosen therapy results in a better prognosis, with a higher rate of survival. Our clinical and neuroradiological data verified that imatinib treatment can lead to a permanent remission without any serious adverse events. However, no exact data are available as to the most appropriate duration of imatinib therapy, or as to whether drug resistance may develop in the long run. This gives rise to a new dilemma in the treatment of the HES: for how long should a patient receive a tyrosine kinase inhibitor, and may the treatment be suspended? As the FIP1L1-PDGFR alpha-positive myeloid neoplasm is a rare disorder, we suggest that only multicentric studies can answer these questions.

Conflicts of interest: none declared.

REFERENCES

1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009;115(17):3842-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1002/cncr.24440>.
2. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54(1):1-27.
3. Lefebvre C, Blety O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong D, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases]. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140(4):253-7.
4. Yoshikawa H. Neuropathological findings in hypereosinophilic syndrome. *Intern Med* 2003;42(5):381-2.
5. Grigoryan M, Geisler SD, St Louis EK, Baumbach GL, Davis PH. Cerebral arteriolar thromboembolism in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Neurol* 2009;66(4):528-31. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/archneurol.2009.36>.
6. Sethi HS, Schmidley JW. Cerebral infarcts in the setting of eosinophilia: three cases and a discussion. *Arch Neurol* 2010;67(10):1275-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1001/archneurol.2010.256>.
7. Wang L, Wei L, Wang JC, Liu YH, Deng YC. Idiopathic hypereosinophilic syndrome revealed by encephalopathy. *J Clin Neurosci* 2012;19(12):1746-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jocn.2011.12.036>.
8. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Komachi H, Miki K, Yokota O, Arai T, et al. Fatal encephalitis in a case of hypereosinophilic syndrome: MRI and autopsy findings. *Intern Med* 2011;50(11):1219-25.
9. Kaplan PW, Waterbury L, Kawas C, Bolla-Wilson K, Durack D: Reversible dementia with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Neurology* 1989;39(10):1388-91.
10. Kataoka H, Konishi T, Nagano T, Suzumura A, Takayanagi T. A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome with special reference to mental disorders and brain images. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37(11):996-1000.
11. Lincoff NS, Schlesinger D. Recurrent optic neuritis as the presenting manifestation of primary hypereosinophilic syndrome: a report of two cases. *J Neuroophthalmol* 2005;25(2):116-21.
12. Weingarten JS, O'Sheal SF, Margolis WS. Eosinophilic meningitis and the hypereosinophilic syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1985;78(4):674-6.
13. Kanamori M, Suzuki H, Sato I, Ohyama K, Tezuka F, Katakura R. A case of idiopathic hypereosinophilic syndrome with leptomeningeal dissemination and intraventricular mass lesion: an autopsy report. *Clin Neuropathol* 2009;28(3):197-202.
14. Perini GF, Kassab C, Bley C, Monzillo PH, Thomaz RB, Hamerschlak N. Acute cerebral infarction in watershed distribution in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2B):510-2.
15. Dujardin S, Schots R, De Raedt S. Suspected "t-cell-mediated" hypereosinophilic syndrome presenting with cerebral watershed infarcts. *Case Report Neurol Med* 2011;2011:834308. <http://dx.doi.org/doi:10.1155/2011/834308>.
16. Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Otani N, Yoshino Y, et al. Middle cerebral artery occlusion resulting from hypereosinophilic syndrome. *J Clin Neurosci* 2010;17(3):377-8. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jocn.2009.05.033>.
17. Sakuta R, Tomita Y, Ohashi M, Nagai T, Murakami N. Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated by central sinovenous thrombosis. *Brain Dev* 2007;29(3):182-4.
18. Vazquez JJ, Fernandez Pavon A, Arnalich F, Gil A, Lopez Pastor A, Garcia Munoz MS, et al. Coagulation abnormalities in patients with eosinophilia. *Postgrad Med J* 1987;63(745):9435.
19. Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K, Nagasawa T, Abe T. Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia. *Br J Haematol* 1995;90(4):892-9.
20. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6):1036-42. <http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A0928>.
21. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997;28(5):1082-5.
22. Aida L, Parkhutik V, Tembl JI, Martin N, Frasquet M, Bataller L. Embolism and impaired washout: a possible explanation of border zone strokes in hypereosinophilic syndrome. *J Neurol Sci* 2013;325(1-2):162-4. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jns.2012.12.002>.
23. Sarazin M, Caumes E, Cohen A, Amarenco P. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(2):305-7.
24. McMillan HJ, Johnston DL, Doja A. Watershed infarction due to acute hypereosinophilia. *Neurology* 2008;70(1):80-2. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/01.wnl.0000277656.36206.ca>.

LEVODOPA CARBIDOPA ENTACAPONE TEVA®



TEVA

Gyógyszergyár



ÖSSZERAKTUK!
ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉG
PARKINSON-KÓRBAN
TEVA MINŐSÉGBEN

Rövidített alkalmazási előírás

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 50 mg/12,5 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 75 mg/18,75 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 100 mg/25 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 125 mg/31,25 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 175 mg/43,75 mg/200 mg filmtabletta
Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 200 mg/50 mg/200 mg filmtabletta

Hatóanyaga: 50 mg; 75 mg; 100 mg; 125 mg; 150 mg; 175 mg; 200 mg levodopa, 12,5 mg; 18,75 mg; 25 mg; 31,25 mg; 37,5 mg; 43,75 mg; 50 mg karbidopa és 200 mg entakapon eltérő kombinációi filmtablettaként. Javallatok: A Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva a Parkinson-kóros felnőtt betegek kezelésére, valamint a levodopa/dopa dekarboxiláz (DDC) gátló kezelésre nem stabilizálódó dóziségi (end-of-dose) motoros fluktuációkra javallt. Adagolás és alkalmazás: A napi optimális dózist minden egyes beteg esetében a levodopa gondos titrálásával kell meghatározni. A napi dózist lehetőség szerint a hét rendelkezésre álló hatóerősség alkalmazásával kell optimalizálni. A betegeknek azt az útmutatást kell adni, hogy alkalmazásonként egyszerre csak egy tablettát vegyenek be. A naponta 70-100 mg-nál kevesebb karbidopát szedő betegek nagyobb valószínűséggel tapasztalnak hányingert és hányást. Míg a 200 mg-nál nagyobb napi összadózisú karbidopa alkalmazásáról csak kevés tapasztalat áll rendelkezésre, az entakapon maximális javasolt dózisa 2000 mg. A Levodopa/DDC-gátló (karbidopa vagy benszerazid) készítményekről és entakapon tablettáról Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva kezelésre történő váltás részletes leírása az alkalmazási előírásban megtalálható. Egy tableta egy kezelésként megfelelő dózist tartalmaz, és a tablettát csak egészben lehet alkalmazni. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagaival, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás. Szűkzűgű glaucoma. Phaeochromocytoma. A Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva egyidejű alkalmazása nem-szelektív monoamin-oxidáz (MAO-A és MAO-B) gátlókkal (pl. fenelizin, tranilcipromin). Szelektív MAO-A és szelektív MAO-B gátló egyidejű alkalmazása. A körlemeznyben szereplő neuroleptikus malignus szindróma (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis. Legfontosabb mellékhatások: dyskinésia, hányinger, hasmenés, csont- és izomrendszeri, valamint kötőszöveti fájdalom és a vizelet ártalmatlan, vörösesbarna elszíneződése (chromaturia). A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Teva Gyógyszergyár Zrt. 4042 Debrecen, Pallagi út 13. Utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2014. 08. 13. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

Készítmény megnevezése	Bruttó fogy. ár (Ft.)	TB támogatás (Ft., Eg 90%)	Térítési díj (Ft.)
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 50 mg/12,5 mg/200 mg FILMTABLETTA, 30x	5 976	5 378	598
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 50 mg/12,5 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	15 703	14 133	1 570
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 75 mg/18,75 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	8 218	7 396	822
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 100 mg/25 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	16 917	15 225	1 692
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 125 mg/31,25 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	16 911	15 220	1 691
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 150 mg/37,5 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	17 526	15 773	1 753
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 175 mg/43,75 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	17 790	16 011	1 779
LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE TEVA 200 mg/50 mg/200 mg FILMTABLETTA, 100x	20 184	18 166	2 018

Forrás: www.oep.hu, 2015. május 1-től érvényes árak.

A dokumentum lezárásának dátuma: 2015.05.08.

TEVA

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Levelezési cím: 1134 Budapest, Váci út 29. Vision Towers.
Telefon: (1) 288 6400, Fax: (1) 288-6410
További információk: www.teva.hu

HU/ICE/15/0004

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE.

Az egyetlen impaktfaktoral
rendelkező, magyar nyelvű
orvostudományi folyóirat
Magyarországon.

A print+online együttes éves előfizetési díj 7900 Ft!

Megrendelheti a Literatura Medica Kiadónál
telefonon (06 1 316 4556), e-mailben (litmed@lam.hu)
vagy online (www.elitmed.hu).

