

CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2015. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A meningeomák molekuláris patológiája (Hungarian)

Murnyák Balázs, Csonka Tamás, Hortobágyi Tibor

A magyar egészségügyi szakdolgozók körében megfigyelhető gyakori kiégés és depresszió megnövelheti számos betegség megjelenésének az esélyét (Hungarian)

Ádám Szilvia, Cserhádi Zoltán, Mészáros Veronika

A Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) török verziója: a validitás és a megbízhatóság vizsgálata (English)

Sibel Güler, F. Nesrin Turan

Szorogásmenedzsment és funkcionális mágneses rezonancia – legyen prioritás? (English)

Vandulek Csaba, Donkó Tamás, Illés Anikó, Emri Miklós,

Opposits Gábor, Repa Imre, Kovács Árpád

Nem diabeteses perifériás neuropathiás betegek életminőségének mérése magyarországi háziorvosi praxisokban végzett keresztmetszeti vizsgálat eredményei alapján (English)

Brodsky Valentin, Péntek Márta, Komoly Sámuel, Bereczki Dániel,

Embey-Isztin Dezső, Torzsa Péter, Gulácsi László

A nyugtalan láb szindróma és az insomnia gyakorisága psoriasisos betegek körében (English)

Sibel Güler, Aslan Tekatas, Özer Arican, Özlem Sari Kaplan, Yüce Dogru

Átmeneti pseudobulbaris tünetcsoport egyoldali frontális opercularis infarktusoknál (Hungarian)

Rózsa Anikó, Torák Gyöngyi, Nagy Éva, Kovács Krisztina, Gács Gyula

Az intracranialis epidermoid cysták multimodális kvantitatív jellemzése: előzetes eredmények (English)

Horváth Andrea, Nagy Szilvia Anett, Perlaki Gábor, Orsi Gergely,

Bogner Péter, Dóczi Tamás

Extrém delta-tüske EEG-mintázat anti-NMDA-receptor-encephalitis esetében (English)

Elif Söylemez, Betül Tekin Güveli, Dilek Atakli, Merve Yatmazoğlu,

Turan Atay, Cengiz Dayan

Molecular pathology of meningiomas (Hungarian)

Balázs Murnyák, Tamás Csonka, Tibor Hortobágyi

High prevalence of burnout and depression may increase the incidence of comorbidities among Hungarian nurses (Hungarian)

Szilvia Ádám, Zoltán Cserhádi, Veronika Mészáros

Turkish version Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): Validity and reliability study (English)

Sibel Güler, F. Nesrin Turan

Anxiety management and functional magnetic resonance imaging – should it be a priority? (English)

Csaba Vandulek, Tamás Donkó, Anikó Illés, Miklós Emri,

Gábor Opposits, Imre Repa, Árpád Kovács

Quality of life of patients with non-diabetic peripheral neuropathic pain; results from a cross-sectional survey in general practices in Hungary (English)

Valentin Brodsky, Márta Péntek, Sámuel Komoly, Dániel Bereczki,

Dezső Embey-Isztin, Péter Torzsa, László Gulácsi

Restless legs syndrome and insomnia frequency in patients with psoriasis (English)

Sibel Güler, Aslan Tekatas, Özer Arican, Özlem Sari Kaplan, Yüce Dogru

Transient pseudobulbar syndrome in unilateral frontal opercular infarcts (Hungarian)

Anikó Rózsa, Gyöngyi Torák, Éva Nagy, Krisztina Kovács, Gyula Gács

Multimodal quantitative characterization of intracranial epidermoid cysts: preliminary results (English)

Andrea Horváth, Szilvia Anett Nagy, Gábor Perlaki, Gergely Orsi,

Péter Bogner, Tamás Dóczi

Extreme delta brush EEG pattern in a case with anti-NMDA receptor encephalitis (English)

Elif Söylemez, Betül Tekin Güveli, Dilek Atakli, Merve Yatmazoğlu,

Turan Atay, Cengiz Dayan





CLINICAL NEUROSCIENCE

68. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2015. SZEPTEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

**Hungarian Neurological Society,
Hungarian Neurosurgical Society,
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,
Hungarian Society of Child Neurology,
Hungarian Society of Neuroradiology,
Hungarian Epilepsy League,
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

Bodosi 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 Perneczky 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

Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év
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
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: dr. 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.





TARTALOM CONTENTS

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A meningeomák molekuláris patológiája (Hungarian) ... 292
Murnyák Balázs, Csonka Tamás, Hortobágyi Tibor

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A magyar egészségügyi szakdolgozók körében megfigyelhető gyakori kiégés és depresszió megnövelheti számos betegség megjelenésének az esélyét (Hungarian) ... 301
Ádám Szilvia, Cserhádi Zoltán, Mészáros Veronika

A Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) török verziója: a validitás és a megbízhatóság vizsgálata (English) ... 310
Sibel Güler, F. Nesrin Turan

Szorongásmenedzsment és funkcionális mágneses rezonancia – legyen prioritás? (English) ... 318
Vandulek Csaba, Donkó Tamás, Illés Anikó, Emri Miklós, Opposits Gábor, Repa Imre, Kovács Árpád

Nem diabetes perifériás neuropathiás betegek életminőségének mérése magyarországi háziorvosi praxisokban végzett keresztmetszeti vizsgálat eredményei alapján (English) ... 325
Brodszky Valentin, Péntek Márta, Komoly Sámuel, Bereczki Dániel, Embey-Isztin Dezső, Torzsa Péter, Gulácsi László

A nyugtalan láb szindróma és az insomnia gyakorisága psoriasisos betegek körében (English) ... 331
Sibel Güler, Aslan Tekatas, Özer Arican, Özlem Sari Kaplan, Yüce Dogru

RÖVID KÖZLEMÉNYEK

Átmeneti pseudobulbaris tünetcsoport egyoldali frontális opercularis infarktusknál (Hungarian) ... 339
Rózsa Anikó, Torák Gyöngyi, Nagy Éva, Kovács Krisztina, Gács Gyula

Az intracranialis epidermoid cysták multimodális kvantitatív jellemzése: előzetes eredmények (English) ... 347
Horváth Andrea, Nagy Szilvia Anett, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Bogner Péter, Dóczi Tamás

ESETISMERTETÉS

Extrém delta-tüske EEG-mintázat anti-NMDA-receptor-encephalitis esetében (English) ... 357
Elif Söylemez, Betül Tekin Güveli, Dilek Atakli, Merve Yatmazoğlu, Turan Atay, Cengiz Dayan

REVIEW ARTICLE

Molecular pathology of meningiomas (Hungarian) ... 292
Balázs Murnyák, Tamás Csonka, Tibor Hortobágyi

ORIGINAL ARTICLES

High prevalence of burnout and depression may increase the incidence of comorbidities among Hungarian nurses (Hungarian) ... 301
Szilvia Ádám, Zoltán Cserhádi, Veronika Mészáros

Turkish version Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): Validity and reliability study (English) ... 310
Sibel Güler, F. Nesrin Turan

Anxiety management and functional magnetic resonance imaging – should it be a priority? (English) ... 318
Csaba Vandulek, Tamás Donkó, Anikó Illés, Miklós Emri, Gábor Opposits, Imre Repa, Árpád Kovács

Quality of life of patients with non-diabetic peripheral neuropathic pain; results from a cross-sectional survey in general practices in Hungary (English) ... 325
Valentin Brodszky, Márta Péntek, Sámuel Komoly, Dániel Bereczki, Dezső Embey-Isztin, Péter Torzsa, László Gulácsi

Restless legs syndrome and insomnia frequency in patients with psoriasis (English) ... 331
Sibel Güler, Aslan Tekatas, Özer Arican, Özlem Sari Kaplan, Yüce Dogru

SHORT COMMUNICATIONS

Transient pseudobulbar syndrome in unilateral frontal opercular infarcts (Hungarian) ... 339
Anikó Rózsa, Gyöngyi Torák, Éva Nagy, Krisztina Kovács, Gyula Gács

Multimodal quantitative characterization of intracranial epidermoid cysts: preliminary results (English) ... 347
Andrea Horváth, Szilvia Anett Nagy, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Péter Bogner, Tamás Dóczi

CASE REPORT

Extreme delta brush EEG pattern in a case with anti-NMDA receptor encephalitis (English) ... 357
Elif Söylemez, Betül Tekin Güveli, Dilek Atakli, Merve Yatmazoğlu, Turan Atay, Cengiz Dayan



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Teva Gyógyszergyár Zrt. (4. borítóoldal, 346. oldal), Genzyme (a Sanofi Company) (2. és 3. borítóoldal),
Wörwag Pharma Kft. (338. 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 MENINGEOMÁK MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

MURNYÁK Balázs, CSONKA Tamás, HORTOBÁGYI Tibor

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék; Debrecen



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0292> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



[cikk online](#)

Az Egészségügyi Világszervezet által I–III. grádusba sorolt meningeomák alkotják a primer agydaganatok közel egyharmadát. A meningeomák 90%-át kitevő jóindulatú tumrok kedvezően reagálnak a konvencionális terápiákra, viszont a II. és III. grádusú meningeomával diagnosztizált betegek rosszabb prognózist mutatnak. A kezelés eredményességét tovább nehezíti, hogy a daganatok kiújulási gyakorisága még a jóindulatú meningeomák esetében is magas.

Sürgető feladat tehát a hatásos terápiák kidolgozása, melyben kulcsszerepet játszhat a meningeomák részletes molekuláris patológiai profiljának meghatározása. A daganatok citogenetikai jellegzetességei régóta ismertek, viszont a hozzájuk társítható gének és mutációik közül egyelőre csak néhányat azonosítottak. A nagy átteresztőképességű technikáknak köszönhetően az utóbbi években a meningeoma kialakulásában, transzformációjában és kiújulásában szerepet játszó mechanizmusok feltérképezése is lehetővé vált. Emellett az epigenetikai szabályozás zavarát okozó defektusok azonosítása új lehetőségeket nyithat a meningeomák diagnosztikájában és kezelésében egyaránt.

Közleményünk célja a meningeomák citogenetikai és molekuláris genetikai defektusainak, illetve ismert epigenetikai eltéréseinek összefoglalása, amelyek a közeljövőben biomarkerként vagy terápiás támadáspontként szolgálhatnak.

Kulcsszavak: *meningeoma, molekuláris patológia, genetika, epigenetika*

MOLECULAR PATHOLOGY OF MENINGIOMAS

Murnyak B, MSc; Csonka T, MD;
Hortobágyi T, MD, PhD, FRCPath, EFN
Ideggyogy Sz 2015;68(9–10):292–300.

Meningiomas represent nearly one-third of all adult primary brain tumours. According to their clinical and histologic appearance, they can be divided into WHO grades I–III. Almost 90% of meningiomas are benign, showing favourable response to conventional therapies, however, patients diagnosed with grade 2 and 3 tumours may have a poor prognosis. In addition, high frequency of tumour recurrence renders treatments more challenging even in benign meningiomas.

Molecular-pathological profiling of meningiomas could lead to development of more effective therapies. Although the cytogenetic background of these tumours are already well-characterised, the majority of related genes and mutations is still unknown. Recently, high-throughput techniques enabled better characterisation of mechanisms involved in meningioma development, progression and recurrence. Furthermore, epigenetic dysregulation could offer new opportunities for both diagnosis and treatment of meningiomas.

We provide a comprehensive overview of cytogenetic and molecular genetic defects as well as epigenetic alterations in meningiomas. Many of these may serve as biomarker or therapeutic target in the near future.

Keywords: *meningioma, molecular pathology, genetics, epigenetics*

Levelező szerző: Dr. HORTOBÁGYI Tibor, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék;
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. Telefon: (06-52) 255-248, e-mail: hortobagyi@med.unideb.hu

Érkezett: 2014. július 30. Elfogadva: 2014. október 14.



A központi idegrendszer primer daganatainak 25–30%-át az arachnoidealis agyburok meningo-thelialis sejtjeiből kiinduló meningeomák alkotják¹. A daganatok incidenciája a földrajzi különbségeket figyelembe véve 3–13/100 000 közé tehető^{2, 3}. Radiológiai és kórbonctani adatok alapján a populáció több mint 3%-ában kimutatható szubklinikai meningeoma is^{4, 5}. Előfordulási gyakoriságuk az életkor előrehaladtával is növekszik, általában a 60 évesnél idősebb korosztály érintett. A nemi arányokat tekintve nők esetében kétszer-háromszor gyakrabban fordul elő, aminek hátterében hormonális hatások állhatnak^{2, 4}.

Szövettani sajátosságuk és klinikai viselkedésük alapján az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) a meningeomákat három grádusba sorolja. Számos alcsoportjuk ismert (**1. táblázat**), melyek ritkán krisztallininklúziókat is tartalmazhatnak^{2, 6}. A daganatok túlnyomó többsége lassan növekedő I. grádusú vagy jóindulatú meningeoma^{4, 7}. A fennmaradó közel 10%-ot a jóval agresszívebb, nagyobb morbiditással és emelkedett mortalitással jellemezhető magas grádusú meningeomák alkotják. A kezelést tovább nehezíti, hogy a daganatok kiújulási esélye a szövettani grádusnak megfelelően növekvő tendenciát mutat. Az I. grádusú meningeomák az esetek 7–25%-ában, a II. grádusú (atípusos) meningeomáknál ez a kockázat már nyolcszor nagyobb, míg a III. grádusú (anaplasztikus) meningeomák 50–94%-ára jellemző a kiújulás. A malignus meningeomák ritkán áttéteket képezhetnek a tüdőben, a mellhártyán, a májban és a csontokban³. Az alacsony grádusú daganatok elfogadott kezelési eljárása közé tartozó teljes sebészi eltávolítás csak az esetek felében végezhető el. Ennek fő oka, hogy a tumor összekapaszkodhat idegekkel, erekkel. A III. grádusú meningeomák esetében a radioterápia alkalmazását a mellékhatások veszélye és/vagy a tumor mérete gyakran korlátozhatja^{8, 9}. Amíg az I. grádusú daganatok jól reagálnak kezelésekre, addig a rekurrens és malignus meningeomák prognózisa kevésbé ked-

RÖVIDÍTÉSEK

HRT: hormone replacement therapy, hormonpótló terápia
 LOH: loss of heterozygosity, heterozigotáság elvesztése
 MEN1: multiple endocrine neoplasia type 1, 1-es típusú multiplex endokrin neoplasia
 miRNS: mikro-RNS
 NF2: neurofibromatosis type 2, 2-es típusú neurofibromatosis
 VHL: von Hippel–Lindau-betegség
 TMZ: temozolomid
 WHO: World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

vező¹⁰. A hatásos terápia kidolgozása tehát egyre sürgetőbb feladat a kutatók számára, amelyben az egyik kulcsszerepet a meningeomák részletes molekuláris patológiai profiljának felállítása játszhatja.

A daganatképződés és progresszió hátterében összetett molekuláris defektusok állnak. Ilyenek lehetnek például a génmutációk akkumulálódása, a szignalizációs útvonalak zavara vagy a növekedési faktorok abnormális expressziója és az epigenetikai szabályozás megváltozása is^{11, 12}. A meningeomák citogenetikai szempontból a legjobban feltérképezett szolid tumorok közé tartoznak, molekuláris profiljuk azonban a gliális agydaganatokhoz viszonyítva kevésbé ismert¹³. Az utóbbi években előtérbe kerültek a kromoszóma-rendellenességekkel társítható gének, a malignus transzformációban érintett és a kiújulási hajlamot meghatározó mechanizmusok feltérképezése. Az előrelépés főleg a nagy áteresztőképességű (high-throughput) módszerek és a bioinformatikai eszközök rohamos fejlődésének tudható be¹⁴. A generálódó adathalmazok eredményeképpen körvonalazódni látszik a tumorok precíz molekuláris háttere, melynek hatására új biomarkereket ismerhetünk meg, illetve terápiás támadáspontok meghatározásával elérhetővé válhat a betegek személyre szabott, effektívebb kezelése⁹.

1. táblázat. A meningeomák különböző szövettani alcsoportjainak összefoglalása

	Jóindulatú meningeoma	Atípusos meningeoma	Anaplasztikus meningeoma
WHO grádus	I.	II.	III.
Szövettani altípusok	meningiothelialis, fibrosus, tranzicionális (kevert), psammomatosis, angiomasus, microcystás, szekretoros, lymphoplazmacyta-gazdag, metaplasztikus	chordoid, világos sejt, atípusos	papillaris, rhabdoid, anaplasztikus





A meningeomák ismert és feltételezett kockázati tényezői

A legtöbb daganat sporadikus, ritkán tumorszindrómák részjelenségeként is kialakulhatnak. Legjelentősebb az összefüggésük a 2-es típusú neurofibromatosiszal (neurofibromatosis type 2, NF2)^{2, 4}, ezenkívül a daganat kialakulását leírták 1-es típusú multiplex endokrin neoplasiában (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1), illetve Gorlin-, Cowden-, Gardner-, Turcot-, von Hippel–Lindau (VHL-) és Li–Fraumeni-szindrómában szenvedő betegek esetében is. Ilyenkor a betegség jellemzően fiatalabb korban jelentkezik, és gyakran többszörös megjelenésű¹⁵.

Az öröklött tényezők mellett az intracranialis tumorok kezelésére alkalmazott radioterápia mellett a fejsérülések is bizonyított kockázati tényezők⁸. Egyes vélemények szerint emelkedett a kockázat a közelmúltban alkalmazott fogászati röntgen és a meningeoma kialakulása között, mivel az ekkor használt dózis magasabb volt a jelenleginél^{16–18}. Bár a daganatok kialakulása lényegesen gyakoribb nők körében, illetve a hormonreceptorok jelenléte a tumorsejtekben is azt sugallja, hogy a nemi hormonok szerepet játszhatnak az agydaganatok kialakulásában, de a pontos funkciójuk nem egyértelmű a meningeomagenézisben^{3, 4, 19}. Továbbá, a tíz évnél hosszabb ideg alkalmazott hormonpótló terápia (hormone replacement therapy, HRT) – különösen a kombinált ösztrogén-progeszteron terápia – is növelheti a meningeoma kialakulásának veszélyét^{20–22}.

Számos további környezeti faktort is vizsgálnak

mint feltételezett kockázati tényezőt, viszont a meningeomával fennálló kapcsolatuk még nem tisztázott. Az ólommal, ónnal, kadmiummal érintkező, ionizációs sugárzásnak kitett kínai munkások körében kapcsolat mutatható ki a munkahelyi expozíció és a daganat kialakulásának emelkedett kockázata között²³. Az alkoholfogyasztás és a meningeomaképződés között nincs összefüggés, azonban további kutatások szükségesek a nagyobb alkoholdózis hatásainak tisztázása érdekében²⁴. Hasonló az álláspont a dohányzással kapcsolatban is. Néhány tanulmány szerint férfiak körében emelkedett, nők körében pedig csökkent kockázat mutatható ki. Más felmérések azonban ezzel ellentétes megfigyelésekről számoltak be^{23, 25}. A vezeték nélküli telefonok használata szintén vita tárgyát képezi. Egyes adatok szerint az elektromágneses mező rádiófrekvenciája szerepet játszhat a karcinogenezis iniciációs és a promóciós stádiumaiban. Az Interphone vizsgálata alapján viszont nem mutatható ki szignifikáns kapcsolat a meningeomaképződés és a mobiltelefonhasználat között. A hosszú távú, intenzív mobilhasználat daganatképződésre kifejtett lehetséges hatásaival kapcsolatban azonban további kutatások szükségesek^{26, 27}.

A meningeomák genetikai profilja

Amíg a jóindulatú meningeomák eltérései túlnyomórészt a 22-es kromoszómát és hosszú karján elhelyezkedő *NF2* gént érintik, addig a magas grádusú daganatok háttérben jóval komplexebb eltérések állnak **(2. táblázat)**^{3, 28}. A jóindulatú menin-

2. táblázat. A meningeomák fontosabb genetikai és epigenetikai eltérései

Jóindulatú meningeoma (WHO I. grádus)	Atípusos meningeoma (WHO II. grádus)	Anaplasztikus meningeoma (WHO III. grádus)
22-es kromoszóma citogenetikai eltérései	22-es kromoszóma citogenetikai eltérései	22-es kromoszóma citogenetikai eltérései
<i>NF2</i> mutációk	1p, 6q, 14q és a 18q deléciók	1p és 18q deléciók
4.1B és <i>TSLC1</i> csökkent expressziója	10-es kromoszóma elvesztése	Gyakoribb 10-es kromoszóma elvesztése és a 6q, 14q deléciók
<i>TIMP3</i> és <i>RASSF1A</i> promótermetilációja	1q, 9q, 12q, 15q, 17q és 20q	1q, 9q, 9p, 12q, 15q, 17q és 20q
Progeszteronreceptor- expresszió	amplifikációk	amplifikációk
Az EGFR és a PDGFRB receptorok	<i>NF2</i> gén mutációk	<i>NF2</i> -mutációk
aktivációja	<i>MEG3</i> deléció és/vagy promóter	<i>MEG3</i> deléció és/vagy promóter
	metilációja	metiláció
	4.1B és <i>TSLC1</i> csökkent expressziója	4.1B és <i>TSLC1</i> csökkent expressziója
	<i>TIMP3</i> , <i>TP73</i> , <i>RASSF1A</i> promóter	<i>TIMP3</i> , <i>TP73</i> , <i>RASSF1A</i> , <i>NDRG2</i>
	metilációja	promóter metilációja
	A miR-145 mikro-RNS csökkent	A miR-145 mikro-RNS csökkent
	expressziója Az EGFR- és a PDGFRB-	expressziója
	receptorok aktivációja	Az EGFR és a PDGFRB-receptorok
		aktivációja





geomákra jellemző progesteronreceptor-expresszió általában kedvezőbb prognózist és csökkent kiújulási esélyt jelez a betegek számára. Ezzel szemben a II. és III. grádusú tumorok csökkent vagy hiányzó progesteronreceptor-kifejeződést mutatnak, ennek megfelelően kevésbé reagálnak antiprogesteron-kezelésre. Továbbá fokozott expresszió figyelhető meg az epidermalis növekedési faktor receptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) és ligandjai, valamint a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor, PDGF) esetében is².

Fontos megemlíteni, hogy genetikailag a II. grádusú daganatok egyfajta átmenetet képeznek az I. és a III. grádusú tumorok között. Ezt támasztja alá az a vizsgálat, mely szerint a molekuláris sajátosságokon alapulva a meningeomák – szövettani grádustól függetlenül – magas és alacsony proliferatív aktivitású csoportokra különíthetők el. Amíg a jóindulatú meningeomák az alacsony, az anaplasztikus pedig a magas proliferatív aktivitású csoportba sorolhatók, addig az atípusos daganatok e két csoport közül bármelyikbe tartozhatnak. A 22q deléció mindkét csoportban, a 6q, 9p deléció, illetve a 13-as és 14-es kromoszómák elvesztése viszont kizárólag a magas proliferációs csoportba tartozó tumorokban figyelhető meg^{8, 29}.

A II. és a III. grádusú meningeomák több mint 80%-ára jellemző az 1-es kromoszóma egyik rövid karjának (heterozigóta) elvesztése (LOH, loss of heterozygosity), amely ígéretes prognosztikai faktor lehet a kiújulás esélyének meghatározására^{30, 31}. A régióban több lehetséges tumorsuppresszor érintettsége is felmerült – köztük a *GADD45A* és a *RAD54L* géneké is –, de a gyakorlatban használható eredmények váratnak magukra¹⁹. Az 1p eltéréseken kívül a 10q és a 9p LOH és a 14q deléciók is növelhetik a kiújulás kockázatát⁹.

Az *NF2* gén mutációi a sporadikus meningeomák közel 60%-ában és a 2-es típusú neurofibromatosisal társuló daganatok többségében igazoltak¹¹. A mutációk a tumorigenezis kezdeti szakaszában keletkeznek, jellegük és gyakoriságuk mindhárom grádusban hasonló³². Ez az uniformitás viszont nem érvényes az egyes grádusokon belüli szövettani altípusokra. A fibrosus és a tranzicionális meningeomában például gyakoribbak, míg a meningotheiális altípusban ritkábbak, a szekretoros meningeomából pedig szinte teljesen hiányoznak az *NF2* mutációk³³.

A tumorprogresszió korai fázisában a membránfehérjék cytoskeletonhoz kapcsolásában érintett 4.1 fehérje szupercsalád néhány tagja is szerepet játszhat²⁸. Közülük a *DALI* kódolta 4.1B fehérje csökkent expressziója – hisztológiai grádustól függetlenül – a sporadikus meningeomák 60%-ára jellem-

ző³⁴. A 4.1B interakciós partnerei közé tartoznak a sejtnövekedés szabályozásában részt vevő 14-3-3 adaptor fehérjék is, de abnormális változatuk nem befolyásolja a 4.1B funkcióját. Feltételezhető tehát, hogy más proteinek is érintettek a szignalizációban⁸. Egyik lehetséges jelölt az ugyancsak a 4.1 fehérjecsaládba tartozó TSLC1 protein is, melynek csökkent expressziója a meningeoma mindhárom grádusában megfigyelhető³⁵.

Érdekesség, hogy a humán daganatok közel felére jellemző *TP53* mutációk a meningeomában csak ritkán alakulnak ki³⁶. A p53 protein emelkedett immunhisztokémiai expresszióját viszont az anaplasztikus, illetve a rekurrens meningeomában is leírták^{8, 37}. A III. grádusú daganatok egy részükben a 17q23 lókuszon található (*RPS6KBI*) riboszomális S6 kináz régió amplifikációja is előfordulhat³⁸.

A 14-es kromoszóma citogenetikai eltérései a meningeomák patogenezisével és progressziójával hozhatók összefüggésbe. A hosszú karján lokalizálódó *MEG3* gén terméke nem kódoló RNS, melynek csökkent expressziója az agresszív meningeomában figyelhető meg⁸. A *MEG3* aktív a normál arachnoidealis sejtekben, és csökkent expressziója az I. grádusú meningeomákban is megfigyelhető. Ezzel ellentétben a II. grádusú tumorok többségében, és szinte az összes III. grádusú tumorból hiányzik a *MEG3*-expresszió. Ennek hátterében deléció vagy promótermetiláció állhat, aminek következtében a nem kódoló RNS kiesése agresszív tumornövekedéshez vezethet. Az expresszió hiánya vagy a *MEG3* gén kópiájának elvesztése gyakoribb a magasabb grádusú tumorokban, így a *MEG3* funkciójának megszűnése a tumorprogresszióval is kapcsolatban állhat^{39, 40}.

A tumorprogresszió során kialakuló eltérések többsége a meningeomagenezis korai fázisában keletkező *NF2* mutációkkal közösen fordul elő. Ez alól kivételt képeznek a *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1* és az *SMO* gének mutációi. Az ubiquitin ligázt kódoló *TRAF7* gén mutációi a daganatok 24%-ában detektálhatóak és gyakran társulhatnak *KLF4* mutációkkal is. A vizsgált esetek 13%-ában az *AKT1* mutációja is kimutatható. A Hedgehog-útvonal aktivációjában részt vevő *SMO* gén eltérései pedig a vad típusú *NF2* gént hordozó tumorok közel 5%-ában tapasztalhatóak^{11, 41}. Továbbá, a *SUFU* gén csírvonalbeli mutációit is azonosították olyan meningeomában szenvedő testvérekben, ahol az *NF2* szintén nem hordozott mutációkat⁵.

A meningeomák progressziójában érintett rendellenességek egy része a Wingless- (WNT-) és a Hedgehog-útvonalak zavarát okozhatják²⁸. A hibás WNT-szignalizációval a *CDK5R1* emelkedett expressziója és a daganatok egyharmadában előfordu-





ló, E-kadherint kódoló *CDA1* LOH állhat összefüggésben⁴². Az esetek 47%-ában az *APC* gén heterozigóta elvesztése figyelhető meg. A Hedgehog-szignalizációhoz köthető eltérések az *SPP1* és az *IGF2* génekben jöhetnek létre, illetve a *PTCHD1* gén mutációjának szerepe is igazolt⁸. A Hedgehog-út vonal transzmembrán-receptorainak mutációi és a Notch-receptor aktivációja meningeomafejlődést és kromoszomális instabilitást eredményezhet². A daganatok kiújulásában érintett útvonalakat egyelőre nem ismerjük.

A meningeomák epigenetikai sajátosságai

A bemutatott genetikai eltérések mellett az epigenetikai szabályozás zavara is hozzájárul a meningeoma kialakulásához⁴³. Az öröklött epigenetikai mintázatok reverzibilisek – megváltoztathatják a gén funkcióját –, de magát a DNS-szekvenciát közvetlenül nem érintik⁴⁴. A transzkripció szabályozásában többféle epigenetikai mechanizmus is részt vehet¹⁴, meningeomák esetén a DNS-metiláció és a nem kódoló RNS-ek szerepe, valamint a kromatinmodifikációban részt vevő fehérjék géneinek mutációi emelhetők ki.

A DNS-METILÁCIÓ ZAVARA

Rákos sejtekben először a DNS-metiláció mint epigenetikai tényező jelentőségét tisztázták. A hibás DNS-metiláció hátterében hiper- és hipometiláció, illetve a szülői gének bevésződött metilációs mintázatának (genetikai imprinting) megszűnése is állhat¹⁴. A folyamat a citozin-guanozin dinukleotidokat (CpG) érinti, mely során a citozinhoz egy metilcsoport kapcsolódik, és végül kialakul egy 5-metil-citozin. Érdekes, hogy amíg a daganatokat általában globális hipometiláció jellemzi, addig egyes prominens szekvenciákban nagyfokú hipermetiláció figyelhető meg⁴⁵. Ilyenek például a promóter régióban elhelyezkedő, 200 bázispárnál hosszabb és 50%-nál nagyobb GC-tartalommal rendelkező – CpG szigeteknek is nevezett – DNS-szakaszok. A CpG szigetek többsége az aktív génekben, normálkörülmények között nem metilált¹⁴.

A genetikai abnormalitások egyik fő célpontját jelentő *NF2* gén epigenetikai aspektusból nem játszik meghatározó szerepet⁴⁶. Vele ellentétben, a szintén a 22-es kromoszómán elhelyezkedő *TIMP3* promóterének hipermetilációja az anaplasztikus meningeomák 67%-ára, az atípusos daganatok

22%-ára és a jóindulatú meningeomák 17%-ára jellemző⁴⁷. Az 1p kromoszómakaron található *TP73* génpromóter metilációja csak a II. (81,8%) és a III. (71,4%) grádusban, míg a *RASSF1A* metilációja mindhárom grádusban előfordulhat³¹.

A szövettani és a klinikailag agresszív paraméterekkel a *HOXA7*, *HOXA9* és *HOXA10* homeobox gének metilációja állhat összefüggésben. Az I. grádusú tumorokhoz viszonyítva a II. és III. grádusú daganatokban mindhárom gén metilációs státusza magasabb. Érdekes, hogy a jóindulatú, rekurrens meningeomákban a *HOXA7*-, *HOXA9*- és *HOXA10*-metiláció szintje magasabb, mint az újonnan diagnosztizált tumorokban. Ezenfelül a többszörös meningeomák szignifikánsan magasabb *HOXA10* metilációs szintje is megfigyelhető⁴⁸.

A gliómában az *MGMT* DNS-hibajavító génpromóter metilációja prognosztikus és prediktív markerként is szolgálhat⁴⁹. Metilált *MGMT* gént hordozó glioblastomában a temozolomid (TMZ) alkalmazása pozitívan befolyásolja a betegek túlélését⁵⁰. Mivel a meningeomák többségében az *MGMT* nem metilált, így prognosztikai szerepe is elhanyagolható^{51,52}. Ennek némileg ellentmond az a vizsgálat, mely szerint az *MGMT* metilációs státusza statisztikailag nem szignifikánsan, de a szövettani grádussal emelkedik. Emellett férfiak körében magasabb metilációs szint volt megfigyelhető⁵³.

Az *NDRG2* inaktivációja szintén gyakori jelenség a daganatokban. Promóter-hipermetiláció okozta csökkent expresszió az anaplasztikus meningeomákban, az alacsonyabb grádusú meningeomák egy részében és a klinikailag agresszív atípusos meningeomákban is előfordulhat⁸.

A daganatok genomértékű analízise a metilációs státuszuk alapján a tumorokat három klaszterre különítette el. A csoportosítás jól korrelál a kiújulás kockázatával és a progresszióval, viszont a hisztológiai és a Simpson-grádussal, illetve az életkorral nem mutat összefüggést. A klinikailag malignus csoportból a szerzők öt potenciális, hipermetilált gént (*HOXA6*, *HOXA9*, *PENK*, *UPK3A* és *IGF2BP1*) választottak ki, és metilációs státuszuk alapján egyszerűsített scoring rendszert dolgoztak ki⁵⁴. Egy másik, szintén teljesgenom-analízisen alapuló vizsgálat kilenc gén metilációs zavarát azonosította: *PAQR9*, *PDE4DIP*, *HHIP*, *BOLL*, *BHLHB5*, *CDS1*, *CNTROB*, *IGF2BP1* és a *PDCD1*. Közülük az utóbbi kettő gén mutatta a legnagyobb eltérést. Az *IGF2BP1* és a *PDCD1* a sejtadhézió elősegítésével és az immunválaszok felfüggesztésével feltehetően megnövelheti a daganatok malignus potenciálját⁵⁵, és a jövőben akár prognosztikai markerként alkalmazhatóak.





A HISZTONMODIFIKÁCIÓS RENDSZER ZAVARA

A DNS-csomagolás mellett a hisztonfehérjék a transzkripció szabályozásában is részt vesznek. A hisztonok N-terminális szakaszai különböző poszttranszlációs módosítások célpontjai lehetnek, melyek a kromatinstruktúrát megváltoztatva aktív (eukromatin) vagy inaktív (heterokromatin) szerkezetet alakíthatnak ki. Ennek megfelelően elősegíthetik vagy gátolhatják a génátíródást^{56, 57}. A számos hisztonmódosítás közül jelenleg csak kevésnek ismert a pontos következménye. Olyan konkrét, akár prognosztikus jelentőségű hisztonmodifikációs mintázatokról, mint amilyen a glioblastomában többek között a 3. hiszton 9. lizinoldallancának trimetilációja (H3K9me3), a meningeomák esetében egyelőre nem számoltak be⁵⁸. Viszont a hisztonmódosítások szabályozásban részt vevő proteinek génjei gyakran mutációs célpontok lehetnek. Ilyenek a hiszton-demetilázok közül a *KDM5C* és a *KDM6A* gének és a SWI/SNF kromatinremodelling komplex tagjainak *SMARCB1* és *SMARCE1* mutációi is^{59, 60}.

MIKRO-RNS-EK

A nem kódoló RNS-ek csoportjába tartozó, 19–24 nukleotid hosszú mikro-RNS-ek (miRNS) feladata a proteinkódoló gének poszttranszlációs csendesítésének (silencing) szabályozása. A miRNS-ek képesek a komplementer target miRNS-ekkel bázispárosodni, ezáltal degradációt vagy transzlációs blokádot előidézni. Olyan kulcsfontosságú folyamatok regulálásában működnek közre, mint a sejtproliferáció, -differentiáció vagy az apoptózis, emellett onkogénként és tumorszuppresszorként is funkcionálhatnak⁶¹. A miRNS-ek különböző klinikopatológiai jellemzőkkel is összefüggésbe hozhatók, úgy-

mint a metasztázisképződés, a kiújulás vagy a prognózis⁶². A meningeomában leírt, megváltozott expressziót mutató mikro-RNS-eket a **3. táblázatban** foglaltuk össze.

A miR-29c-3p és a miR-219-5p mikro-RNS-ek alulszabályozása (down-regulation) az előrehaladott klinikai stádiummal állhat kapcsolatban. Továbbá a miR-190a-expresszió – a többi klinikai faktortól független – fontos prognosztikai faktor lehet a jövőben. A magasabb kiújulási rátával a miR-190a megnövekedett, valamint a miR-29c-3p és a miR-219-5p lecsökkent expressziója is szignifikáns korrelációt mutat⁶³.

Az E-kadherin és a Wnt/ β -katenin útvonalra kifejtett hatása miatt a miR-200a feltehetően többfunkciós tumorszuppresszor miRNS-ként funkcionálhat. A magas miR-200a-szint csökkenti a *ZEB1* és a *SIP1* kódolta transzkripciós faktorok expresszióját, aminek következtében megnő a sejtek E-kadherin-expressziója. Mivel a miR-200a közvetlen célpontja a β -katenin mRNS-e, így a mikro-RNS csökkent szintje a β -katenin, valamint a ciklin D1 megnövekedett expresszióját eredményezi. Humán meningeomamintákban direkt korreláció figyelhető meg a miR-200a alulszabályozása és a β -katenin fokozott (over) expressziója között⁶⁴.

A miR-145 fontos antimigrációs és antiproliferációs funkciót tölt be, fokozott expressziója az V. típusú kollagén expressziójának csökkenését eredményezi a sejtekben. Mivel az atípusos és az anaplasztikus meningeomákban a miR-145 csökkent expressziója figyelhető meg, ennek hatására az V. típusú kollagén expressziója szignifikánsan felül szabályozott (up-regulation) ezekben a daganatokban⁶⁵.

A meningeomák jellemző mikro-RNS expresszióját és további epigenetikai aspektusait korábbi közleményünkben részleteztük⁶⁶.

3. táblázat. A meningeomában aberráns expressziót mutató mikro-RNS-ek

Elnevezés	Gén	Lokalizáció	A meningeomában feltételezett funkciójuk
miR-29c-3p	<i>MIR29C</i>	1q32.2	Csökkent expressziója az előrehaladott klinikai stádiummal és a magasabb kiújulási rátával hozható összefüggésbe.
miR-190a	<i>MIR190A</i>	15q22.2	Emelkedett expressziója a magasabb kiújulási rátával hozható összefüggésbe.
miR-219-5p	<i>MIR219-1</i>	6p21.32	Csökkent expressziója a magasabb kiújulási rátával hozható összefüggésbe.
miR-200a	<i>MIR200A</i>	1p36.33	Csökkent expressziója a β -katenin és a ciklin D1 megnövekedett expresszióját okozza.
miR-145	<i>MIR145</i>	5q32	Csökkent expressziója az V. típusú kollagén fokozott expresszióját eredményezi az atipikus és az anaplasztikus meningeomákban.





Összefoglalás

Noha a meningeomák citogenetikai háttere jól ismert, az egyes kromoszómarégiókhöz köthető konkrét gének és mutációiknak nagy része még felfedezésre vár. A nagy áteresztőképességű molekuláris módszerek és a bioinformatikai eszköztár rohamos fejlődésének köszönhetően egyre közelebb jutunk a daganatok inicializációs eseményeiben, malignus transzformációjában, valamint kiújulásában szerepet játszó genetikai és epigenet-

tikai tényezők megismeréséhez. A meningeomák molekuláris patológiai hátterének tisztázása hozzájárul a betegség patomechanizmusának megértéséhez, új diagnosztikus és prognosztikus markerek bevezetéséhez és új terápiás lehetőségeket nyithat.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény a Nemzeti Agykutatási Program (NAP) támogatásával valósult meg (KTIA_13_NAP-A-II/7.;KTIA_13_NAP-A-V/3.).

IRODALOM

- Marta GN, Correa SFM, Teixeira MJ. Meningioma: review of the literature with emphasis on the approach to radiotherapy. *Expert Rev Anticanc* 2011;11:1749-58. <http://dx.doi.org/10.1586/era.11.162>.
- Louis DN, Carvenee W. WHO classification of tumours of the central nervous system. France: IARC Press; 2007.
- Preusser M, Berghoff AS, Hottinger AF. High-grade meningiomas: new avenues for drug treatment? *Curr Opin Neurol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000035>.
- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1455-65. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199712000-00008>.
- Aavikko M, Li S-P, Saarinen S, et al. Loss of SUFU function in familial multiple meningioma. *Am J Hum Genet* 2012;91:520-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.015>.
- Bodi I, Hortobágyi T, Buk S. A 72-year-old woman with right frontal extra-axial mass. *Brain Pathol* 2008;18:279-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00143.x>.
- Asklund T, Henriksson R. Radiotherapy and meningioma. *Eur Assoc Neurooncol Mag* 2013;3:122-7.
- Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 2010;99:379-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0342-2>.
- Yew A, Trang A, Nagasawa DT, et al. Chromosomal alterations, prognostic factors, and targeted molecular therapies for malignant meningiomas. *J Clin Neurosci* 2012.
- Gao F, Shi L, Russin J, et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One* 2013;8. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054114>.
- Suvà ML, Louis DN. Next-generation molecular genetics of brain tumours. *Curr Opin Neurol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000027>.
- Murnyák B, Csonka T, Klekner A, Hortobágyi T. Occurrence and molecular pathology of low grade gliomas. *Ideggyogy Sz* 2013;66:305-11. [Hungarian].
- Murnyák B, Csonka T, Hegyi K, et al. Occurrence and molecular pathology of high grade gliomas. *Ideggyogy Sz* 2013;66:312-21. [Hungarian].
- Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:50-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2012.02.008>.
- De La Garza-Ramos R, Flores-Rodriguez JV, Martinez-Gutierrez JC, Ruiz-Valls A, Caro-Osorio E. Current standing and frontiers of gene therapy for meningiomas. *Neurosurg Focus* 2013;35. <http://dx.doi.org/10.3171/2013.8.focus13305>.
- Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, et al. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 2012;118:4530-7. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26625>.
- Jorgensen TJ. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 2013;119:463. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27710>.
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;99:307-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>.
- Choy W, Kim W, Nagasawa D, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30:E6.
- Anic GM, Madden MH, Nabors LB, et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women. *J Neurooncol* 2014;118:297-304. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-014-1427-0>.
- Fan Z-X, Shen J, Wu Y-Y, et al. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013;24:1517-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-013-0228-7>.
- Andersen L, Friis S, Hallas J, et al. Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Eur J Cancer* 2013;49:3303-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.026>.
- Hu J, Little J, Xu T, et al. Risk factors for meningioma in adults: a case-control study in northeast China. *Int J Cancer* 1999;83:299-304. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19991029\)83:3<299::AID-IJC2>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19991029)83:3<299::AID-IJC2>3.0.CO;2-Z).
- Galeone C, Malerba S, Rota M, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. *Ann Oncol* 2013;24:514-23. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds432>.
- Claus EB, Walsh KM, Calvocoressi L, et al. Cigarette smoking and risk of meningioma: the effect of gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:943-50. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-1059>.
- Carlberg M, Soderqvist F, Hansson Mild K, Hardell L.





- Meningioma patients diagnosed 2007-2009 and the association with use of mobile and cordless phones: a case-control study. *Environ Health* 2013;12:60. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-60>.
27. *Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Mild KH*. Case-control study of the association between malignant brain tumors diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol* 2013;43:1833-45. <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2013.2111>.
 28. *Pérez-Magán E, Campos-Martín Y, Mur P, et al*. Genetic alterations associated with progression and recurrence in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:882-93. <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31826bf704>.
 29. *Carvalho LH, Smirnov I, Baia GS, et al*. Molecular signatures define two main classes of meningiomas. *Mol Cancer* 2007;6:64-64. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-6-64>.
 30. *Kim Y-J, Ketter R, Henn W, et al*. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Archiv* 2006;449:529-38. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-006-0285-3>.
 31. *Nakane Y, Natsume A, Wakabayashi T, et al*. Malignant transformation-related genes in meningiomas: allelic loss on 1p36 and methylation status of p73 and RASSF1A. *J Neurosurg* 2007;107:398-404. <http://dx.doi.org/10.3171/JNS-07/08/0398>.
 32. *Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, et al*. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Path* 1995;146:827.
 33. *Kros J, de Greve K, van Tilborg A, et al*. NF2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology. *J Pathol* 2001;194:367-72. <http://dx.doi.org/10.1002/path.909>.
 34. *Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, et al*. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet* 2000;9:1495-500. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/9.10.1495>.
 35. *Surace EI, Lusic E, Murakami Y, et al*. Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:1015-27.
 36. *Verheijen FM, Sprong M, Kloosterman JME, et al*. TP53 mutations in human meningiomas. *Int J Biol Markers* 2002;17:42-8.
 37. *Csonka T, Murnyák B, Szepesi R, et al*. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas. *Folia Neuropathol* 2014;52:111-20. <http://dx.doi.org/10.5114/fn.2014.43782>.
 38. *Surace EI, Lusic E, Haipek CA, Gutmann DH*. Functional significance of S6K overexpression in meningioma progression. *Ann Neurol* 2004;56:295-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20201>.
 39. *Balik V, Srovnal J, Sulla I, et al*. MEG3: a novel long non-coding potentially tumour-suppressing RNA in meningiomas. *J Neurooncol* 2013;112:1-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-012-1038-6>.
 40. *Zhang X, Gejman R, Mahta A, et al*. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res* 2010;70:2350-8. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3885>.
 41. *Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al*. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 2013;339:1077-80. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1233009>.
 42. *Wrobel G, Roerig P, Kokocinski F, et al*. Microarray based gene expression profiling of benign, atypical and anaplastic meningiomas identifies novel genes associated with meningioma progression. *Int J Cancer* 2005;114:249-56. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20733>.
 43. *Sciuscio D, Hegi ME*. Epigenetics and Brain Cancer, in *Emerging Concepts in Neuro-Oncology*. 2013, Springer; p. 21-40. http://dx.doi.org/10.1007/978-0-85729-458-6_2.
 44. *Hatzimichael E, Crook T*. Cancer epigenetics: new therapies and new challenges. *J Drug Deliv* 2013;2013:529312. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/529312>.
 45. *Tsai H-C, Baylin SB*. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res* 2011;21:502-17. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2011.24>.
 46. *Hansson C, Buckley P, Grigelioniene G, et al*. Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics* 2007;8:16. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-8-16>.
 47. *Barski D, Wolter M, Reifemberger G, Riemenschneider MJ*. Hypermethylation and transcriptional downregulation of the TIMP3 gene is associated with allelic loss on 22q12.3 and malignancy in meningiomas. *Brain Pathol* 2010;20:623-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00340.x>.
 48. *Di Vinci A, Brigati C, Casciano I, et al*. HOXA7, 9, and 10 are methylation targets associated with aggressive behavior in meningiomas. *Transl Res* 2012;160:355-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.007>.
 49. *Hofer S, Lassman A*. Molecular markers in gliomas: impact for the clinician. *Target Oncol* 2010;5:201-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-010-0157-2>.
 50. *Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al*. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol* 2012;14(Suppl 4):100-8. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nos206>.
 51. *de Robles P, McIntyre J, Kalra S, et al*. Methylation status of MGMT gene promoter in meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;187:25-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.07.006>.
 52. *Jabini R, Moradi A, Afsharnejhad S, et al*. Pathodiagnostic parameters and evaluation of O⁶-methyl guanine methyl transferase gene promoter methylation in meningiomas. *Gene* 2014;538:348-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.039>.
 53. *Larijani L, Madjd Z, Samadikuchaksaraei A, et al*. Methylation of O⁶-methyl guanine methyltransferase gene promoter in meningiomas-comparison between tumor grades I, II, and III. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:33-8. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.1.33>.
 54. *Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, et al*. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis* 2012;33:436-41. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgr260>.
 55. *Vengoechea J, Sloan AE, Chen Y, et al*. Methylation markers of malignant potential in meningiomas. *J Neurosurg* 2013;119:899-906. <http://dx.doi.org/10.3171/2013.7.JNS13311>.
 56. *Spyropoulou A, Piperi C, Adamopoulos C, Papavassiliou AG*. Deregulated chromatin remodeling in the pathobiology of brain tumors. *Neuromolecular Med* 2013;15:1-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-012-8205-y>.
 57. *Waldmann T, Schneider R*. Targeting histone modifications-epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2013;25:184-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2013.01.001>.
 58. *Venneti S, Felicella MM, Coyne T, et al*. Histone 3 lysine 9 trimethylation is differentially associated with isocitrate dehydrogenase mutations in oligodendrogliomas and high-





- grade astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72:298-306.
<http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182898113>.
59. *Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al.* Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 2013;45:285-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng.2526>.
60. *Smith MJ, O'Sullivan J, Bhaskar SS, et al.* Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet* 2013;45:295-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng.2552>.
61. *Yang Q, Zhang C, Huang B, et al.* Downregulation of microRNA-206 is a potent prognostic marker for patients with gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:953-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835ed691>.
62. *Monroig PDC, Calin GA.* MicroRNA and Epigenetics: Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Curr Pathobiol Rep* 2013;1:43-52.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40139-013-0008-9>.
63. *Zhi F, Zhou G, Wang S, et al.* A microRNA expression signature predicts meningioma recurrence. *Int J Cancer* 2013;132:128-36.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27658>.
64. *Saydam O, Shen Y, Würdinger T, et al.* Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing E-cadherin and activating the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2009;29:5923-40.
<http://dx.doi.org/10.1128/MCB.00332-09>.
65. *Kliese N, Gobrecht P, Pachow D, et al.* miRNA-145 is downregulated in atypical and anaplastic meningiomas and negatively regulates motility and proliferation of meningioma cells. *Oncogene* 2013;32:4712-20.
<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.468>.
66. *Murnyák B, Bognár L, Klekner Á, et al.* Epigenetics of Meningiomas. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 532451, 6 pages.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/532451>



A MAGYAR EGÉSZSÉGÜGYI SZAKDOLGOZÓK KÖRÉBEN MEGFIGYELHETŐ GYAKORI KIÉGÉS ÉS DEPRESSZIÓ MEGNÖVELHETI SZÁMOS BETEGSÉG MEGJELENÉSÉNEK AZ ESÉLYÉT

ÁDÁM Szilvia¹, CSERHÁTI Zoltán¹, MÉSZÁROS Veronika²

¹Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Klinikai Pszichológiai Tanszék, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0301> | www.elitmed.hu

HIGH PREVALENCE OF BURNOUT AND DEPRESSION MAY INCREASE THE INCIDENCE OF COMORBIDITIES AMONG HUNGARIAN NURSES

Ádám Sz, MD; Cserháti Z, MD; Mészáros V, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(9–10):301–309.

Háttér, célok – Az egészségügyi szakdolgozók pszichés megbetegedésének fontos népegészségügyi következményei lehetnek. Körükben a kiégés és a depresszió prevalenciájáról és esetleges következményeiről kevés hazai adat áll rendelkezésre. Vizsgálatunk a kiégés és a depresszió szomatikus tünetekkel és betegségekkel fennálló kapcsolatát elemzi egészségügyi szakdolgozók körében.

Módszer – A vizsgálat keresztmetszeti elrendezéssel, önkitöltős kérdőívek felvételével 1713 egészségügyi szakdolgozó körében készült. A kiégést a Maslach Kiégés Leltárral, a depressziót a Rövidített Beck Depresszió kérdőívvel, a szomatizációs tendenciát pedig a PHQ-15 Szubjektív Testi Tünet Skála felhasználásával mértük. A kiégés és depresszió egészségügyi korrelátumainak vizsgálatát lineáris, valamint logisztikus regressióelemzéssel végeztük.

Eredmények – A depressziós tünetek prevalenciája 35% volt, klinikai szintű depresszióval küzd a minta 13%-a. A közepes és erős emocionális kimerültség előfordulási gyakorisága 44%, a deperszonalizációé 36%, és a teljesítménycsökkenése 74% volt. A kiégés és a depresszió előre jelzi a szubjektív testi tünetek gyakori előfordulását. Míg a kiégés a magas vérnyomás megjelenésének esélyét növeli, addig a depresszió csaknem minden vizsgált betegség – különösen a szívbetegség, a daganatos, illetve cerebrovasculáris betegségek – megjelenésével áll kapcsolatban.

Megbeszélés – A depresszió és a kiégés prevalenciája magas az egészségügyi szakdolgozók körében. Mivel a depresszió több komorbiditással járhat, mint a kiégés,

Background and purpose – Poor mental health among health care professionals may have a significant impact on public health. There is limited information about the prevalence and potential consequences of burnout and depression among nurses in Hungary. The objective of this study is to explore the relationship between burnout as well as depression and somatic symptoms as well as comorbidities among nurses in Hungary.

Methods – Cross-sectional study with self-administered questionnaires among 1,713 nurses. Burnout and depression were assessed by the Maslach Burnout Inventory (MBI-HSS) and the Shortened Beck Depression Questionnaire, respectively. Somatisation was measured by the Patient Health Questionnaire (PHQ-15). Correlates of burnout and depression were assessed by logistic and linear regression analyses.

Results – The prevalence of depressive symptom and clinical depression was 35% and 13%, respectively. The prevalence of moderate and high level emotional exhaustion, depersonalisation, and decreased personal accomplishment was 44%, 36% and 74%, respectively. We identified burnout and depression as a predictor of high prevalence of subjective somatisation. Whilst burnout showed a strong association with increased prevalence of hypertension, depression predicted almost all examined diseases, in particular, cardiac and cerebrovascular diseases, as well as neoplasms.

Conclusion – We found high prevalence of burnout and depression among nurses in Hungary. As depression has

Levelező szerző (correspondent): ÁDÁM Szilvia, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet; Budapest.
E-mail: adamszilvia@hotmail.com

Érkezett: 2013. december 13. Elfogadva: 2014. március 27.



következményei jelentősebbek. Mindkét jelenség megelőzése, felismerése és adekvát kezelése csökkentheti a következményes betegségek kialakulását.

Kulcsszavak: kiégés, depresszió, egészségügyi szakdolgozók, egészségi állapot, kockázati tényezők

been shown to be associated with higher prevalence of comorbidities than burnout, its consequences may be more significant. Appropriate prevention, diagnosis, and adequate treatment of burnout and depression may decrease the prevalence of ensuing comorbidities.

Keywords: burnout, depression, nurses, health status, risk factors

Számos hazai és külföldi tanulmány foglalkozik az egészségügyi szakdolgozók kiégéssel és depresszióval kapcsolatos veszélyeztetettségével^{1–10}. E két pszichés kórkép azért jelentős, mert az egészségügyi szakdolgozók 24–45%-a éri el az önbeszámoló tesztel mérhető klinikai depresszió szintjét⁴, az ápolók 40%-a kiégésveszélyben van, 5,5%-a már kiégéstől szenved, 1%-ának pedig a kiégés mellett súlyos pszichiátriai betegsége is van⁵. A kisebb mintán végzett vizsgálatok alapján pedig hasonló – 40–50%-os – kiégési arányt publikálnak ebben a szakmában³, Szegeden az ágy mellett dolgozó ápolók 24,1%-ára volt jellemző a súlyos kiégés¹¹. A Hungarostudy tanulmányok által a magyar populációban kimutatott klinikai depresszió prevalenciája 2006-ban 17,3% volt⁶. Ehhez képest az egészségügyben dolgozók között előforduló depresszió prevalenciája átlag 25%-kal magasabb.

A kiégés és a depresszió magas prevalenciája az egészségügyi dolgozók körében fontos társadalom- orvostani és közegészségügyi jelentőségű, mivel következményeik negatívan befolyásolják az egészségügyi dolgozók általános egészségi állapotát, ami csökkentheti a betegellátás színvonalát, valamint a gyógyítás hatékonyságát. Az egészségügyi dolgozókra nagymértékben jellemző, hogy nem vagy alig kérnek orvosi segítséget az esetleges pszichés betegségük diagnosztizálásához és kezeléséhez, így ezek a betegségek súlyosabb formában jelenhetnek meg^{12, 13}. Ezért a körükben fellépő kiégésnek és depresszióknak a strukturális és finanszírozási nehézségekkel, valamint egészségügyi szakemberhiánnyal küzdő magyar egészségügyben kiemelt figyelmet érdemes szentelni. Tehát fontos a két kórkép időben történő felismerése, hatékony kezelése és megelőzése.

A depresszió és a kiégés differenciáldiagnosztikáját megnehezíti, hogy tüneteik számos hasonlóságot mutatnak. Azon 12 tanulmány eredményei szerint, amelyekben összefüggést találtak a depressziós tünetek és kiégés dimenziói között, a kiégés érzelmi kimerültség dimenziója a depresszió

variációjának 2–38%-át, a kiégés deperszonalizáció dimenziója a 2–29%-át és a kiégés személyes teljesítmény dimenziója a variancia 3–20%-át magyarázta¹⁴. Hazai tanulmányokból tudjuk, hogy a *pszichoszomatikus tünetek* közül a kiégésre leggyakrabban a fáradtság, az alvási zavarok, a fejfájás, a szédülés, az izomfájdalom, a gyomor-bél rendszeri panaszok és a magas vérnyomás jellemző¹⁵. A depressziót is hasonló tünetek kísérik, de ezeken felül étvágytalanság és a szexuális motiváció hiánya is kapcsolódhat hozzá⁷. A depresszióval járó fáradtság, társas visszahúzódás, illetve kudarcézés rendre megegyezik a kiégésre jellemző emocionális kimerültség, deperszonalizáció, illetve a személyes hatékonyság csökkenése érzésével. Az önértékelés csökkenése, valamint a különböző helyzetekben mutatott problémamegoldás hatékonyságának hanyatlása pedig szintén jellemzője mindkét kórképnek^{8, 9}.

A két kórkép hasonlóságai az *egészségügyi következmények* szintjén is megfigyelhetők. A vizsgálatok többsége megerősíti mindkét betegség összefüggéseit a *cardiovascularis betegségekkel*. A Finnish Health 2000 vizsgálat szerint a kiégés megbízható, életkortól, nemtől, családi állapottól, szocioökonómiai státusztól független előrejelzője a cardiovascularis betegségeknek¹⁷, illetve független kockázati tényezője az akut, nem halálos myocardialis infarktushoz¹⁸. Lényeges kutatási eredmény az is, hogy akut myocardialis infarktus után hat hónappal a halálozási ráta a depresszióban szenvedőknél négyszeres a nem depressziós cardiovascularis betegekhez képest. Ennek hátterében stresszhez, hormonális változásokhoz, valamint a depressziósok megváltozott viselkedéséhez (dohányzás, egészségtelen táplálkozás) kapcsolódó tényezők állhatnak. A depresszió többszörösére növeli az *agyérrendszeri katasztrófák* utáni halálozási arányt, és prospektív vizsgálat támasztja alá azt is, hogy depressziósok esetében 2,6-szeres a stroke esélye a kontrollcsoportéhoz képest¹⁹.

Mind a kiégés, mind pedig a depresszió függet-





len rizikófaktora a 2-es típusú *cukorbetegségnek*, mivel csökkenti a fizikai aktivitást és növeli a dohányzás és alkoholfogyasztás mennyiségét¹⁹⁻²¹. Emellett a depresszió a *daganatos betegségekkel* is összefüggést mutat, ahol inkább következményként jelenik meg, hiszen a daganatos betegség terápiája gyakran „betegségviselkedést” aktivál, mely már önmagában is immunszuppresszív folyamatokat indít, így növeli a lábadozási időt és csökkenti a túlélés esélyét. De a depresszió jelentőségét vizsgálják neurodegeneratív betegségekben (Parkinson- és Alzheimer-kór), kóros elhízásban, valamint krónikus fájdalom szindrómában. A kiégés patogenetikai szerepe pedig szintén felmerül az elhízás kapcsán és a krónikus fáradtság szindróma esetében is^{19, 21, 22}.

A kiégés és a depresszió diagnózisának felállításhoz tüneteiknek és következményeiknek hasonlóságai mellett fontos felismerni a két kórkép közötti különbségeket. Míg a kiégés patogenezise és szimptomatikája a munkahelyi környezethez és a krónikus munkahelyi stresszhez kötődik, addig a depresszió hátterében genetikai és környezeti faktorkok állnak, számos negatív életesemény vagy trauma kiválthatja, következményei pedig az élet összes területére kiterjednek, nem csak a munkahelyi környezetre. A kiégés és depresszió statisztikai módszerekkel is elkülöníthető. Megerősítő faktorelemzések tanulsága szerint a kiégés- és depresszió-kérdőívek tételei más-más faktorokon töltődnek. Meg kell jegyezni azonban azt is, hogy más, elsősorban regresszióra épülő módszerek pedig azt elemzik, hogy a kiégés a depresszió előfutára lehet²³.

A kiégés és a depresszió prevalenciájának, szimptomatikájának és következményeinek szisztematikus együttes vizsgálatáról egészségügyi dolgozók körében csak kevés empirikus közlemény található a nemzetközi irodalomban^{8, 9, 24}, magyar egészségügyi dolgozók körében pedig alig végeztek ilyen irányú vizsgálatokat. Korábbi, orvosok körében végzett vizsgálatokból azonban tudjuk, hogy azok az orvosok, akik gyomor- és bélrendszeri, szív- és érrendszeri, pszichiátriai betegségben vagy magasvérnyomás-betegségben szenvednek, a kiégés egy vagy több dimenzióján magasabb pontszámot érnek el azokhoz képest, akiknek nincsenek vagy nem voltak ilyen betegségeik^{15, 25}. Vizsgálatunk célja a depresszió és a kiégés tüneti hasonlóságainak és különbségeinek, valamint egészségügyi következményeinek a feltárása volt magyar egészségügyi szakdolgozók körében.

Vizsgálati hipotéziseink szerint az egészségügyi szakdolgozók körében:

H1: A kiégés prevalenciája magas.

H2: A depresszió prevalenciája magasabb az

egészségügyi szakdolgozók körében a normálpopulációhoz viszonyítva.

H3: A kiégés és depresszió a szomatizációs panaszok szignifikáns prediktora.

H4: A kiégés és a depresszió előre jelzi a szomatikus betegségeket.

Módszerek

MINTA

A vizsgálat keretében 2500 kérdőívet osztottunk szét a főváros 23 kerületében. A minta a budapesti egészségügyi szakdolgozók körében reprezentatív az ellátási szint (alap, járó, fekvő, egyéb – például gyógyszerterápiás asszisztensek, idősek otthonában dolgozók) – tekintetében. A kérdőíveket a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK) területi szervezeteinek helyi vezetői juttatták el a szakdolgozókhöz. A kiosztott kérdőívekből 1732 érkezett vissza, melyből 19 hiányosan kitöltött volt. Így a vizsgálatban 1713 fő adatait elemeztük (68,5%-os válaszarány). Az 1713 egészségügyi szakdolgozó közül 79 férfi (4,6%) és 1634 nő (94,3%) volt. Átlagéletkoruk 44,01 év (minimum = 20 év; maximum = 78 év; SD = 10,0 év). A kérdőívet kitöltők közül legtöbben 30-as (506 fő, 29,5%) és 40-es (546 fő, 31,9%) éveikben jártak. Az **1. táblázatban** foglaltuk össze a vizsgálatban részt vevők demográfiai adatait.

MÉRŐESZKÖZÖK

Kiégés

A kiégést a Maslach Kiégés Leltárral mértük. Az MBI Human Services Survey formáját *Maslach* és munkatársai kifejezetten a humán szolgáltató szektorban dolgozók kiégésének vizsgálatára fejlesztették ki²⁶. A kérdőív 22 tételt tartalmaz, a tételek megítélése hétpontos skálán történik. A kérdőívnek három alsókálaja van. Az *emocionális kimerültség* az egyén fizikai és pszichés kimerülését mérő egyéni dimenzió; a *depersonalizáció* (elidegenedés) a munkától, valamint a betegektől, munkatársaktól való eltávolodást mérő interperszonális dimenzió. A személyes teljesítmény hiánya pedig a teljesítmény csökkenését, a munkával kapcsolatos kompetencia elvesztését mérő önértékeléssel kapcsolatos dimenzió. A magyar változat különlegessége, hogy a kérdőív összpontszáma is megbízható, az ezzel vizsgált összefüggések értékelhető eredményt adnak¹⁶. A teljes kiégés érték vizsgálatunkban 0,72-es, az emocionális kimerült-



1. táblázat. Demográfiai adatok

Változók	n	(%)
Teljes minta	1713	100,0
<i>Ellátási szint</i>		
Alapellátás	108	6,3
Járóbeteg-ellátás	501	29,2
Fekvőbeteg-ellátás	954	55,7
Egyéb	67	3,9
Hiányzó adat	83	4,9
<i>Életkor</i>		
18–29	131	7,7
30–39	506	29,5
40–49	546	31,9
50–59	367	21,3
≥60	79	4,6
Hiányzó adat	84	5,0
<i>Partner</i>		
Van	1035	60,4
Nincs	661	38,6
Hiányzó adat	17	1,0
<i>Gyerek</i>		
Nincs	479	27,9
Van	1206	70,4
1	483	28,2
2	562	32,8
3	142	8,3
≥4	19	1,1
Hiányzó adat	28	1,7

ség 0,77-es, a deperszonalizáció 0,67-es és a személyes teljesítmény pedig 0,79-es Cronbach- α értékkel rendelkezik, ami a kérdőív megfelelő belső megbízhatóságát mutatja.

Depresszió

A depresszió tünetegyüttes mérésére az eredeti 21 tételes Beck Depresszió Kérdőív²⁷ kilenc-tételes rövidített változatát használtuk. A kérdőívet hazai mintán Rózsa, Szádóczy és Füredi²⁸ validálta. A kérdőívbe a legmagasabb Cronbach- α -értékű kilenc változó került be. Az egyes tételek a peszsimizmust, elégedettség-örömképesség hiányát, önvádlast, szociális visszahúzódást, döntésképtelenséget, munkaképtelenséget, alvászavart, fáradékonytságot, illetve a testi tünetekre vonatkozó túlzott aggodalmat vizsgálják²⁹. A rövidített skála megbízhatósága 0,83²⁸, vizsgálatunkban 0,82 volt.

Szomatizációs tendencia

A szomatizáció mérésére a Kroenke és munkatársai³⁰ által összeállított 15 tételes Szubjektív Testi Tünet Skálát (PHQ-15) használtuk. A skála olyan testi tünetek előfordulási gyakoriságát méri egy hónapos intervallumra vetítve, melyek egy része orvosi vizsgálatokkal nem vagy kevéssé magyarázható (például ájulásérzés, zsibbadás, elgyengülés, nehézlégzés), így egyfajta szomatizációs tendenciát jelez. A tünetek megítélése 0-tól 2-ig terjedő, háromfokú skálán történik, ahol a 2 a tünetek rendkívül zavaró jelenlétét jelöli. A nőknél a skála 15, a férfiaknál a skála 14 tételének átlagpontszáma jelzi a szomatizációs tendenciát. A mérőeszköz megbízhatósága vizsgálatunkban 0,83 volt.

Egészségi állapot

Az egészségügyi szakdolgozók egészségi állapotát egy 39 tételből álló betegséglista segítségével vizsgáltuk, mely a Magyarországon leginkább előforduló betegségeket tartalmazza (például daganatos betegségek, depresszió, szívinfarktus, gyomorfekély). A betegséglista kitöltése informál arról, hogy a kitöltőnek volt-e ilyen betegsége az elmúlt évben és kezelték-e emiatt.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az adatok elemzéséhez SPSS 20.0 szoftvert használtunk. A kiégés és a depresszió szomatizációs tendenciával való összefüggését lineáris regresszióelemzéssel, míg az egészségügyi panaszokkal való összefüggését logisztikus regresszióelemzéssel teszteltük. A változók előfordulási gyakoriságát leíró statisztikai módszerrel számoltuk. A szignifikancia szintjét $p \leq 0,05$ -ban határoztuk meg.

Eredmények

AZ EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK KÖRÉBEN MAGAS A KIÉGÉS ÉS A DEPRESSZIÓ PREVALENCIÁJA

Első hipotézisünk vizsgálatához meghatároztuk a depresszió és a kiégés prevalenciáját. Mivel az MBI-HSS-nek nincsenek magyar mintán leírt határértékei, ezért a Maslach és Leiter²⁶ által leírt amerikai mintára kialakított határértékeket használtuk a kiégés három dimenziójának mérésére. A **2. táblázatból** látható, hogy a vizsgálatban részt vevők 44%, illetve 36%-ára közepes vagy magas szintű emocionális kimerültség, illetve deperszonalizáció jellemző. A korábbi szakirodalmi adatokat megerő-



2. táblázat. A kiégés és a depresszió prevalenciája egészségügyi dolgozók körében

Skála	Nincs n (%)	Enyhe n (%)	Közepesen súlyos n (%)	Súlyos n (%)
Depresszió	1082 (64,90%)	375 (22,50%)	126 (7,60%)	85 (5,10%)
Skála	Alacsony n (%)	Közepes n (%)	Magas n (%)	
Emocionális kimerültség	902 (56,00%)	361 (22,40%)	349 (21,70%)	
Deperszonalizáció	1035 (64,60%)	303 (18,90%)	264 (16,50%)	
Személyes teljesítmény	752 (49,10%)	382 (24,70%)	404 (26,10%)	

síti, hogy a személyes teljesítmény alacsony szintje kiemelkedő, 73,9%-os arányban van jelen az egészségügyi szakdolgozók körében³. Enyhe, közepesen súlyos és súlyos depressziós tünetekkel az általunk vizsgált egészségügyi szakdolgozók 35,1%-a küzd, ebből klinikai depresszióknak megfelelő tüneteket jelzett (közepesen súlyos és súlyos) 12,7%. Így a második hipotézisünkkel ellentétben az egészségügyi szakdolgozók körében a klinikai szintű depresszió prevalenciája alacsonyabb.

A KIÉGÉS ÉS A DEPRESSZIÓ A SZOMATIZÁCIÓS TÜNETEK GYAKORISÁGÁNAK SZIGNIFIKÁNS PREDIKTORA

A kiégés, a depresszió és a szomatizációs tendencia közötti kapcsolat vizsgálatára lineáris regresszióelemzést alkalmaztunk. Azt találtuk, hogy a kiégés és a depresszió szignifikáns prediktora a szubjektív testi tüneteknek, vagyis a kiégés és a depresszió a szomatizációs tendencia megbízható rizikófaktora (rende: $\beta=0,41$, $p=0,000$, illetve $\beta=0,16$, $p=0,000$). A kiégés és a depresszió a szomatizáció összvarianciájának meglehetősen nagy arányát magyarázza (26,3%). Tehát harmadik hipotézisünkkel összhangban a kiégés és a depresszió a szomatizációs tünetek szignifikáns előjelzője.

AZ EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK KÖRÉBEN MAGAS A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI, MOZGÁSSZERVI ÉS ALLEGIÁS BETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSA

Az egészségügyi szakdolgozók egészségi állapotát egy 39 tételes betegséglistával mértük fel, melyet kifejezetten a magyar lakosság körében leggyakrabban előforduló betegségtípusokból állított össze a Hungarostudy munkacsoport.

A **3. táblázatban** azokat a betegségeket tüntetjük fel, melyek a leggyakrabban fordulnak elő az egészségügyi szakdolgozók körében. Látható, hogy a legtöbben izom- és csontrendszeri (21,8%), reumatikus (17,9%), valamint magasvérnyomás-beteg-

séggel (21,5%) fordultak életük során orvoshoz. Emellett érdemes kiemelni, hogy a vizsgálatot megelőző évben az izom- és csontrendszeri panaszok (3,3%) mellett viszonylag nagy számban kezelték egészségügyi szakdolgozókat vesebetegséggel (2,0%) és daganatos betegséggel (1,1%) is az egészségügyi ellátórendszerben.

A KIÉGÉS ÉS A DEPRESSZIÓ SZÁMOS SZOMATIKUS BETEGSÉG KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE LEHET

A kiégés, valamint a depresszió és az egészségi állapot közötti kapcsolat feltárására logisztikus regresszióelemzést használtunk, ahol független változóként a kiégés, illetve a depresszió szerepelt, függő változóként pedig az adott betegség megléte vagy hiánya. A jobb áttekinthetőség érdekében csak a kiégésskála összpontszámával dolgoztunk. A **4. táblázatban** azokat a betegségeket emeltük ki, ahol a két független változó közül legalább egynek predikciós ereje van. Eredményeink alapján mindkét változó predikciós ereje kicsi, mivel az esélyhányados maximum 1,07-os értéket vesz fel. Ahogy azt negyedik hipotézisünkben feltételeztük, jól látható, hogy a legtöbb szomatikus betegség esetében a depresszióknak van predikciós ereje, míg a kiégés mindössze a magas vérnyomás előjelzésében játszik szignifikáns szerepet. A depresszió leginkább a szív- és érrendszeri betegségek (például az agyér-, valamint a magasvérnyomás-betegség) szignifikáns prediktora. Nem találtunk viszont összefüggést a depresszió, valamint a kiégés és a diabetes, illetve a kiégés és az egyéb cardiovascularis problémák megjelenési valószínűsége között.

Megbeszélés

Vizsgálatunk célja a kiégéshez, valamint a depresszióhoz társuló szomatizációs tünetek és egészségügyi következmények feltárása volt magyar egészség-





3. táblázat. A különféle megbetegedések előfordulása egészségügyi szakdolgozók körében

	Nem fordult elő n (%)	Előfordult n (%)	Az elmúlt egy évben fordult elő n (%)	Az elmúlt egy évben fordult elő és kezelték n (%)
Cukorbetegség	1535 (95,3%)	75 (4,7%)	56 (3,2%)	8 (0,5%)
Májbetegség	1552 (97,0%)	48 (3,0%)	16 (0,9%)	10 (0,6%)
Asthma	1492 (93,2%)	109 (6,8%)	68 (3,9%)	6 (0,3%)
Egyéb respiratoricus betegség	1359 (87,6%)	192 (12,4%)	131 (7,6%)	21 (1,2%)
Allergia	1220 (77,7%)	350 (22,3%)	220 (12,7%)	10 (0,6%)
Gyomorfekély, nyombélfekély	1428 (89,2%)	172 (10,8%)	81 (4,7%)	13 (0,8%)
Más gyomor-, bélrendszeri betegség	1374 (86,3%)	218 (13,7%)	127 (7,3%)	31 (1,8%)
Daganatos betegség	1496 (93,8%)	98 (6,2%)	33 (1,9%)	19 (1,1%)
Agyérbetegség	1573 (98,0%)	32 (2,0%)	13 (0,8%)	13 (0,8%)
Vesebetegség	1427 (89,4%)	169 (10,6%)	61 (3,5%)	34 (2,0%)
Pszichiátriai betegség	1433 (89,6%)	166 (10,4%)	82 (4,7%)	7 (0,4%)
Reuma	1281 (80,5%)	310 (19,5%)	225 (13,0%)	20 (1,2%)
Egyéb izom, és csontrendszeri betegség	1198 (76,0%)	378 (24,0%)	223 (12,9%)	57 (3,3%)
Magas vérnyomás	1218 (76,6%)	372 (23,4%)	285 (16,5%)	10 (0,6%)
Szívbetegség	1488 (92,9%)	114 (7,1%)	69 (4,0%)	18 (1,0%)
Ótthoni baleset	1299 (81,9%)	287 (18,1%)	130 (7,5%)	17 (1,0%)
Munkahelyi baleset	1496 (92,9%)	115 (7,1%)	52 (3,0%)	6 (0,3%)
Közlekedési baleset	1496 (93,3%)	108 (6,7%)	32 (1,8%)	20 (1,2%)

4. táblázat. A kiégés, a depresszió és a szomatikus megbetegedések kapcsolata

	Átlag	Kiégés Esélyhányados (konfidencia- intervallum)	Átlag	Depresszió Esélyhányados (konfidencia- intervallum)	Cox-Snell R ²	Predikciós ráta
Gyomorfekély, nyombélfekély	nem volt 36,84 volt 41,3	1,00 (0,99–1,01)	8,49 9,78	1,03 (1,01–1,05)	0,009	89,20%
Más gyomor- bél rendszeri betegség	nem volt 36,66 volt 41,63	1,01 (1,00–1,02)	8,54 10,75	1,02 (1,00–1,04)	0,009	86,40%
Vesebetegség	nem volt 36,93 volt 41,7	1,01 (0,99–1,02)	8,54 11,09	1,03 (1,00–1,04)	0,009	89,40%
Reuma	nem volt 37,14 volt 37,92	0,99 (0,98–1,01)	8,49 9,85	1,03 (1,01–1,05)	0,006	80,60%
Magas vérnyomás	nem volt 37,39 volt 37,87	0,99 (0,98–1,00)	8,54 10,11	1,03 (1,00–1,05)	0,011	77,40%
Daganatos betegség	nem volt 37,85 volt 34,17	0,98 (0,96–0,99)	8,83 10,27	1,05 (1,01–1,07)	0,005	94,00%
Szívbetegség	nem volt 37,33 volt 40,75	0,99 (0,98–1,01)	8,63 12,01	1,05 (1,02–1,08)	0,012	93,10%
Agyérbetegség	nem volt 37,48 volt 40,27	0,99 (0,96–1,01)	8,78 12,39	1,07 (1,01–1,11)	0,005	98,20%

Megjegyzés: Dőlt betűvel a Wald-statisztika alapján szignifikáns esélyhányadosokat emeltük ki.





ségügyi szakdolgozók körében. Eredményeink a szakirodalmi adatokkal összhangban jelzik, hogy mind a depresszió, mind a kiégés rizikótényezője lehet a szomatizációs tüneteknek és a szívbetegségeknek. Emellett a depresszió előre jelzi az agyér-, valamint a magasvérnyomás-betegségeket is¹⁷⁻²⁰. Ezeket az eredményeket hazai reprezentatív longitudinális vizsgálat (Hungarostudy) is megerősíti, hiszen azok a személyek, akik 2002-ben enyhe mértékű depressziós tünetekkel jellemezték magukat, azoknál 2006-ban csaknem háromszoros eséllyel diagnosztizáltak agyérbetegséget³¹. Így azok a munkavállalók, akik magasabb szintű kiégéstől vagy depressziótól szenvednek, nagyobb eséllyel számolnak majd be a szomatizációs panaszokról, illetve bizonyos szomatikus betegségekről. A szakirodalmi adatokkal ellentétben, nem találtunk viszont összefüggést a depresszió, valamint a kiégés és a diabetes között. Vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye, hogy a depresszió megnöveli a cerebrovasculáris betegségek megjelenésének valószínűségét. Ezen kapcsolat prediktív ereje a legmagasabb volt. Eredményeink megerősítik *Evans* és munkatársai¹⁹ vizsgálati adatait. A depresszió és a cerebrovasculáris betegségek közötti erős prediktív kapcsolatnak igen nagy a jelentősége, hiszen a depressziótól szenvedő egészségügyi dolgozók száma meglehetősen magas, így veszélyeztetettségükkel fontos tisztában lenni. Emellett vizsgáltuk a kiégés és a depresszió prevalenciáját is egészségügyi szakdolgozók körében, melynek eredményeként megerősítettük az orvosok körében már megfigyelt személyesteljesítmény-csökkenés (a kiégés egyik dimenziója) kimagaslóan nagyarányú előfordulási gyakoriságát¹⁵. Ezt az eredményt *Kovács* és munkatársai vizsgálatai is megerősítik³. A depresszió prevalenciáját tekintve adataink megerősítik azon hazai kutatások eredményeit, miszerint az egészségügyben dolgozók 24–45%-a éri el az önbeszámolás teszttel mérhető depresszió szintjét⁴. Vizsgálatunkban a kitöltők 35%-a számolt be depresszióról és 12,7%-nál találtunk klinikai szintű depresszióra utaló értéket.

Kopp és *Skrabski*³² szerint, „valamennyi megbetegedés által okozott gazdasági veszteség 30%-a származik a lelki egészség zavaraiából, ez az arány ötször nagyobb, mint a szív-ér rendszeri megbetegedések által okozott kiesés, és hét és félszer több, mint a daganatos betegségek következményei. Ezek az arányok mutatják, hogy a lelki egészség megőrzése rendkívül komoly anyagi, gazdasági megtakarítást jelentene a társadalom számára.” *Rihmer*²¹ tanulmánya is ezt támasztja alá: „A depresszió korai felismerésének és hatékony kezelésének komoly népegészségügyi vonatkozásai vannak.

Svédországi vizsgálatok bizonyították, hogy a Gotland-sziget lakosságát ellátó 20 családorvos rövid, tematikus továbbképzése a depresszió diagnosztikáját és terápiáját illetően jelentősen (egyharmadára) csökkentette az öngyilkossági halálozást, de lényegesen csökkent a depresszió miatti kórházi beutalások és a betegállományban töltött napok száma is. Amerikai és angol vizsgálatok szerint a kezelésben részesülő depressziós betegekre fordított kiadások (kórházi ellátás, munkabér, gyógyszer, vizsgálatok stb.) a nem kezelt depressziós betegek okozta társadalmi károknak (öngyilkosság, munkából való kiesés, alkoholizmus stb.) csak mintegy 10-20%-át teszik ki.”

Tanulmányunk átfogó képet nyújt a kiégés és depresszió esetleges következményeinek hasonlóságairól és különbségeiről. Külföldi adatokkal ellentétben, nem találtunk prediktív kapcsolatot a depresszió, valamint a kiégés és a diabetes, illetve a kiégés és a cardiovascularis betegségek megjelenési valószínűsége között. Kutatásunk eredményeiből az is jól látható, hogy mind a kiégésnek, mind a depresszióknak szorosabb a kapcsolata a szubjektív szomatikus tünetek megélésével, mint a szomatikus betegségekkel. Tehát a kiégés és a depresszió a szomatizáció – vagyis szomatikus tünetek fellépése a háttérükben álló fizikai betegségek nélkül – kialakítása mellett fizikai megbetegedések kiváltását is okozhatja. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy az általunk kapott prediktív összefüggések mértéke kicsi. Valószínűsíthető az is, hogy például ezért nem találtunk kapcsolatot a cukorbetegséggel sem. Ezért széles körű következtetéseket ezen eredmények alapján nem vonhatunk le, azonban megfontolásra eredményeink mindenképp érdemesek.

Vizsgálatunk egyik korlátja a keresztmetszeti elrendezés. Ennek következtében a kapott ok-okozati kapcsolatok inkább támpontokként szolgálnak, a tényleges ok-okozati összefüggések kimutatásához longitudinális vizsgálatra lenne szükség. Így feltételezhető az is, hogy a szomatizációs panaszok vagy a fizikai betegségek következményeként jelenik meg a depresszió és kiégés. További korlátot jelent, hogy vizsgálatunk országosan nem reprezentatív az egészségügyi szakdolgozókra nézve, mivel az adatfelvétel központja Budapest volt, ezért a vizsgálatban részt vevők többsége a fővárosban, illetve a fővároshoz közeli településeken él.

A limitációk mellett tanulmányunknak több előnye is van. Magyar viszonylatban elsőként számoltunk be a kiégés és a depressziós tünetek egészségügyi következményeiről egészségügyi szakdolgozók körében. A vizsgálat előnyeként tartható számon a minta nagy elemszáma is. Magyarországon





példátlan 1713 egészségügyi szakdolgozó bevonása egy vizsgálatba.

Összességében elmondhatjuk, hogy eredményeink további kutatások szükségességét vetik fel a pszichés zavarok és egészségügyi következményeik témakörében, azonban aláhúzzák annak jelentőségét, hogy a kiégés és a depresszió felismerése és adekvát kezelése kiemelkedő egészségügyi jelentőséggel bír.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozunk a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara Budapesti Szervezete elnökségének a kutatás lefolytatásában nyújtott technikai segítségért, valamint annak az 1713 egészségügyi szakdolgozónak, akik példátlan összefogásukkal és a vizsgálati részvételükkel hozzájárultak célunkhoz, hogy „egészségesebb egészségügyet” hozzunk létre.

IRODALOM

1. *Le Blanc PM, Hox JJ, Schaufeli WB, Taris TW, Peeters MC.* Take care! The evaluation of a team-based burnout intervention program for oncology care providers. *J Appl Psychol* 2007;92:213-27. <http://dx.doi.org/10.1037/0021-9010.92.1.213>.
2. *Leiter MP, Maslach C.* Nurse turnover: the mediating role of burnout. *J Nurs Manag* 2009;17:331-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2834.2009.01004.x>.
3. *Kovács M, Kovács E, Hegedűs K.* Emotion work and burnout: cross-sectional study of nurses and physicians in Hungary. *Croat Med J* 2010;51:432-42. <http://dx.doi.org/10.3325/cmj.2010.51.432>.
4. http://www.weborvos.hu/egeszsegpolitika/apolo_is_apolasra_szorul/159916/2010-08-04. Letöltve: 2012.07.30.
5. *Pálfi I, Németh K, Kerekes Z, Kállai J, Betlehem J.* The role of burnout among Hungarian nurses. *Int J Nurs Pract* 2008;14:19-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-172X.2007.00662.x>.
6. *Purebl Gy, Balogh P.* A depressziós tünetegyüttes jelentősége az esélyteremtés szempontjából. In: *Kopp M* (ed.). *Magyar lelkiállapot 2008: Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban.* Budapest: Semmelweis Kiadó; 2008. p. 584-92.
7. *Tölgyes T.* A felnőttkori depresszió. *Hippocrates* 2003; 5:379-82.
8. *Leiter MP, Durup J.* The discriminant validity of burnout and depression - a confirmatory factor-analytic study. *Anxiety Stress Coping* 1994;7:357-73. <http://dx.doi.org/10.1080/10615809408249357>.
9. *Shirom A, Ezrachi Y.* On the discriminant validity of burnout, depression and anxiety: A re-examination of the burnout measure. *Anxiety Stress Coping* 2003;16:83-97. <http://dx.doi.org/10.1080/1061580021000057059>.
10. *Piczil M, Pikó B.* Az ápolói hivatás pszichoszociális kihívásai. *Kiégetség, kockázati magatartás, társas támogatás. Egészségügyi Menedzsment* 2003;5(5):29-33.
11. *Irinyi T, Németh A.* Changes in mental health among nurses. 2012.
12. *Wallace JE, Lemaire JB, Ghali WA.* Physician wellness: a missing quality indicator. *The Lancet* 2009;374:1714-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61424-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61424-0).
13. *Fridner A, Belki K, Marini M, Gustafsson Sendén M, Schenck-Gustafsson K.* Why don't academic physicians seek needed professional help for psychological distress? *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13626. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13626>.
14. *Schaufeli WB, Enzmann D.* *The burnout companion to study and practice: A critical analysis.* London: Taylor & Francis; 1998.
15. *Ádám S.* Work-family conflict among female and male physicians in Hungary: Prevalence, stressor predictors and potential consequences on physicians' well-being. PhD thesis, 2008.
16. *Mészáros V, Ádám Sz, Szabó M, Szigeti R, Urbán R.* The Bifactor Model of the Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey (MBI-HSS) — An alternative measurement model of burnout. *Stress and Health* 2013;30:82-8. <http://dx.doi.org/10.1002/smi.2481>.
17. *Honkonen T, Ahola K, Pertovaara M, Isometa E, Kailmo R, Nykyri E, et al.* The association between burnout and physical illness in the general population—results from the Finnish Health 2000 Study. *J Psychosom Res* 2006;61:59-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.002>.
18. *Shirom A, Melamed S, Toker S, Berliner S, Shapira I.* Burnout, mental and physical health: A review of the evidence and proposed explanatory model. *Int Rev Industrial and Org Psychol* 2005;20:269-309.
19. *Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KRR, et al.* Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biol Psychiat* 2005;58:175-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.001>.
20. *Melamed S, Shirom A, Toker S, Berliner S, Shapira I.* Burnout and risk of cardiovascular disease: Evidence, possible causal paths, and promising research directions. *Psychol Bull* 2006;132:327-53. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.132.3.327>.
21. *Rihmer Z.* Relationship between recognized depression and suicide in Hungary. *Int J Method Psych* 1996;6:S15-S20. [http://dx.doi.org/10.1016/0924-9338\(96\)88505-1](http://dx.doi.org/10.1016/0924-9338(96)88505-1).
22. *Melamed S, Kushnir T, Shirom A.* Burnout and risk factors for cardiovascular disease. *Behav Med* 1992;18:53-60. <http://dx.doi.org/10.1080/08964289.1992.9935172>.
23. *Ahola K, Honkonen T, Isometsa E, Kailmo R, Nykyri E, Aromaa A, et al.* The relationship between job-related burnout and depressive disorders—results from the Finnish Health 2000 Study. *J Affect Disorders* 2005;88:55-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.06.004>.
24. *McKnight JD, Glass DC.* Perceptions of control, burnout, and depressive symptomatology: a replication and extension. *J Consult Clin Psych* 1995;63:490-4. <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.63.3.490>.





25. *Piko BF*. Burnout, role conflict, job satisfaction and psychosocial health among Hungarian health care staff: A questionnaire survey. *Int J Nursing Studies* 2006;43:311-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2005.05.003>.
26. *Maslach C, Jackson SE, Leiter MP*. Maslach burnout inventory: Manual (3rd edition). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
27. *Beck AT, Ward, CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J*. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr* 1961;4:561-71. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>.
28. *Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J*. A Beck Depresszió Kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. *Psychiatria Hung* 2001;16:384-402.
29. *Kopp M, Szedmák S, Lőke J, Skrabski Á*. A depressziós tünetegyüttes gyakorisága és egészségügyi jelentősége a magyar lakosság körében. *LAM* 1997;7:136-44.
30. *Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW*. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64:258-66. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>.
31. *Balog P, Purebl Gy*. Pszichoszociális tényezők a szív- és érrendszeri betegek esélyteremtésében (Hungarostudy Egészség Panel 2006). In: *Kopp M* (ed.). Magyar lelkiállapot 2008: Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2008;544-50.
32. *Kopp M, Skrabski A*. Pszichoszociális tényezők és egészségi állapot. A Népesedéspolitikai ad-hoc Munkabizottság számára készített tanulmány. Budapest; 2000. p. 252-78.





TURKISH VERSION QUALITY OF LIFE IN ESSENTIAL TREMOR QUESTIONNAIRE (QUEST): VALIDITY AND RELIABILITY STUDY

Sibel GÜLER¹, F. Nesrin TURAN²

¹Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

²Department of Biostatistics, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0310> | www.elitmed.hu



Background – Our aim was to translate the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) advanced by Troster (2005) and to analyse the validity and reliability of this questionnaire.

Methods – Two hundred twelve consecutive patients with essential tremor (ET) and forty-three control subjects were included in the study. Permission for the translation and validation of the QUEST scale was obtained. The translation was performed according to the guidelines provided by the publisher. After the translation, the final version of the scale was administered to both groups to determine its reliability and validity.

Results – The QUEST Physical, Psychosocial, communication, Hobbies/leisure and Work/finance scores were 0.967, 0.968, 0.933, 0.964 and 0.925, respectively. There were good correlations between each of the QUEST scores that were indicative of good internal consistency. Additionally, we observed that all of the QUEST scores were most strongly related to the right and left arms ($p=0.0001$). However, we observed that all of the QUEST scores were weakly related to the voice, head and right leg ($p=0.0001$).

Discussion – These findings support the notion that the Turkish version of the Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) questionnaire is a valid and reliable tool for the assessment of the quality of life of patients with ET.

Keywords: essential tremor, QUEST, quality of life

A QUALITY OF LIFE IN ESSENTIAL TREMOR QUESTIONNAIRE (QUEST) TÖRÖK VERZIÓJA: A VALIDITÁS ÉS A MEGBÍZHATÓSÁG VIZSGÁLATA

Güler S, MD; Turan FN

Idegyogy Sz 2015;68(9–10):310–317.

Háttér – A szerzők célja a Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) Troster által 2005-ben továbbfejlesztett változatának a lefordítása, a kérdőív validitásának és megbízhatóságának elemzése volt.

Módszerek – Esszenciális tremorban (ET) szenvedő 220 és 43 kontrollszemélyt vontunk be a vizsgálatba. Engedélyt kértünk a QUEST skála fordítására és validálására. A fordítást a kiadó irányelvei szerint végeztük. A fordítás után a skála végső verzióját felvettük mindkét csoportban a megbízhatóság és a validitás értékelésére.

Eredmények – A QUEST fizikai, pszichoszociális, kommunikációs, hobbi/szabadidős és munka/pénzügyi pontszámai 0,967, 0,968, 0,933, 0,964 és 0,925 voltak. Jó korrelációt találtunk az egyes QUEST-pontszámok között, ami jó belső konzisztenciát mutat. Emellett megfigyeltük, hogy minden QUEST-pontszám a jobb és a bal karral állt a legszorosabb összefüggésben ($p=0,0001$). Emellett megfigyeltük, hogy mindegyik QUEST-pontszám gyenge összefüggésben állt a hanggal, a fejjel és a jobb lábbal ($p=0,0001$).

Megbeszélés – Az eredmények alátámasztják a megfigyelést, hogy a Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) kérdőív török verziója valid és megbízható eszköz az ET-ben szenvedő betegek életminőségének a felméréséhez.

Kulcsszavak: esszenciális tremor, QUEST, életminőség

Correspondent: Sibel GÜLER, MD, Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine; Edirne, Turkey.
Phone: +90 (284) 236 49 81, fax : +90 (284) 223 42 03. E-mail: drsibelguler@yahoo.com.

Érkezett: 2014. december 7. Elfogadva: 2015. február 2.



Essential tremor (ET) is a movement disorder that is commonly observed in adults. ET is characterised by postural and kinetic components¹. Although this condition is often assumed to be benign, it causes significant disabilities in people's social lives and careers. ET reportedly occurs in 0.9% of the general population and affects approximately 5% of adults aged 65 years or older². The application of a specific quality of life scale is important for clinical follow-ups. The Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) is a questionnaire that was developed by Troster et al. in 2005 and includes 30 questions that assess the quality of life in terms of the tremor severity, social and personal disabilities, an overall sense of health and clinical correlations³. An independent validation study of the QUEST performed by *Martinez-Martin* et al. was conducted, and during the evaluation of the quality of life of the patients, it was shown that the majority of the psychometric parameters of the QUEST exhibited satisfactory effects on the patients with ET⁴. It has also been demonstrated that the use of the QUEST would provide clinicians with important data for predicting responses to treatment. Evaluation of the psychosocial aspects of the disease is also extremely important. Tremor intensity is associated with anxiety and reduced quality of life caused by depression⁵. Therefore, specific scales for ET that assess the psychosocial aspects of the disease are also needed.

In the present study, we sought to make the QUEST, which is the most accepted quality of life scale for ET, applicable to Turkish society while protecting the test's validity and reliability.

Methods

STUDY POPULATIONS

During our prevalence study entitled, "The Prevalence of Essential Tremor in Edirne and its Districts", patients diagnosed with ET were invited to our outpatient clinic in the Trakya University Faculty of Medicine. The study was approved by the Trakya University Faculty of Medicine Ethics Committee on 19.03.2014 with the approval number 2014/42. To assess the quality of life and apply the QUEST to a Turkish population to determine its reliability and validity, 212 consecutive subjects with ET (85 (40.1%) men and 127 (59.9%) women) were included. Two hundred twelve cases were included in the study because the number of cases needed to be 5 to 10 times greater than the number of items in the scale. Eighteen (41.9%) men and 25

(58.1%) women who were admitted to our outpatient clinic were randomly selected and included in the study as the control group. The mean age of the male patients was 57.8 ± 16.4 years, and the mean age of the female patients was 49.44 ± 16.0 . In the control group, the mean age of the men was 53.7 ± 16.3 , and the mean age of the women was 45.20 ± 17.6 . The inclusion criteria for the volunteers were the following: older than 18 years, capable of communication, motivated to participate, cooperative in answering the questions, and a definitive diagnosis of ET. Volunteers with psychiatric diseases, rheumatoid arthritis affecting the arm joints, Parkinson's disease, peripheral neuropathy, psychogenic radiculopathy and enhanced physiological tremor were excluded. Finally, the results obtained from the questionnaire were collected in a database and analysed for validity and reliability.

TRANSLATION OF THE QUEST

A semi-structured interview form and the QUEST were used for data collection. The semi-structured interview form included the patient's sociodemographic characteristics, disease status and examination findings. Ultimately, the reliability and validity analyses were performed following the creation of a database from the results obtained from the scale. The Quality of Life in Essential Tremor (QUEST) questionnaire is copyrighted by the MAPI Research Trust (France). After obtaining written permission, the translation was performed as per the instructions provided by the publisher.

LARGE FIELD TESTING OF THE QUEST

This study included 212 cases and 43 controls. In the RLS group and the control group, 40.1% and 41.9% of the subjects were males, respectively, and 58.1% and 59.9% of the subjects in these respective groups were females.

STATISTICAL METHODS

The analyses were performed with SPSS version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and Medcalc version 13.0.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Descriptive statistics were calculated for the categorical and numeric variables. A Mann-Whitney U test was used to compare the ages. Fisher's exact chi-square tests were used for the categorical variables. Pearson's correlation coefficients were used to determine the correlations between the parametric items, and Spearman's correlation coefficients were calculated for the nonpara-

Table 1. Assessment results of specialists

Expressions	Convenient	Quite convenient	Total number of specialists
Question 1	10	0	10
Question 2	10	0	10
Question 3	10	0	10
Question 4	10	0	10
Question 5	10	0	10
Question 6	10	0	10
Question 7	9	1	10
Question 8	10	0	10
Question 9	10	0	10
Question 10	10	0	10
Question 11	10	0	10
Question 12	10	0	10
Question 13	10	0	10
Question 14	10	0	10
Question 15	10	0	10
Question 16	10	0	10
Question 17	10	0	10
Question 18	10	0	10
Question 19	10	0	10
Question 20	10	0	10
Question 21	9	1	10
Question 22	10	0	10
Question 23	10	0	10
Question 24	10	0	10
Question 25	10	0	10
Question 26	10	0	10
Question 27	10	0	10
Question 28	10	0	10
Question 29	10	0	10
Question 30	10	0	10

metric items of the questionnaire. The content validity ratio (CVR), which indicates how essential each of the items is and was developed by C.H. Lawshe, was used. The internal consistency reliability of the QUEST was assessed by calculating the Cronbach's alpha coefficient. The total scores and 95% confidence intervals were calculated. Mann-Whitney U test was used to assess whether ET was affected by age or the duration of disease. The significance limit was set at $p < 0.05$ for all of the statistics, and all hypothesis evaluations were two-sided.

Results

DESCRIPTIVE STATISTICS OF THE STUDY POPULATION

The study included 212 cases and 43 controls. In the RLS and control groups, 40.1% and 41.9% of the subjects were males, respectively, and 58.1% and 59.9% of the subjects in these respective groups were females. No statistically significant difference

in gender was observed between the groups ($p=0.964$). The mean ages of the RLS (\pm SD) and control groups were 52.81 ± 16.67 and 48.79 ± 17.46 years, respectively. These groups were similar in age ($p=0.173$).

LANGUAGE VALIDITY

For the study of its language validity, the questionnaire was translated by three professional educators first into Turkish and then back into English to provide the best results. Next, the questionnaire was examined by experienced neurology specialists and finalised. A pilot study with a group of 50 participants was used to investigate the language structure and clearness of the scale. The questionnaire was clearly understood by the participants in the pilot study. The information obtained from this study was evaluated by the people who initially translated the questionnaire and the neurologists who examined the final version before administration. The translation ended when equivalence between the Turkish and original English scales was achieved.

**Table 2.** Calculation table of content validity ratio*

Expressions	n	n/2	$IGO = \left(\frac{n_e - (n/2)}{\binom{n}{2}} \right)$	IGO	Decision
Question 1	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 2	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 3	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 4	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 5	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 6	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 7	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 8	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 9	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 10	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 11	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 12	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 13	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 14	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 15	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 16	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 17	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 18	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 19	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 20	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 21	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 22	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 23	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 24	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 25	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 26	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 27	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 28	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 29	10	5	5/5	+1,00	Accepted
Question 30	10	5	5/5	+1,00	Accepted

*The evaluation of 'somewhat convenient, the subject needs to be formed' was not used by specialists, and therefore this option has been removed from the scale.

Table 3. Lawshe minimal content validity rates

The number of arbitrators	Minimal value	The number of arbitrators	Minimal value
5	0.99	13	0.54
6	0.99	14	0.51
7	0.99	15	0.49
8	0.78	20	0.37
9	0.75	25	0.37
10	0.62	30	0.33
11	0.59	35	0.31
12	0.56	40	0.29

After the translation process was completed, the integrity of the Turkish version was verified by asking a total of 10 specialists and residents to evaluate the scale for content validity. To evaluate the specialists' opinions, the content validity index was used, and the specialists were asked to score each scale question on a scale from 1-4 (1: inconvenient,

2: somewhat convenient, the subject needs to be informed, 3: quite convenient, but small changes might be necessary, and 4: very convenient). Necessary changes were made according to the recommendations of the specialists, and the scale achieved its final form. The mean score given by the specialists for the entire scale was 3.98 ± 0.16 .





Table 4. Descriptive results for the scale, percentile values for each subscale and total scores for the ET and normal populations

Descriptive results		Physical	Psychosocial	Communication	Hobbies/Leisure	Work/Finance	Summary Index
Control (n=43)	Median	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	3,00	1,00	,00	,00	1,00	3,00
	25 th percentile	,00	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
	75 th percentile	,00	,0000	,0000	,0000	,0000	,0000
ET (n=212)	Median	18,0000	17,0000	5,0000	2,0000	6,0000	55,5000
	Minimum	6,00	4,00	,00	,00	2,00	15,00
	Maximum	64,00	33,00	10,00	12,00	23,00	112,00
	25 th percentile	,00	11,0000	9,0000	3,0000	1,0000	4,0000
	75 th percentile	2,00	23,0000	23,0000	7,0000	11,0000	10,0000
Total (n=255)	Median	14,0000	13,5000	3,5000	2,0000	5,0000	36,0000
	Minimum	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	64,00	33,00	10,00	12,00	23,00	112,00
	25 th percentile	,00	9,0000	6,0000	1,0000	1,0000	3,0000

Table 5. The Cronbach's alpha values for the summary index and five scales

QUEST Scale	Cronbach's alpha
Physical	0.967
Psychosocial	0.968
Communication	0.933
Hobbies/leisure	0.964
Work/finance	0.925
Summary Index	0.982

The appropriate responses to each question are summarised in **Table 1**. Each question's content ratio was calculated (**Table 2**) and compared with the minimum content validity of Lawshe (**Table 3**).⁶

DESCRIPTIVE RESULTS

Reliability

1. The QUEST consists of 30 items that contribute to the following five scales: Physical (9), Psychosocial (9), Communication (3), Hobbies/Leisure (3), and Work/Finances (6). The validity of the questionnaire was supported by the evaluations of the internal consistencies of the scales. The Turkish version exhibited good internal consistency in terms of the summary index and the five scales (summary index: 0.982, Physical: 0.967, Psychosocial: 0.968, Communication: 0.933, Hobbies/leisure: 0.964 and Work/finance: 0.925, **Table 4, 5**).

2. The corrections between each item and the sum total of the other questions were collected for

Table 6. Corrected item-total correlation

Item	Question 1	Question 2	Question 3	Question 4	Question 5	Question 6
Corrected Item-Total Correlation	0,905	0,874	0,858	0,901	0,881	0,535
Item	Question 7	Question 8	Question 9	Question 10	Question 11	Question 12
Corrected Item-Total Correlation	0,546	0,899	0,837	0,918	0,859	0,858
Item	Question 13	Question 14	Question 15	Question 16	Question 17	Question 18
Corrected Item-Total Correlation	0,424	0,907	0,900	0,917	0,915	0,860
Item	Question 19	Question 20	Question 21	Question 22	Question 23	Question 24
Corrected Item-Total Correlation	0,921	0,930	0,918	0,890	0,917	0,911
Item	Question 25	Question 26	Question 27	Question 28	Question 29	Question 30
Corrected Item-Total Correlation	0,913	0,895	0,934	0,921	0,455	0,949





Table 7. Correlation between QUEST scales and patient-rated tremor severity in various body parts of the Turkish version of QUEST

Body parts	Physical	Psychosocial	Communication	Hobbies/leisure	Work/finance
Head	0.301*	0.293*	0.325*	0.303*	0.352*
Voice	0.377*	0.379*	0.412*	0.387*	0.407*
Right arm	0.861*	0.876*	0.859*	0.830*	0.857*
Left arm	0.771*	0.775*	0.724*	0.748*	0.751*
Right leg	0.325*	0.313*	0.324*	0.331*	0.318*
Left leg	0.213	0.203	0.225	0.169	0.205

*Spearman's rho correlation is significant at the 0.001 level (two tailed).

Table 8. Correlation between QUEST scales and QOL and health status of the Turkish version of QUEST*

QUEST Scale	Patient-rated health status		Patient-rated overall QOL	
	Rho	p	Rho	p
Physical	-0.389	0.001	-0.411	0.001
Psychosocial	-0.386	0.001	-0.407	0.001
Communication	-0.390	0.001	-0.434	0.001
Hobbies/leisure	-0.367	0.001	-0.393	0.001
Work/finance	-0.413	0.001	-0.440	0.001
Summary Index	-0.409	0.001	-0.437	0.001

*Spearman's rho correlation coefficient and it is significant at the 0.001 level (two tailed).

each question-item and used to show all of the features according to the total correlation results (**Table 6.**).

We observed that all of the QUEST scores were most strongly related to the right and left arms ($p=0.0001$). However, we observed that all of the QUEST scores were weakly related to the voice, head and right leg ($p=0.0001$; **Table 7.**).

Validity

Convergent Validity

The QUEST summary scales of five patients with ET in known groups in terms of the scales were compared to the scores of the firm, and a significant difference was observed. This process allowed for the measurement of the desired factors in a different manner ($p=0.0001$, 0.0001 , 0.0001 , 0.0001 , 0.0001 , and 0.0001).

Internal Validity

In the Turkish version of the QUEST, the scales and the summary index exhibited negative and weak correlations with patient-rated health statuses and patient-rated overall QOL (**Table 8.**).

In the Turkish version of the QUEST, the scales and summary index exhibited good correlations with each other (**Table 9.**).

Discriminative validity

The subscales and total scale are not affected by the age groups. QUEST scale

cannot discriminate between different age groups ($p>0.05$; **Table 10.**).

We study detected, QUEST scale validated can discriminate between comparison of short and long disease ($p<0.001$; **Table 11.**).

Discussion

A Cronbach's alpha value of at least 0.70 has been recommended for a measure to be considered reliable, although reliability coefficients are susceptible to the number of items within the scale⁷. Our study exhibited an excellent reliability score compared to other translated versions (Cronbach's alpha=0.982), and the QUEST Physical, Psychosocial, Communication, Hobbies/leisure and Work/finance scores were 0.967, 0.968, 0.933, 0.964 and 0.925, respectively. Alexander I. Tröster et al. conducted their study at the University of Kansas Medical Center in the USA and reported that the reliability score for the QUEST is 0.95 and that he QUEST Physical, Psychosocial, communication, Hobbies/leisure and Work/finance scores are 0.93, 0.92, 0.89, 0.91 and 0.79, respectively³. Martinez-



**Table 9.** Correlation between scales and the summary index of the Turkish version of QUEST

Items	Physical	Psychosocial	Communication	Hobbies/Leisure	Work/Finance	Summary Index
Physical	1.000					
Psychosocial	0.950*	1.000				
Communication	0.906*	0.922*	1.000			
Hobbies/leisure	0.903*	0.903*	0.890*	1.000		
Work/finance	0.915*	0.929*	0.915*	0.896*	1.000	
Summary Index	0.977*	0.981,	0.942*	0.920*	0.957*	1.000

*Spearman's rho correlation is significant at the 0.001 level (two tailed).

Table 10. Age: the < 45 year-old population vs. the > 45-y population

Age	Items	Physical	Psycho-social	Communi-cation	Hobbies/Leisure	Work/Finance	Scale Total	
≤45 age	n	76	76	76	76	76	76	
	Median	1,00	17,0000	17,0000	4,0000	2,0000	6,0000	53,0000
	Minimum	0	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	5	64,00	32,00	10,00	12,00	22,00	112,00
	25%	,00	10,2500	7,0000	2,0000	1,0000	3,0000	25,2500
	75%	2,00	23,0000	23,0000	6,0000	11,0000	9,0000	72,0000
>45 age	n	136	136	135	135	136	136	134
	Median	,00	15,5000	14,0000	4,0000	2,0000	6,0000	38,5000
	Minimum	0	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	5	33,00	33,00	10,00	12,00	23,00	109,00
	25%	,00	10,0000	9,0000	2,0000	1,0000	4,0000	27,0000
	75%	2,00	22,7500	22,0000	7,0000	11,0000	10,0000	72,2500
p*	,084	,681	,772	,699	,937	,449	,999	

*: Mann-Whitney U test p>0.05

Table 11. Disease duration: <5 years vs. > 5 years

Disease duration	Items	Physical	Psycho-social	Communi-cation	Hobbies/Leisure	Work/Finance	Scale Total	
≤5 years	n	103	103	103	103	103	103	
	Median	,00	11,0000	9,0000	3,0000	1,0000	4,0000	28,0000
	Minimum	0	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Maximum	5	25,00	24,00	7,00	12,00	18,00	77,00
	25%	,00	8,0000	6,0000	1,0000	1,0000	2,0000	21,0000
	75%	,00	14,0000	14,0000	3,0000	2,0000	5,0000	36,0000
>5 years	n	109	109	108	108	109	109	107
	Median	2,00	22,0000	22,0000	6,0000	11,0000	9,0000	72,0000
	Minimum	0	7,00	5,00	,00	,00	2,00	17,00
	Maximum	5	64,00	33,00	10,00	12,00	23,00	112,00
	25%	,00	18,5000	18,2500	5,0000	2,0000	6,0000	57,0000
	75%	2,00	26,0000	26,0000	8,0000	11,0000	16,5000	86,0000
p*	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	

*: Mann-Whitney U test p<0.001

Martin P. et al. reported that the reliability scores for the f QUEST Physical, Psychosocial, communication, Hobbies/leisure and Work/finance scores were 0.86, 0.83, 0.80, 0.84 and 0.73, respectively⁴.

Although the SF-36⁸ is a commonly used and valid scale for evaluations of the quality of life, the QUEST is a new and more specific scale that shows changes in the quality of life of patients with ET.



This questionnaire was developed by Troster et al. in 2005³ and includes 30 questions that assess the severities of tremor, social and personal disabilities, an overview of the sense of health and clinical correlations. An independent validation study of the QUEST was conducted by Martinez-Martin et al.⁴, and during the evaluation of the quality of life of the patients, it was shown that the majority of the psychometric parameters of the QUEST exhibited satisfactory effects on the patients with ET. The use of the QUEST in clinical studies would provide important data to clinicians for the predicting responses to the treatment. Studies have suggested metabolic and structural changes in the ET cerebellum^{9, 10}. At the literature indicated, a number of physiological studies demonstrating that tremor in ET may result from Nerrors during the cerebellar processing of motor commands. At the literature showed that intention tremor in essential tremor was sturdy associated with disease duration. This suggests that dysregulation of the cerebellar system in ET might worsen with increasing disease duration¹¹⁻¹³. Additionally, our study indicated no significant relationships of age with Turkish QUEST evaluation results. But our study significant relationships disease duration with Turkish QUEST subscales and summary index.

This study has some methodological limitations. First, this questionnaire can be difficult to use in

non-Turkish speaking populations. We suggest that this instrument be translated into other Turkish languages. Second, this questionnaire cannot be used in children because their level of understanding of the items might vary. Third, this study had a cross-sectional design. Therefore, a longitudinal design could be used to assess the QUEST questionnaire. Another limitation is that this study was conducted only in a neurology department; thus, our results might not be representative of other departments in Turkey. Finally, both the patient and control participants in this were recruited based on voluntary acceptance, which might also be a limitation of this study.

In conclusion, if the scale is tested for reliability and validity and subsequently applied, it provides valid data. Thus, it is very important to evaluate ET with a specific scale because ET can cause significant disabilities in the social lives of patients. Additionally, because the QUEST scale has been reported to provide valuable data for the assessment of responses to ET treatment, a valid and reliable Turkish version will have an important place in improving patients' clinical follow-ups.

FINANCIAL DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

None of the authors have any financial disclosure to make or have any conflict of interest.

REFERENCES

1. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13:2-23. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870131303>.
2. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010;15:25:534-41. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22838>.
3. Tröster AI, Pahwa R, Fields JA, Tanner CM, Lyons KE. Quality of life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST): development and initial validation *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:367-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.05.009>.
4. Martínez-Martín P, Jiménez-Jiménez FJ, Carroza García E, Alonso-Navarro H, Rubio L, Calleja P, et al. Most of the Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) psychometric properties resulted in satisfactory values. *J Clin Epidemiol* 2010;63:767-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.09.001>.
5. Chandran V, Pal PK. Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:62-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.06.011>.
6. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Personel Psychology* 1975;28:563-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-6570.1975.tb01393.x>.
7. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fulleton S, Aaronson N. Patient reported outcomes and regulatory issues: the Example of Health-related Quality of Life - A European Guidance Document for the Improved Integration of HRQL Assessment in the Drug Regulatory Process. *Drug Information Journal* 2002;36:209-38. <http://dx.doi.org/10.1177/009286150203600127>.
8. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83. <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>.
9. Louis ED, Shungu DC, Chan S, Mao X, Jurewicz EC, Watner D. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002;333:17-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00966-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00966-7).
10. Louis ED, Vonsattel JP. The emerging neuropathology of essential tremor. *Mov Disord* 2007;23:174-82. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21731>.
11. Kronenburger M, Gerwig M, Brol B, Block F, Timmann D. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007;130:1538-51. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm081>.
12. Farkas Z, Szirmai I, Kamondi A. Impaired rhythm generation in essential tremor. *Mov Disord* 2006;21:1196-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20934>.
13. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Mov Disord* 2009;24:626-7. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22370>.



ANXIETY MANAGEMENT AND FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING – SHOULD IT BE A PRIORITY?

Csaba VANDULEK¹, Tamás DONKÓ², Anikó ILLÉS³, Miklós EMRI⁴, Gábor OPPOSIT⁴,
Imre REPA^{1, 2}, Árpád KOVÁCS¹

¹Kaposvár University, Health Center, Kaposvár

²Kaposvár University, Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, Kaposvár

³Moholy-Nagy University of Art and Design, Department of Pedagogy and Psychology, Budapest

⁴Institute of Nuclear Medicine, University of Debrecen, Debrecen



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0318> | www.elitmed.hu

Kapcsolódó



cikk online

Background and purpose – Studies have shown that a high proportion of patients undergoing MRI examinations experience anxiety and distress which may compromise image quality and successful data acquisition. Research on fMRI related anxiety is limited as to date, therefore, the purpose of this study was to assess the changes in anxiety as well as to examine its interactions with the implementation of a dedicated patient preparation phase prior to the examination.

Methods – An fMRI examination consisting of six paradigms was performed on nine female and nine male healthy volunteers. Prior to the examination, the volunteers were subject to an extensive patient preparation phase including the professional support of a psychologist. The volunteers were subject to the State Trait Anxiety Inventory (STAI) pre and post fMRI. Blood pressure and heart rate were also measured pre and post fMRI examination.

Results – A high level of trait and state anxiety was observed (STAI-T: 41.67 ± 8.96 ; STAI-S: 34.78 ± 9.79) prior to the examination. The level of state anxiety decreased significantly following the examination (STAI-S: 28.83 ± 4.99 , $p < 0.01$). Correlation between the volunteers level of anxiety prior to the fMRI scan and the volume of the activation areas was observed in the finger-tapping ($r = 0.656$; 0.561) and word generation ($r = 0.471$) paradigms.

Conclusion – The results of this study support the contribution of a supportive patient preparation phase inclusive of professional guidance to help reduce the volunteers' level of

SZORONGÁSMENEDZSMENT ÉS FUNKCIONÁLIS MÁGNESES REZONANCIA – LEGYEN PRIORITÁS?

Vandulek Cs, MD; Donkó T, PhD; Illés A, PhD; Emri M, PhD; Opposits G, PhD; Repa I, PhD; Kovács Á, PhD, med habil

Idegggyogy Sz 2015;68(9–10):318–324.

Bevezetés – Ismert tény, hogy a mágnesesrezonancia-vizsgálatokon részt vevő betegek jelentős részénél jelentkezik szorongás vagy mérsékelt distressz, mely befolyással lehet a vizsgálat minőségére és az adatgyűjtés sikerességére. Tekintettel arra, hogy kevés adat található az fMRI-vizsgálatokkal társuló szorongásról, kutatásunknak az a célja, hogy vizsgálja önkéntes fMRI-vizsgálati alanyok szorongási állapotát, valamint annak összefüggéseit céltzott beteg-előkészítési folyamattal.

Módszer – Összesen hat paradigmát tartalmazó fMRI-vizsgálatok készültek egészséges önkénteseken (kilenc nő, kilenc férfi). A vizsgálat előtti komplex beteg-előkészítéshez hozzátartozott a pszichológiai szakmai támogatás. A szorongással kapcsolatos adatgyűjtés a 40 elemből felépülő Spielberger-féle State-Trait Anxiety Inventory (STAI) kérdőívvel történt, melyet minden önkéntes kitöltött az fMRI-vizsgálat előtt és után. Továbbá a vizsgálat előtt és után mértük a vérnyomást és a pulzusszámot is.

Eredmények – Az fMRI előtti vonás és állapot szorongás magas szintje volt tapasztalható (STAI-T: $41,67 \pm 8,96$; STAI-S: $34,78 \pm 9,79$). A fMRI-vizsgálatot követő állapot szorongás csökkenése szignifikáns volt (STAI-S: $28,83 \pm 4,99$, $p < 0,01$). Az aktivációs központok térfogata és az önkéntesek szorongása közötti szignifikáns összefüggés jelentkezett a finger-tapping ($r = 0,656$; $0,561$) és a szógenerálás ($r = 0,471$) paradigmák esetén.

Konklúzió – A kutatás eredményei alátámasztják a támogató beteg-előkészítést, amelyben fontos szerepe van a

Correspondent: Csaba VANDULEK, MEd, Kaposvár University, Health Center; 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.
Phone: (06-30) 324-2419, fax: (06-82) 502-020, e-mail: cvandulek@gmail.com

Érkezett: 2014. április 1. Elfogadva: 2014. május 20.





distress and anxiety. These results encourage the study to be extended to clinical patients.

Keywords: *fMRI, anxiety, patient care, radiotherapy*

pszichológiai vezetésnek a vizsgálati alanyok szorongásának és distresszének csökkentésében. Ezek az eredmények támogatják a kutatás jövőbeni kiterjesztését klinikai betegekre.

Kulcsszavak: *fMRI, szorongás, betegellátás, sugárterápia*

The role of functional magnetic resonance imaging (fMRI) for medical purposes is well established¹⁻³ and has begun to demonstrate feasibility in the realms of ultra-high field MRI⁴. While fMRI has demonstrated its clinical benefits in a wide range of clinical applications⁵⁻⁸, one of the key clinical applications is the assessment of patients with Central Nervous System (CNS) tumors^{9,10}, and has already shown promising results in embracing the therapy of such patients¹¹⁻¹³.

Previous research have shown that a high proportion of patients undergoing various MRI examinations experience emotional distress and anxiety ranging from moderate to severe anxiety^{14, 15}. Studies have shown cases of inhibition of the individual's sense of self-control¹⁶ during MRI examinations, as well as high rates of anxiety equal to that of patients about to undergo surgery¹⁷. The manifestation of MRI related anxiety and feeling of discomfort may result in extensive unwanted patient movement causing motion artifacts¹⁸⁻²⁰. Anxiety in general is present to a greater extent among oncology patients as they have been shown to have an overall elevated level of anxiety and distress compared with other patients²¹, thereby potentially compromising the image quality and the overall success of an fMRI examination of patients with CNS tumors¹¹.

Review of contemporary research has revealed that the study of fMRI related anxiety is limited^{22,23}. Therefore, the purpose of this study was to assess an fMRI protocol on healthy volunteers in terms of anxiety as well as to examine its interactions with levels of tolerance and fatigue. Moreover, the study also aimed to gain data on the preventive role of patient preparation and psychological support in relation to the aforementioned issues.

Methods

STUDY VOLUNTEERS

Between 01. 09. 2011 and 01. 02. 2012, eighteen volunteers (nine male and nine female, age: 22.6±2.15 years) participated in this study. The

selection procedure sought to restrict participation in the study to healthy volunteers who were radiographer students without any history of trauma, neurological, cardiovascular or psychiatric disease. All volunteers were subject to verbal and written MRI safety screening; following detailed explanation of the nature of the procedure, the volunteers provided written informed consent under the institutionally approved research protocol. Approval for this study was granted by the Kaposvar University Ethical Committee (approval number: KEECEB #1020/2010). The study was performed in accordance with the standards of the local ethics committee and conforms to the Helsinki Declaration of 1975 and 1989.

STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY

The standardized Hungarian version²⁴ of the Spielberger 40 item State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Trait; STAI-State) instrument was used to assess the volunteers' level of anxiety pre and post the fMRI examination. This standardized self-report measure of anxiety allows for the differentiation between the general and long-standing level of 'trait anxiety' and the temporary condition of 'state anxiety'. Prior to the patient preparation phase, a 20-item inventory (STAI-T) using a four-point Likert scale was used to measure the level of trait anxiety and a 20-item inventory (STAI-S) was used to register the volunteers' current level of anxiety. Following the fMRI examination, the volunteers repeated the 20-item STAI-S inventory to assess any changes in their current state anxiety.

PATIENT PREPARATION PHASE

Following the pre STAI-S inventory, the volunteers underwent an orientation phase describing the paradigms and associated tasks. This was followed by the professional support of a psychologist aimed at helping the volunteers relax and focus on the tasks. The psychological preparation consisted of two stages. First, in order to help them be comfortable with the experiment, they were assured that they are *partners* in this study and not simply 'test





subjects'. Independent from the outcome of the examination their performance will not be criticized, it is acceptable if at any point they would like to terminate the examination. The second stage consisted of a short 10 minute autogenic training to help them stay relaxed and focused during the course of the examination²⁵.

ADDITIONAL DATA COLLECTION

The volunteers filled out an 'Exit Questionnaire' to assess their experience of the fMRI examination. The questionnaire gathered data on the volunteers' level of comfort experienced during the examination (comfort, convenience of the use of fMRI accessories, etc.) and also aimed to assess their sense of fatigue and tolerance of the examination. The blood pressure and the heart rate (beats per minute, BPM) of each volunteer were registered pre and post each fMRI examination.

FMRI IMAGE ACQUISITION

The fMRI measurements were performed using the nordicAktiva v1.1 (NordicNeuroLab, Bergen, Norway) fMRI stimulus and workflow optimization software. A 1.5T Siemens Magnetom Avanto scanner (Syngo software version: VB17/A, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) was used for the fMRI examinations. Prior to the fMRI measurements, a structural 3DT1 weighted scan was acquired for the future localization of activation areas detected through the BOLD measurements. The 3DT1 weighted MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) sequence (TR: 1160ms, TE: 4.24ms, TI: 600ms, slice thickness: 0.8mm, number of slices: 192, FA: 15°, matrix: 208*256, field of view: 230mm) was obtained using a 12 channel head matrix coil. The BOLD fMRI measurements were acquired using an EPI (echo planar imaging) sequence in the axial plane with the following scanning parameters: TR: 3000ms, TE: 50ms, slice thickness: 4mm, distance factor: 10%, number of slices: 29, FA: 90°, matrix: 64*64, field of view: 230mm. All functional imaging data were processed using nordicICE v2.3 software (NordicNeuroLab, Bergen, Norway).

EXPERIMENTAL PARADIGMS

Altogether six paradigms were run on each volunteer using various auditory and visual stimuli. The fMRI measurements followed the block design of the paradigms and consisted of a 30 second activation period (10 scans) followed by a 30 second rest

period (10 scans) with the activation and rest period repeated between 4 and 8 times depending on the paradigm. Each fMRI measurement began with an initial rest period. Six paradigms were performed on each volunteer for mapping vision, speech and language, motor, memory and emotion functions.

ANALYSES OF THE STAI ANXIETY TEST

The Shapiro-Wilk test was applied to test for the normality distribution of the psychological data sets. All data sets proved to be of normal distribution, therefore, paired two-tailed T-test (proc TTEST) was used to compare the following variables:

- trait anxiety vs. state anxiety (pre-fMRI),
- state anxiety (pre-fMRI) vs. state anxiety (post-fMRI),
- systolic blood pressure (pre-fMRI) vs. systolic blood pressure (post-fMRI),
- diastolic blood pressure (pre-fMRI) vs. diastolic blood pressure (post-fMRI),
- heart rate (pre-fMRI) vs. heart rate (post-fMRI).

Independent two-sample two tailed t-test was used to compare the following variables:

- male trait anxiety vs. female trait anxiety,
- males' state anxiety (pre-fMRI) vs. females' state anxiety (pre-fMRI),
- males' state anxiety (post-fMRI) vs. females' state anxiety (post-fMRI).

Coefficients of correlation (proc CORR) were calculated and linear regression (proc GLM) was used to assess the correlation between the pre-fMRI heart rate and the levels of trait and pre-fMRI state anxiety. The statistical tests were performed using SAS for Windows 9.1 software package (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Altogether 18 examinations were performed with a total of 108 BOLD measurements. Six measurements had to be repeated due to technical issues (e.g. incorrect use of response grip, low volume of the headset, etc.). The acquired images were of good quality and free from any movement artifacts, thereby data processing was not compromised.

STAI

The results of the STAI tests revealed the volunteers' tendency towards anxiety in general (STAI-



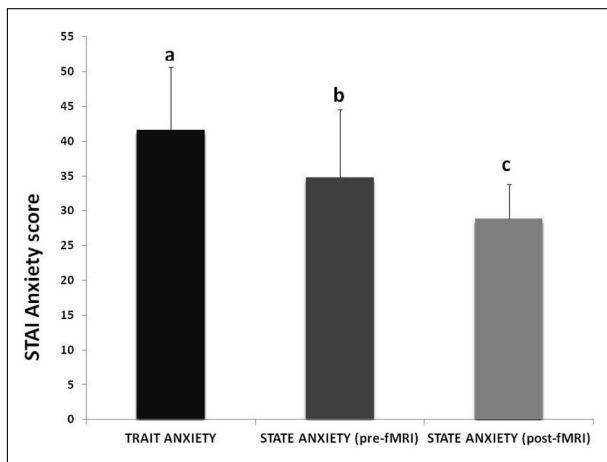


Figure 1. Graph showing the results (and range) of the STAI-T and STAI-S inventories. The difference between the trait anxiety scores and pre-fMRI state anxiety scores was significant. The decrease of the volunteers' level of anxiety following the fMRI examination was significant as well [a, b, c: different letters indicate significant ($p < 0.05$) differences]

T: 41.67 ± 8.96), and confirmed a relatively high level of anxiety prior to the fMRI examination (STAI-S pre-fMRI: 34.78 ± 9.79) (**Figure 1**). The difference between the volunteers' level of trait anxiety and level of state anxiety before the examination proved to be significant: the mean rate of the volunteers' trait anxiety was higher than the mean rate of their state anxiety prior to the fMRI examination ($p < 0.01$). The results of the state anxiety tests pre and post fMRI examination revealed that the volunteers' level of state anxiety measured after the fMRI examination (STAI-S post-fMRI: 28.83 ± 4.99) was lower in comparison with their level of state anxiety prior to the examination ($p < 0.01$) (**Figure 1**). Furthermore, linear correlation between the trait anxiety and entrance state anxiety level ($r^2 = 0.5733$) (**Figure 2A**), as well as between the trait anxiety and exit state anxiety level was observed ($r^2 = 0.4765$) (**Figure 2B**). Comparison between the genders revealed no significant differences in terms of trait anxiety ($p = 0.801$) or levels of state anxiety measured pre and post the fMRI examination ($p = 0.881$; $p = 0.438$).

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

The differences of the mean systolic (pre-fMRI: 124.67 ± 13.2 Hg mm; post-fMRI: 124.83 ± 10.5 Hg mm) and diastolic values (pre-fMRI: 85.78 ± 16.6 Hg mm; post-fMRI: 82.50 ± 11.8 Hg mm) did not prove to be significant (systole and diastole:

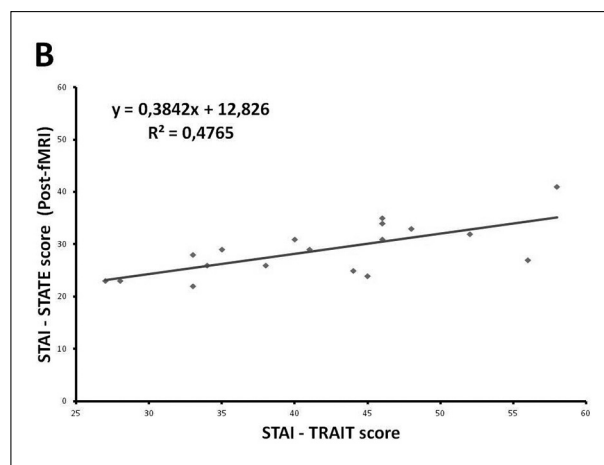
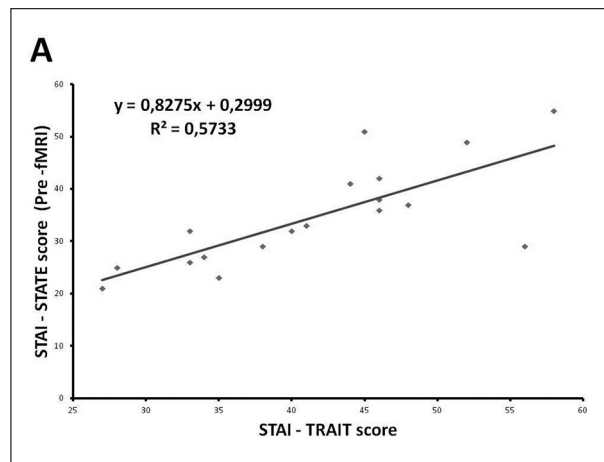


Figure 2. Correlation between the level of trait anxiety and pre-fMRI state anxiety (**A**). Correlation between the level of trait anxiety and post-fMRI state anxiety (**B**)

$p > 0.05$). The decrease of the subjects' heart rate following the examination (72.11 ± 16.7 BPM) in comparison with their heart rate prior to the examination (77.44 ± 17.7 BPM) was not significant ($p = 0.09$). The result of the general linear regression test did not confirm correlation between the level of trait anxiety and pre-fMRI state anxiety with the heart rate prior to the fMRI examination ($r = 0.095$).

QUANTITATIVE DATA OF ACTIVATION MAPS

Volumetric measurement of the activation maps revealed significant positive correlation between the pre-fMRI state anxiety level and the activation areas observed in the following two paradigms. Activation areas in the right motor cortex and cerebellum ($r = 0.656$ and 0.561 ; $p < 0.05$) resulting from the finger-tapping paradigm and activation areas in the inferior frontal gyrus (0.471 ; $p < 0.05$) resulting

from the word generation paradigm. There was no significant correlation observed between the anxiety levels of the volunteers and the activation maps of the other four paradigms.

The results of the signal intensity measurements of the activation areas revealed no correlation between the registered anxiety levels of the volunteers pre and post-fMRI. Analysis of the 'in scanner' head motion of the volunteers showed no significant correlation between the anxiety levels pre and post-fMRI and the registered translational and rotational head movement.

EXIT QUESTIONNAIRE

The results of the 'Exit Questionnaire' revealed that five volunteers experienced fatigue associated with the examination. In all five cases the fatigue manifested during the last two BOLD measurements. Two of the volunteers reported having a headache following the examination. Four of the volunteers reported instances of numbness which were associated with the fixed patient positioning and creases in the sheet on the examination table; one subject reported minor discomfort attributed to the headphones. The majority of the volunteers rated the level of comfort of the examination as being comfortable or acceptable (2.67 ± 0.907); no volunteer considered it to be very uncomfortable.

The total examination time ranged between 49 - 65 minutes with an average duration of 55 ± 4.06 minutes. The length of the examination was rated as acceptable (3.06 ± 0.998). The volunteers' rated the fMRI equipment as being user-friendly and comfortable (2.28 ± 1.227). The volunteers' found the professional support of the psychologist to be helpful (1.73 ± 0.895) in maintaining a relaxed state during the lengthy examination.

Discussion

Considering the fact that changes in the level of anxiety during an fMRI examination have been shown as having an impact on brain activation²⁶⁻²⁸, and that changes in the heart rate may also relate to brain activity²⁹, this study sought to evaluate the interactions of anxiety, tolerance, and fatigue associated with an fMRI examination on healthy volunteers. Moreover, it aimed to assess the feasibility of integrating the professional support of a psychologist in the patient preparation phase prior to data acquisition.

Previous researchers have used anxiety tests to assess the patients' level of anxiety in connection

with MRI examinations^{20, 30-32}, yet few studies have assessed the anxiety and psychological distress associated with fMRI examinations on volunteers or patients at all. *Lange et al.*³³ performed behavioral assessments of individuals with chronic fatigue syndrome. However, the STAI test only assessed the level of anxiety prior to the fMRI examination with no follow-up test undertaken post-fMRI to measure any changes in the level of anxiety at the end of the examination. *Chapman et al.*²³ measured the heart rate and anxiety levels of 11 volunteers using the POMS Tension-Anxiety subscale³⁴ repeating it in one week's time. While their results demonstrated that the overall level of anxiety and heart rate was significantly higher during Session 1 compared to Session 2, their study acknowledged significant limitations (e.g. data obtained from only males, absence of fMRI tasks during the examination), which question the generalization of the results. Similarly, limited data is available of the assessment of the tolerance of general MRI scans³⁵, of fMRI scans³⁶, or of the participants' general experiences and attitudes toward fMRI³⁷; no data was found on the assessment of fatigue associated with fMRI.

The evaluation of the STAI tests of this study demonstrated reduction in the level of state anxiety associated with the fMRI examination. The levels of trait anxiety measured in this study were found to be comparable with the validated Hungarian mean values registered by *Kopp and Foris*³⁸. However, contrary to the reference values, there was no significant difference observed between the genders. Similarly to the results found in other clinical environments^{39, 40}, the significant decrease of the level of state anxiety measured following the fMRI examination is associated with the implemented patient preparation and autogenic training phase supported by a psychologist. The linear correlation between the level of trait anxiety and the level of pre-fMRI state anxiety ($r = 0.76$) demonstrates that volunteers with a higher level of trait anxiety scored a higher level of state anxiety. This linear correlation was observed between the trait anxiety and post-fMRI state anxiety ($r = 0.69$) level too.

Evaluation of the state anxiety's relation to the activation maps generated from the tested paradigms showed a correlation between the level of anxiety and the volume of the activation area in only those paradigms which were associated with some form of physical activity (finger-tapping, word generation). Further quantitative measurements showed no relation between the signal intensities of the activation maps and the levels of anxiety.



ety. Furthermore, analysis of the motion correction data showed that there was no connection between the level of translational and rotational head movements and the anxiety level of the volunteers. These quantitative results show that level of anxiety had minimal impact on the activation maps generated from the implemented paradigms.

Our study revealed the volunteers' high level of tolerance of the complex fMRI protocol as well as their positive experience with the use of the fMRI equipment. The reported instances of numbness and other experiences of minor discomfort did not have a detrimental effect on the outcome of the examinations, however, it does bring to attention the importance of providing a high level of physical comfort during an MRI examination as ongoing discomfort may lead to unwanted issues e.g. patient movement, tension or raised levels of anxiety.

Feedback from the volunteers emphasized the key role that patient preparation has on the success of an fMRI examination. The volunteers considered the psychological support prior to the examination as being helpful in maintaining a relaxed state during the fMRI scans. Several volunteers did mention experience of fatigue towards the end of the examination. The tested 1 hour long protocol is considered to be tolerable by healthy young volunteers since only minimal discomfort was registered. These results suggest further studies in the case of clinical patients who are generally in a decreased state of wellbeing, to measure the optimal duration of an fMRI protocol without compromising image quality and data acquisition.

Conclusion

This study aimed to assess the interactions of anxiety in regards to fMRI examination and the feasibility of implementing psychological support to reduce anxiety and maintain a relaxed state of wellbeing during the task related measurements. Despite the fact that many studies have acknowledged the presence of MRI related anxiety, limited research is available pertaining to fMRI related anxiety and its effects on the outcome of the examination. The results of this study reveal a high level of state anxiety prior to the fMRI examination, however, it demonstrates that a significant decrease in the level of state anxiety is achievable through dedicated patient preparation and psychological support. The decrease of anxiety and tolerance of the fMRI examination are supportive of successful data collection with only minimal repetition of scans.

The results of this study are envisaged to be useful in the optimization of an fMRI protocol to be used with 3D based radiotherapy treatment planning of oncology patients with brain tumors keeping in mind that oncology patients have a higher level of state anxiety in general compared with non-oncology patients. Dedicated patient preparation and the professional support of a psychologist are expected to help maintain the relaxed wellbeing of these oncology patients undergoing fMRI examinations.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank radiographers Gergő Biró, László Réfi, Eszter Somogyi for their contribution to this study.

REFERENCES

1. Coleman MR, Davis MH, Rodd JM, et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain* 2009;9:2541-52. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp183>.
2. Håberg A, Kvistad KA, Unsgård G, et al. Preoperative Blood Oxygen Level-dependent Functional Magnetic Resonance Imaging in Patients with Primary Brain Tumors. Clinical Application and Outcome. *Neurosurgery* 2004;54:902-14. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000114510.05922.F8>.
3. Jezzard P, Buxton RB. The clinical potential of functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:787-93. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20581>.
4. Beisteinera R, Robinson S, Wurniga M, et al. Clinical fMRI: Evidence for a 7 T benefit over 3 T. *NeuroImage* 2011;57:1015-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.010>.
5. Borsook D, Becerra L, Hargreaves R. A role for fMRI in optimising CNS drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006;5:411-25. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2027>.
6. O'Brien JL, Keefe KM, LaViolette PS, et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology* 2010;74:1969-76. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e3966e>.
7. Kleiser R, Staempfli P, Valavanis A, et al. Impact of fMRI-guided advanced DTI fiber tracking techniques on their clinical applications in patients with brain tumors. *Neuroradiology* 2010;52:37-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-009-0539-2>.
8. Cheung MC, Chan AS, Lam JMK, et al. Pre- and postoperative fMRI and clinical memory performance in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1099-106. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.173161>.



9. *Vlieger EJ, Majoie CB, Leenstra S, et al.* Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. *Eur Radiol* 2004;14:1143-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2328-y>.
10. *Wengenroth M, Blatow M, Guenther J, et al.* Diagnostic benefits of presurgical fMRI in patients with brain tumours in the primary sensorimotor cortex. *Eur Radiol* 2011;21:1517-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2067-9>.
11. *Kovacs A, Toth L, Glavak C, et al.* Integrating Functional MRI Information into Radiotherapy Planning of CNS Tumors - Early Experiences. *Pathol Oncol Res* 2011;17:207-17. <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-010-9298-y>.
12. *Chang J, Kowalski A, Hou B, et al.* Feasibility Study of Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) treatment planning using brain functional MRI. *Med Dosim* 2008;33:42-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meddos.2007.05.002>.
13. *Kovacs A, Toth L, Glavak C, et al.* Integrating functional MRI information into conventional 3D radiotherapy planning of CNS tumors. Is it worth it? *J Neurooncol* 2011;105:629-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-011-0633-2>.
14. *Shellock FG.* Claustrophobia, Anxiety, and Emotional Distress. http://www.mrisafety.com/safety_article.asp?subject=181 (accessed 02-10-2013).
15. *McIsaac HK, Thordarson DS, Shafran R, et al.* Claustrophobia and the magnetic resonance imaging procedure. *J Behav Med* 1998;21:255-68. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1018717016680>.
16. *Tornqvist E, Mansson A, Larsson EM, et al.* It's like being in another world patients' lived experience of magnetic resonance imaging. *J Clin Nurs* 2006;15:954-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01499.x>.
17. *Mackenzie R, Sims C, Owens RG, et al.* Patients' perceptions of magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 1995;50:137-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)83042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(05)83042-9).
18. *Taber KH, Herrick RC, Weathers SW, et al.* Pitfalls and artifacts encountered in clinical MR imaging of the spine. *Radiographics* 1998;18:1499-521. <http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.18.6.9821197>.
19. *Dantendorfer K, Amering M, Bankier A, et al.* A study of the effects of patient anxiety, perceptions and equipment on motion artifacts in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1997;15:301-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(96\)00385-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(96)00385-2).
20. *Schellhammer F, Ostermann T, Krüger G, et al.* Good scent in MRI: can scent management optimize patient tolerance. *Acta Radiol* 2013;54:795-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185113482606>.
21. *Grassi L, Johansen C, Annunziata MA, et al.* Screening for distress in cancer patients: A multicenter, nationwide study in Italy. *Cancer* 2013;119:1714-21. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27902>.
22. *Gray S, Price G, Mathews A.* Reduction of anxiety during MR imaging: a controlled trial. *Magn Reson Imaging* 2000;18:351-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X\(00\)00112-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00112-0).
23. *Chapman HA, Bernier D, Rusak B.* MRI-related anxiety levels change within and between repeated scanning sessions. *Psychiatry Res* 2010;182:160-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.01.005>.
24. *Sipos K, Sipos M.* The development and validation of the Hungarian form of the STAI. In: *Spielberger CD, Diaz-Guerrero R* (eds.). *Cross-Cultural Anxiety*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation; 1978. p. 51-61.
25. *Linden W.* *Autogenic Training: A Clinical Guide* by Wolfgang Linden. New York: The Guilford Press; 1991.
26. *Bishop SJ, Duncan J, Lawrence AD.* State anxiety modulation of the amygdala response to unattended threat-related stimuli. *J Neurosci* 2004;24:10364-8. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-04.2004>.
27. *Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, et al.* Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000;3:1049-56. <http://dx.doi.org/10.1038/79871>.
28. *Simpson JR, Drevets WC, Snyder AZ, et al.* Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington DC, 2001. p. 688-93. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.98.2.688>.
29. *Gianaros PJ, Van Der Veen FM, Jennings JR.* Regional cerebral bloodflow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology* 2004;41:521-30. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-8986.2004.00179.x>.
30. *Schunck T, Erb G, Mathis A, et al.* Test-retest reliability of a functional MRI anticipatory anxiety paradigm in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:459-68. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21237>.
31. *Brédart A, Kop JL, Fall M, et al.* Anxiety and specific distress in women at intermediate and high risk of breast cancer before and after surveillance by magnetic resonance imaging and mammography versus standard mammography. *Psycho-Oncology* 2011;21:1185-94. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.2025>.
32. *Törnqvist E, Månsson A, Larsson EM, et al.* Impact of extended written information on patient anxiety and image motion artifacts during magnetic resonance imaging. *Acta Radiology* 2006;47:474-80. <http://dx.doi.org/10.1080/02841850600690355>.
33. *Lange G, Steffener J, Cook DB, et al.* Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005;26:513-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.011>.
34. *McNair DM, Lorr M, Droppleman LF.* *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service, 1992:49-52.
35. *Wollmann DE, Beeri MS, Weinberger M, et al.* Tolerance of MRI procedures by the oldest old. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1299-304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2004.08.009>.
36. *Szameitat AJ, Shen S, Stier A.* The functional magnetic resonance imaging (fMRI) procedure as experienced by healthy participants and stroke patients - a pilot study. *BMC Med Imaging* 2009;31:9-14. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2342-9-14>.
37. *Cooke R, Peel E, Shaw RL, et al.* The neuroimaging research process from the participants' perspective. *Int J Psychophysiol* 2007;63:152-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.03.014>.
38. *Kopp M, Fóris N.* A szorongás kognitív viselkedésterápiája. Budapest: Végeken Sorozat; 1993. p. 45-51.
39. *Manzoni GM, Pagnini F, Castelnuovo G, Molinari E.* Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:41. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-8-41>.
40. *Stetter F, Kupper S.* *Autogenic Training: A Meta-Analysis of Clinical Outcome Studies*. *Appl Psychophys Biof* 2002;27:45-98. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014576505223>.



QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NON-DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHIC PAIN; RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL SURVEY IN GENERAL PRACTICES IN HUNGARY

Valentin BRODSZKY¹, Márta PÉNTEK¹, Sámuel KOMOLY², Dániel BEREZCKI³, Dezső EMBEY-ISZTIN⁴, Péter TORZSA⁵, László GULÁCSI¹

¹Department of Health Economics, Corvinus University of Budapest, Budapest

²Neurology Clinic, University of Pécs, Pécs

³Semmelweis University, Department of Neurology, Budapest

⁴National Institute of Oncology, Budapest

⁵Department of Family Medicine, Semmelweis University, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0325> | www.elitmed.hu

NEM DIABETES PERIFÉRIÁS NEUROPATHIÁS BETEGEK ÉLETMINŐSÉGÉNEK MÉRÉSE MAGYARORSZÁGI HÁZIORVOSI PRAXISOKBAN VÉGZETT KERESZTMETSZETI VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI ALAPJÁN



Brodsky V, PhD; Péntek M, PhD, habil.; Komoly S, PhD, DSc; Berezcki D, PhD, DSc; Embey-Isztin D, PhD, habil.; Torzsa P, PhD; Gulácsi L, PhD, habil.
Ideggyogy Sz 2015;68(9-10):325-330.

Background and purpose – There is a lack of data on the impact on health related quality of life of peripheral neuropathic pain in Hungary. The main aims of the study were to assess the health related quality of life of non-diabetic PeNP patients identified in general practices through screening, and to assess the relationship between condition specific pain scores and health state utilities.

Methods – Non-diabetic patients aged ≥ 30 years were recruited in 10 general practices in Hungary. At first, patients filled in the PainDETECT Questionnaire (PD-Q) and those who have achieved ≥ 13 PD-Q score (unclear or possible neuropathic pain) were further assessed by the DN4 questionnaire. Patients with PD-Q score > 18 or DN4 score ≥ 4 were considered to have PeNP and they completed the EQ-5D health questionnaire.

Results – Among the 111 patients identified as non-diabetic PeNP patients the mean age was 62 (SD=14) years, 69% were women. Average EQ-5D score was 44% lower than the gender and age matched Hungarian norm (0.42 vs. 0.75, $p < 0.001$) and it worsened with increasing pain intensity. The pain/discomfort and anxiety/depression were the most affected EQ-5D dimensions. Strong relationship was demonstrated between the PD-Q and EQ-5D score. Most of the PeNP patients (86%) were undiagnosed.

Háttér és célkitűzés – Magyarországon korlátozott ismereteink vannak a perifériás neuropathiás (PeNP-) betegek életminőségéről. A tanulmány célja, hogy felmérje a háziiorvosi praxisokban a nem diabeteses PeNP-betegek életminőségét és megvizsgálja ennek kapcsolatát a fájdalomintenzitással.

Módszerek – Harmencévesnél idősebb, nem diabeteses betegeket válogattunk be a vizsgálatba 10 magyarországi felnőtt háziiorvosi praxisban. Először a betegek kitöltötték a PainDETECT kérdőívet, ami a neuropathiás fájdalom szűrésére alkalmas. Azoknál a betegeknél, akiknél a PainDETECT-pontszám 13 felett volt (nem egyértelmű vagy lehetséges neuropathiás fájdalom), a háziorvos kitöltötte a DN4 diagnosztikus kérdőívet. Ha a DN4-pontszám ≥ 4 vagy a PainDETECT-pontszám > 18 , akkor igazoltunk tekintettük a PeNP fennállását. Ezután a betegek kitöltötték az EQ-5D kérdőívet és a demográfiai adatokat rögzítette a háziorvos.

Eredmények – Összesen 111 PeNP-beteget azonosítottunk, akiknek 69%-a volt nő. Az átlagos életkor 62 (SD 14) év volt. Az átlagos EQ-5D-pontszám 44%-kal alacsonyabb volt a hasonló korú magyarországi átlagpopulációénál (0,42 vs. 0,75, $p < 0,001$). A várakozásoknak megfelelően a fájdalomskálák magasabb értékei rosszabb életminőséggel jártak. A fájdalom/diszkomfort és a szorongás/lehangoltság EQ-5D életminőség-dimenziók mutatták a legnagyobb

Correspondent: Dr. Valentin BRODSZKY, Department of Health Economics, Corvinus University of Budapest; 1093 Budapest, Fővám tér 8. E-mail: valentin.brodsky@uni-corvinus.hu

Érkezett: 2014. március 31. Elfogadva: 2014. május 27.





Conclusions – Non-diabetic PeNP pain has a huge negative impact on health related quality of life. Although PeNP is a serious chronic condition, the disease burden is seriously underestimated, both on the level of individuals and society, due to the fact that patients are rarely identified.

Keywords: neuropathy, pain, quality of life, cross-sectional study, primary care, Hungary

károsodást. Szoros korrelációt figyeltünk meg a PainDETECT-pontszám és az EQ-5D között. A betegek többségénél (86%) korábban nem volt ismert a PeNP diagnózis.

Következtetések – A nem diabetes PeNP jelentős negatív hatással van az életminőségre. Habár ez a betegség súlyos, krónikus állapot, a betegségteher jelentősen alulbecsült, mert a betegséget csak ritkán diagnosztizálják.

Kulcsszavak: neuropathia, fájdalom, életminőség, keresztmetszeti vizsgálat, alapellátás, Magyarország

Peripheral neuropathic pain (PeNP) is a complex type of pain initiated by a primary lesion in the somatosensory nervous system. The most common types of PeNP are painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia, nevertheless patients with diverse conditions can develop pain of neuropathic origin, including HIV infection, carpal tunnel syndrome, post-surgical or post-traumatic conditions, low back pain and cancers.

The prevalence of PeNP is estimated as 1-8% of the general population in Europe^{1,2}. In Hungary, the National Institute for Strategic Health Research reported (latest available data, 2009) 7,164 specialist visits with non-diabetic and 96,711 with diabetic neuropathy diagnosis in 2009. Taking into consideration that patient might visit their doctors more than once annually, these numbers indicate less than 1% of the Hungarian population.

PeNP causes considerable impact on health related quality of life (HRQL). Preference based health status measures, like EQ-5D, give information on the value (i.e. utility) of a particular health state in a population on a scale where 0 represents death and 1 represents full health. Utility scores are commonly used in cost-effectiveness analysis and often required by health policy makers. Health utility studies involving PeNP patients with diabetes are more common while non-diabetic population is less frequently studied³. When health state utilities are lacking but condition-specific scores are usually available establishing a relationship between instruments can also be useful⁴.

The main goals of the study are to measure patients' health status and to study the relationship between pain scores of the PainDETECT Questionnaire and the EQ-5D health state utility measure. Secondly, we aimed to estimate the prevalence of non-diabetic PeNP and the magnitude of the undiagnosed cases among the primary care patients.

Methods

Ten GPs were involved representing both rural and urban settings and covering 15,199 inhabitants aged ≥ 30 . Patient recruitment was performed between 1-30 June 2011 consecutive, non-diabetic patients aged 30 who visited their GP for any reason were invited to participate in the study. Participating patients were given informed consent and screened for PeNP. Ethical approval was obtained from the National Research Ethic Committee (19675/2011).

Screening for PeNP was performed in two steps. At first patients filled in the validated Hungarian version of the PainDETECT Questionnaire (PD-Q). The PD-Q is a self-completed screening questionnaire which was developed and validated to detect neuropathic components in chronic pain patients. The PD-Q questionnaire categorises patients into 3 groups: neuropathic pain component is unlikely (score 0-12), can be present (score 13-18) and is likely (score >18)⁵. Patients with PD-Q score 0-12 were excluded from the study. In the second step, patients achieving ≥ 13 PD-Q score were further assessed by the GP using the DN4 which is a clinician-administered questionnaire consisting of seven items related to pain quality and three items related to clinical examination. A score of 1 is given to each positive item and a score of 0 to each negative item. The cut-off value for the diagnosis of neuropathic pain is a total score of 4/10⁶. Patients with PD-Q score >18 and patients with PD-Q score 12-18 and DN4 score ≥ 4 were considered as PeNP cases in our analysis.

The validated Hungarian version of the EQ-5D questionnaire was completed by the PeNP patients. The EQ-5D questionnaire consists of two parts comprising the descriptive system covering five dimensions of health and the visual analogue scale (EQ-VAS). Due to lack of EQ-5D tariffs in



**Table 1.** Characteristics of non-diabetic patients with peripheral neuropathic pain

Variables	Mean (SD) / n (%)
n	111
Age (years)	62 (14)
Women (n)	77 (69%)
Body mass (kg)	75 (16)
Height (cm)	167 (9)
Body Mass Index, BMI (kg/m ²)	26.9 (5.5)
Duration of pain (years)	9.5 (10.7)
Confirmed neuropathy diagnosis before the survey	15 (14%)
EQ-VAS (0-100 mm)	53 (19)
EQ-5D score (0.00-1.00)	0.42 (0.30)
PainDetect Questionnaire score (13-38)	21 (5)
Patients' assessment on the current pain (0-10)	5.7 (2.6)
Patients' assessment on the average pain during past 4 weeks (0-10)	5.9 (2.1)
Patients' assessment on the strongest pain during past 4 weeks (0-10)	7.7 (1.9)
EQ-5D score in patients with <i>mild average pain</i> *	0.56 (0.29)
<i>moderate average pain</i> *	0.43 (0.29)
<i>severe average pain</i> *	0.29 (0.27)
Persistent pain with slight fluctuations**	30 (27%)
Persistent pain with pain attacks**	36 (32%)
Pain attacks without pain between them**	20 (18%)
Pain attacks with pain between them**	25 (23%)
DN4 score (0-10)	5.8 (2.0)
DN4 ≥ 4	96 (87%)
PainDetect Questionnaire unclear (13-18)	36 (32%)
PainDetect Questionnaire positive (19-38)	75 (68%)

*Mild 0-3, moderate 4-7 and severe 8-10 pain on the 0-10 point scale

**Course of the pain in the PainDetect Questionnaire

Hungary, the UK utility scores were used for the analysis. GPs completed a set of questions based on patients' interview and medical records. These included demographic data and information on patients' medical history.

Comparisons of variables between categories were performed using independent Student's t test or Mann-Whitney U test, whichever was appropriate. The levels of significance were set to 0.05.

Results

Altogether 111 non-diabetic PeNP patients were identified, the mean age was 62 (SD=14) years and there were significantly more women (69%, $p < 0.001$). The frequency of reporting chronic back pain, previous H. zoster infection, HIV infection, malignoma and surgical procedure in medical records were 78%, 14%, 0%, 9% and 23%, respectively. Characteristics of patients and main results are presented in **Table 1**.

The EQ-5D score and EQ-VAS showed 58% and 47% decrease, respectively, compared to a perfect health state (utility=1.0). Comparing to the age

and gender matched general Hungarian population's score a 44% and 17% decrease was detected (0.75 vs. 0.42 and 64 vs. 53, respectively), the differences were significant ($p < 0.001$).⁷ As expected, the pain/discomfort dimension was the most affected in the EQ-5D and the anxiety/depression was the second most problematic health area (**Table 2**).

The PD-Q questionnaire contains three 11-point pain intensity numerical rating scales (0-10 point Lickert scales) that assess current, strongest and average pain in the past 4 weeks. According to a prior study in PeNP, ranges of 0-3, 4-7, and 8-10 on these Lickert scales correspond approximately to mild, moderate and severe pain, respectively⁸. In our sample all the three average pain severity scores fall into the moderate range, however the strongest pain in the past 4 weeks is bordering on severe (**Table 1**).

There was a consistent, significant negative relationship between pain intensity measured by the Lickert scales and the EQ-5D score, the Pearson correlation coefficients between EQ-5D and current, strongest and average pain intensity were -0.20, -0.29 and -0.32, respectively. On the dimensions' level, patients reporting moderate or severe



Table 2. Relationship between the EQ-5D dimensions and different levels (0-10 point Lickert scales) of current, average and strongest pain

Pain*	EQ-5D dimensions																																																																																																																																								
	Mobility			Self-care			Usual activities			Pain/ discomfort		Anxiety/ depression																																																																																																																													
	moderate or serious problem	serious problem		moderate or serious problem	serious problem		moderate or serious problem	serious problem	moderate or serious problem	serious problem	moderate or serious problem	serious problem																																																																																																																													
Current													mild	63%	0%	4%	0%	0%	61%	86%	21%	71%	25%	moderate	88%	0%	36%	2%	5%	83%	97%	28%	76%	5%	severe	83%	0%	55%	0%	7%	89%	100%	37%	90%	23%	Average**													mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%
mild	63%	0%	4%	0%	0%	61%	86%	21%	71%	25%	moderate	88%	0%	36%	2%	5%	83%	97%	28%	76%	5%	severe	83%	0%	55%	0%	7%	89%	100%	37%	90%	23%	Average**													mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%													
moderate	88%	0%	36%	2%	5%	83%	97%	28%	76%	5%	severe	83%	0%	55%	0%	7%	89%	100%	37%	90%	23%	Average**													mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																								
severe	83%	0%	55%	0%	7%	89%	100%	37%	90%	23%	Average**													mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																			
Average**													mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																														
mild	71%	0%	6%	0%	0%	61%	68%	11%	67%	11%	moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																											
moderate	82%	0%	32%	1%	4%	78%	97%	22%	78%	18%	severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																						
severe	85%	0%	56%	0%	8%	88%	100%	60%	88%	8%	Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																																	
Strongest**													mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																																												
mild	67%	0%	0%	0%	0%	50%	67%	17%	50%	33%	moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																																																									
moderate	84%	0%	19%	0%	3%	71%	89%	16%	74%	11%	severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																																																																				
severe	81%	1%	43%	1%	6%	84%	100%	36%	84%	15%																																																																																																																															

*11-point pain intensity numerical rating scales: mild: 0-3; moderate: 4-7; severe: 8-10

** in the past 4 weeks

pain indicated moderate or extreme pain/discomfort on the EQ-5D as well. Patients who have had severe pain during the past 4 weeks on average were the most likely to mark extreme pain/discomfort on the EQ-5D. Sixty-seven percent of study subjects whose pain on average was mild (0-3) indicated that they were moderately or extremely depressed. Among those whose strongest pain in the past 4 weeks was moderate or severe (4-7 or 8-10), the corresponding percentages were 78% and 88%, respectively (**Table 2.**)

Among the 111 cases only 15 (14%) patients had been diagnosed as non-diabetic PeNP patients prior to our study. Patients without previous PeNP diagnosis (unrecognised cases) indicated more severe and longer pain than patients with diagnosis. Actual and average pain was significantly stronger in patients without diagnosis; the differences were 2.1 and 1.3 points (**Table 3.**). Also the average EQ-5D score was numerically lower among undiagnosed patients.

Considering the population of 15,199 inhabitants aged 30 covered by the ten GP practices, the 111 identified non-diabetic PeNP patients corresponds at least to a prevalence of 0.7% (111/15,199). If we consider only those patients as PeNP who have had positive result on both PD-Q and DN4 the prevalence is then at least 0.4% (60/15,199).

Discussions

This study reports results about the quality of life of patients with non-diabetic PeNP in Hungary. This is the first study, according to our best knowledge, in this field conducted in primary care settings, and no such results has been published yet from Central and Eastern Europe.

Our research demonstrated a strong relationship between neuropathic pain and HRQL. Patients suffer a significant HRQL loss compared to the age and gender matched general population. The most frequently reported problems were pain/discomfort and anxiety/depression according to the EQ-5D descriptive system. Intensity of pain by the PD-Q scales was in negative relationship with utility. We are not the first to assess the relationship between a pain-specific instrument and a preference based generic instrument in PeNP. However most of the previous studies invol-

**Table 3.** Comparison of patients with and without diagnosis of peripheral neuropathic pain

	Patients with PeNP diagnosis	Patient without PeNP diagnosis	p value
Number of patients	15	8696	-
Duration of pain (year)	5.8 (8.3)	10.0 (10.9)	0.154
Current pain (Likert scale 0-10)	4.9 (1.8)	6.0 (3.9)	0.004
Average pain in the past 4 four weeks (Likert scale 0-10)	7.3 (1.3)	6.1 (2.1)	0.034
Strongest pain in the past 4 four weeks (Likert scale 0-10)	7.3 (1.3)	7.7 (2.0)	0.454
EQ-5D score (0-1)	0.49 (0.31)	0.40 (0.29)	0.292

ved patients with diabetic PeNP and or post-herpetic neuralgia whilst we focused particularly on non-diabetic PeNP as an entity regardless of the background etiology. *Doth* and colleagues³ reported an average 0.61 utility score both in patients with diabetic PeNP and post-herpetic neuralgia. *Gu et al.* observed similar mean utility score (0.594) in a study of patients with diabetic PeNP or post-herpetic neuralgia and used the link between a 11-point pain rating scale and the EQ-5D to model health utility on the basis of neuropathic pain scores⁴. *O'Connor* reported two studies where the mean EQ-5D scores associated with mild, moderate and severe undifferentiated PeNP were mean 0.7, 0.5 and 0.2, respectively⁹. Our results thus confirm previous findings and provide data specifically on non-diabetic PeNP patients.

Despite the substantial negative impact of non-diabetic PeNP on the patients' health status and quality of life, our research suggests that non-diabetic PeNP is greatly underdiagnosed in Hungary. Only 14% of the study population had been diagnosed as PeNP patients prior to our screening. As a consequence of the high rate of undiagnosed cases most patients might have no access to appropriate care of this chronic condition. The magnitude of this disease burden is unknown for the health policy makers, and they might underestimate the public health importance of non-diabetic PeNP. Only 15 from 96 patients (16%) with 4 or greater DN4 score and 14 from the 75 patients (19) with 19 or greater PD-Q scores has earlier been diagnosed with neuropathy. Even though we compare these rates with the positive predictive accuracy of PD-Q (83%) and DN4 (86%) from the validation studies of these measures, the difference between diagnosed and potential undiagnosed cases was quite significant^{5, 10}.

Our results showed that missing diagnosis might have impact on disease burden. Patients without proper diagnosis have spent more time with more intensive pain and have had worse quality of life (**Table 3.**)

We assume that less attention is paid to non-dia-

betic PeNP compared to diabetic PeNP. This is partly because diabetic PeNP is associated with a single well established diagnosis, part of a well developed, managed and financed diabetes care. The leadership structure and the key players of diabetes care are clear and well established as well. The same can be said about the governance of this field and quality indicators as well. Diabetic neuropathy is frequently discussed in various guidelines, protocols, and thanks to the rich international literature the expected probability of the diabetes neuropathy can be estimated. The new innovations of the drug treatment of PeNP were mainly focused on diabetic-neuropathy in the past decade. In contrast, the non-diabetic neuropathy has multiple etiologies which belong to a great number of different professions. Disease probability and progression is less researched and known, the leadership structure is complex and often unclear. Therefore GPs might have an important role in recognising and managing non-diabetic PeNP.

The epidemiology of the PeNP, including diabetic and non-diabetic neuropathy, is unknown, but it is believed to be under diagnosed and treated inadequately. Hungarian non-diabetic PeNP epidemiology is difficult to compare to the internationally published results which varies greatly probably due to the differences of the settings, patient sample and methodology^{1, 2}.

LIMITATIONS

One possible limitation of our study is that the GP practices were non-randomly selected, however there is no evidence to show that the epidemiology of non-diabetic PeNP is area- or practice-dependent. Fifteen from the 111 non-diabetic PeNP cases were diagnosed by physicians previously, and the diagnosis of the 96 patients screened out by PainDETECT and/or DN4 were not approved by specialist neurologists, however, the sensitivity and specificity of the PainDETECT and DN4 measures are proved by the literature.

Other potential limitation is that we used the num-





ber of patients with PeNP compared to the total population of the GP practices for prevalence estimation. Our study may underestimate PeNP prevalence.

Conclusions

In conclusions, our results show that non-diabetic neuropathic pain has a substantial negative influence on patients' quality of life. Our study showed that non-diabetic PeNP is underdiagnosed. One patient is diagnosed from every 9-10 non-diabetic PeNP cases, the unmet need is massive. Unidentified and undiagnosed patients might not receive appropriate care in this chronic condition, however

there are drugs available with proved efficacy. More attention should be paid on non-diabetic PeNP management in GP practices.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors are grateful for the help of Levente Bálint MD, Éva Becka MD, Miklós Havay MD, Katinka Hültizer MD, Szabolcs Nagy MD, János Nemcsik MD, József Rinfel MD, János Szabó MD and Mária Véghe MD in data collection. The authors are grateful to Professor Rainer Freynhagen for his helpful comments and contribution to this paper. This study was founded through an unrestricted grant from the Center for Public Affairs Studies Foundation.

REFERENCES

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>.
2. NICE. Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Clinical guideline 96. March 2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG96> [Accessed 10th May 2013].
3. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*. 2010;149:338-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.034>.
4. Gu NY, Bell C, Botteman MF, Ji X, Carter JA, van Hout B. Estimating preference-based EQ-5D health state utilities or item responses from neuropathic pain scores. *The patient* 2012;5:185-97.
5. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X132488>.
6. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127:199-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.034>.
7. Szende A, Nemeth R. Health-related quality of life of the Hungarian population. *Orv Hetil* 2003;144:1667-74.
8. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 2005;6:356-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.359>.
9. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112. <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200927020-00002>.
10. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and quality of life outcomes* 2007;5:66. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-5-66>.



RESTLESS LEGS SYNDROME AND INSOMNIA FREQUENCY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Sibel GÜLER¹, Aslan TEKATAS¹, Özer ARİCAN², Özlem Sarı KAPLAN³, Yüce DOGRU¹

¹Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

²Department of Dermatology, Fatih University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

³Department of Dermatology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0331> | www.elitmed.hu

A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA ÉS AZ INSOMNIA GYAKORISÁGA PSORIASISOS BETEGEK KÖRÉBEN

Güler S, MD; Tekatas A, MD; Arican O, MD; Sari O, MD; Dogru Y, MD

*Ideggyogy Sz*2015;68(9–10):331–336.

Kapcsolódó



Background – To assess the prevalence and severity of RLS in psoriasis patients and to investigate its effects on sleep and quality of life.

Methods – Seventy patients with psoriasis in Trakya University Medical Faculty Dermatology Department and also applied to Neurology Department in the same center and 70 volunteer controls were enrolled in the study. Severity of the Restless Legs Syndrome (RLS) was determined using International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria among the patients who have been diagnosed with RLS based on IRLSSG criteria. The presence of insomnia in patients was detected using International Classification of Sleep Disorders (ICSD-II) criteria. Additionally, to evaluate the severity of the disease and quality of life, Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Dermatology Life Quality Index (DLQI) tests were applied to the patients with psoriasis.

Results – RLS frequency in patients with psoriasis was 28 (40%) compared to the control group 10 (14.2%), and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). IRLSSG severity scores were higher in patients with psoriasis who had insomnia secondary to RLS compared to those who did not have insomnia ($p < 0.001$). The mean values of PASI were 7.54 ± 6.52 in the presence of insomnia and 3.27 ± 2.69 in the absence of insomnia. The difference was statistically significant ($p < 0.001$). No significant difference was found in DLQI scores between patients with RLS and without RLS or between patients with and without insomnia ($p > 0.05$).

Discussions – RLS frequency in patients with psoriasis was significantly higher than in the control group. In addition, we found that RLS is more common but RLS severity was mildly high in patients with psoriasis relative to controls. However, there was a correlation between the increase in severity of RLS with secondary insomnia patients who were diagnosed with RLS. It may be beneficial to consider RLS and insomnia for each patient diagnosed with psoriasis.

Keywords: *restless legs syndrome, insomnia, psoriasis*

Háttér – Értékeljük a nyugtalan láb szindróma (RLS) prevalenciáját és súlyosságát psoriasisos betegek esetében, és vizsgáltuk annak hatását az alvásra és az életminőségre.

Módszerek – A vizsgálatba 70 psoriasisos beteget vontunk be a Trakya University Medical Faculty Dermatology Department és ugyanannak a központnak a neurológiai osztályáról, illetve 70 önkéntes kontroll vett részt a vizsgálatban. A nyugtalan láb szindróma súlyosságát az International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) kritériumok segítségével határoztuk meg az RLS diagnózisát kapott betegek esetében. Az insomnia fennállását az International Classification of Sleep Disorders (ICSD-II) segítségével határoztuk meg. Emellett értékeltük a betegség súlyosságát és az életminőséget a Psoriasis Area Severity Index (PASI) és a Dermatology Life Quality Index (DLQI) alapján a psoriasisos betegek esetében.

Eredmények – A psoriasisos betegek körében 28 esetben (40%) fordult elő RLS, míg a kontrollcsoportban 10 esetben (14,2%), a különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$). Az IRLSSG súlyossági pontszáma magasabb volt a psoriasisos betegek közül a szekunder insomniában szenvedők esetében, mint azokéban, akiknél nem volt jelen insomnia ($p < 0,001$). A PASI átlaga $7,54 \pm 6,52$ volt insomnia fennállásakor és $3,27 \pm 2,69$ insomnia nélkül. A különbség statisztikailag szignifikáns ($p < 0,001$). Nem találtunk szignifikáns különbséget a DLQI-pontszámában az RLS-ben szenvedő és attól mentes betegek, illetve az insomniában szenvedő és attól mentes betegek között ($p > 0,05$).

Megbeszélés – Szignifikánsan nagyobb volt az RLS gyakorisága a psoriasisos betegek között, mint a kontrollcsoportban. Amellett, hogy az RLS-t gyakoribbnak találtuk a psoriasisos csoportban, de enyhén súlyosabb is volt, mint a kontrollcsoportban. Korreláció állt fenn az RLS súlyosságának a fokozódása és szekunder insomnia között az RLS diagnózisát kapott betegek esetében. Érdemes lenne gondolni az RLS-re és az insomniára a psoriasisban szenvedő betegek esetében.

Kulcsszavak: *nyugtalan láb szindróma, insomnia, psoriasis*

Correspondent: Sibel GÜLER, MD, Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine; Edirne, Turkey (TR22000). Phone: +90 284 236 4981, fax: +90 284 223 4203. E-mail: drsibelguler@yahoo.com

Érkezett: 2015. március 30. Elfogadva: 2015. április 29.

Restless legs syndrome (RLS) is a disorder characterized by an unpleasant sensation or an indescribable uneasiness in both lower limbs. RLS is an important cause of sleeping disorder, with a varying prevalence of 9-29% among the population. Diagnostic criteria for RLS were defined in 1995¹ and revised by IRLSSG in 2003². RLS is an entity in which diagnosis is made based on clinical features, and there is no specific biologic marker for it. It is known that RLS causes a high morbidity, a decrease in productivity, a significant decrease in quality of life, depressive mood and social isolation^{3,4}.

RLS usually develops in two forms: primary or secondary. The primary form comprises most cases, and more than half of the patients have a positive family history⁵. RLS also can develop secondarily to several conditions, such as iron deficiency anaemia, peripheral neuropathy, renal dysfunction, diabetes mellitus, pregnancy, Parkinson's disease, fibromyalgia, chronic obstructive pulmonary disease and rheumatoid arthritis^{6,7}. It was reported that RLS is more common in patients with atopic dermatitis, especially in those in the active stage of the disease, and the etiopathogenesis has not been clarified. A disturbance in the dopaminergic and noradrenergic balance in the central nervous system is the most probable mechanism⁸. Most patients with RLS also suffer from insomnia or any other sleeping disorder. RLS is one of the most common causes of secondary insomnia. RLS patients also comprise a considerable proportion of the patient population who attend sleeping centers for medical help. RLS can lead to a significant amount of work loss and high social cost by causing lost productivity if the disease is severe.

Psoriasis is an inflammatory disorder of the skin that can coexist with many other diseases. It is reported that neural mechanisms play a role in psoriatic lesion formation. The association between psoriasis and myasthenia gravis, multiple sclerosis, and in a recent cohort study, Parkinson's disease, has been shown⁹. It is crucial to determine the frequency of RLS, a condition that can alter the patient's life quality, and its relationship is shown in many other neuropsychiatric diseases, as the skin and the brain originate from the same germ layer, the ectoderm.

The studies about insomnia accompanying RLS in patients with psoriasis are very limited⁸. There are no studies investigating the presence and severity of restless legs syndrome, as well as the presence of insomnia in patients with psoriasis. In this study, our aim was to explore the prevalence and severity of RLS in psoriasis patients and to investigate its effects on sleep and quality of life.

Methods

STUDY DESIGN AND CLASSIFICATION

A total of 140 individuals, including 70 patients with psoriasis and 70 healthy controls, were included in this study (with the approval no. 2013/44 of Trakya University Faculty of Medicine Ethics Committee, dated February, 27 2013). The patients were diagnosed in Dermatology Department of Trakya University Faculty of Medicine Hospital, and the control group was chosen from those who reported for a routine check up and had no psoriasis or other additional conditions that have a risk for developing RLS. Detailed medical histories of all patients were obtained in this prospective and clinical observation-based study. Family history of atopy or RLS was obtained. Adult patients with plaque-type psoriasis who received no local or systemic treatment in the preceding three months were included in this study, whereas patients with pustular, erythrodermic or other types of psoriasis as well as patients with arthritis were excluded. All of the participants were assessed before treatment to reveal the effects of the disease on RLS and insomnia more clearly. Patients were asked about any former use of alcohol, antidepressants, antihistamines, or antipsychotics and the existence of RLS and other similar symptoms during the use of these drugs. Created by the researchers, a survey of 56 items, including the demographic data of the participants and diagnostic criteria of RLS and insomnia, was applied to all participants. A scale was applied to the patients in whom RLS was detected in order to assess the severity of the disease according to criteria determined by IRLSSG. To assess the severity of the disease, the Psoriasis Area Severity Index (PASI)⁹ was used, and to evaluate the quality of life, the Turkish version of Dermatology Life Quality Index (DLQI)¹⁰ was used for all psoriasis patients.

ASSESSMENT OF RESTLESS LEGS SYNDROME

All of the participants took a survey regarding the existence of RLS and insomnia. The survey consisted of 56 items including the four cardinal signs determined by international RLS study group, and the usability of the survey was tested on 100 subjects². The four cardinal signs of RLS were: 1. an urge, often defined as discomfort, to move the feet; 2. motor uneasiness (an urge to move the legs or massage them to relieve the pain); 3. temporary relief with activity, worsening of symptoms by relaxation; and 4. worsening of symptoms at the end of the day or at night.

Table 1. Demographic distribution and clinical characteristics of patients and controls

	Patients with psoriasis (n=70)	Control group (n=70)	p
Sex, M/F	37/33	36/34	>0.05
Age/ years	38.84±13.1(19-63)	37.96±14.4 (18-73)	>0.05
Disease duration/ years	10.0±9.31 (1-32)		
Mean PASI	5.1±5.44 (3-27)		
Mean DLQI	11.2±6.84 (1-28)		
Nail involvement, %	20 (14%)		
Positive RLS, %	28 (40%)	10 (14.2%)	<0.001
Mean severity score	23.89±6.86 (14-39)	20.64±7.16 (10-29)	>0.05

DLQI: Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, RLS: Restless Legs Syndrome, M: Male, F: Female

Severity of the RLS symptoms was scored using the IRLSSG questionnaire consisting of 10 questions. Each question was answered out of four points with 40 points in total¹¹. The severity of the symptoms was classified into one of four categories, mild (1-10 points), moderate (11-20 points), severe (21-30 points), or very severe (31-40 points), according to the numerical values.

EXCLUSION CRITERIA

To rule out other underlying diseases, further examinations were performed on patients and the control group who exhibited RLS. Serum iron, iron binding capacity, ferritin, calcium, white blood cell count, hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, urea, creatinine levels, serum electrolytes, liver function tests, thyroid function tests and rheumatoid factor were analysed. Exclusion criteria for the study were: Pregnancy, diabetes mellitus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Parkinson's disease, end-stage renal failure, and the presence of anaemia (hemoglobin values <13.5 mg/dl in males and <12 mg/dl in females). In addition, those under 18 and over 65 were excluded from the study, as well as patients with types of psoriasis other than plaque-type and patients with arthritis and who received treatment in the last three months. Having a serum ferritin level of <5 ng/mL in females and <28 ng/mL in males was defined as iron deficiency anaemia. All of the patients and the control group were evaluated by the same neurologist for polyneuropathy. Exclusion of polyneuropathy was ensured by applying nerve conduction studies with standard neuropathy protocol on patients with RLS and the control group, even when there were no symptoms indicating a peripheral neuropathy.

Study population

The study group consisted of 70 patients with psoriasis [37 males (52.9%) and 33 females (47.1%)] and 70 healthy controls [36 males (51.4%) and 34 females (48.5%)]. The mean ages of the patients and the control group were 38.84±13.1 and 37.96±14.4 years, respectively. There was no significant difference between the patients and the control group in terms of age and gender (p>0.05).

Results

In our study, RLS was detected in 28 (40%) of 70 patients and in 10 (14.2%) of 70 individuals in the control group. There was a statistically significant difference between patients and the control group in terms of RLS (p<0.001). There was no significant difference in IRLSSG severity scores between all of the RLS patients and the control group (p>0.05). However, patients exhibited a higher IRLSSG severity score median value (23.89±6.86) than did the control group (20.64±7.16) (**Table 1**).

Seventeen (60.7%) of 28 patients with psoriasis and 6 (60%) of 10 participants from the control group who were diagnosed with RLS were found to have insomnia. There was no statistically significant difference between the patients and the RLS control group in terms of secondary insomnia frequency (p>0.05). However, there was a statistically significant difference in the IRLSSG severity score between the patients and controls with RLS, and the score for secondary insomnia was higher in patients than in the control group (p=0.007). Additionally, the IRLSSG severity score was higher in patients with psoriasis who were diagnosed with insomnia



Table 2. Positivity for restless legs syndrome (RLS) and insomnia and the distribution of patient and control groups according to the RLS severity category

	Patients with insomnia (n=17)	Without insomnia (n=11)	Control group (n=6)	p
Secondary insomnia n, (%)	17 (60.7)		6 (60)	>0.05
IRLSSG score	27.58±5.31		22.22±2.14	=0.007
IRLSSG score	27.58±5.31	18.18±4.77		<0.001
Primary insomnia n, (%)	10 (28.3)		3 (5.4)	<0.001

Table 3. The relationship between with insomnia and without insomnia for RLS, PASI, DLQI scores and IRLSSG score

	All RLS patients (n=28)	Patients with insomnia (n=17)	Without insomnia (n=11)	Control group (n=10)	p
Mean PASI score	5.86±5.69		4.59±5.28		>0.05
Mean PASI score		7.54±6.52 (0.3-24.1)	3.27±2.69 (0.6-27)		<0.001
DLQI score		14.05±7.83 (1-28)	10.00±6.69 (0-24)		>0.05

DLQI: Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, RLS: Restless Legs Syndrome

secondary to RLS than in those who were not diagnosed with insomnia, and the difference was statistically significant ($p < 0.001$). Patients with RLS and secondary insomnia ($n=17$) had a median IRLSSG severity score of 27.58 ± 5.31 , while the median score for those with RLS but without insomnia ($n=11$) was 18.18 ± 4.77 . There was a statistically significant difference ($p < 0.001$). Additionally, 10 patients without RLS had primary insomnia (23.8%), while only 3 individuals in the control group (5.4%) exhibited this condition; the difference was statistically significant ($p=0.008$) (Table 2.).

All of the patients with RLS had a mean PASI score of 5.86 ± 5.69 , while the mean score for patients without RLS was 4.59 ± 5.28 , and there were no statistically significant differences ($p > 0.05$). However, the mean PASI score was determined to be 7.54 ± 6.52 for RLS patients with secondary insomnia, while RLS patients without secondary insomnia had a score of 3.27 ± 2.69 . There was a statistically significant difference ($p < 0.001$).

The mean DLQI score for RLS patients was 12.46 ± 7.54 , while that of patients without RLS was 10.45 ± 7.54 . The difference was not statistically significant ($p=0.361$). Additionally, no significant difference was found in DLQI scores between patients with (14.05 ± 7.83) and without insomnia (10.0 ± 6.69) ($p > 0.05$) (Table 3.).

A weak positive correlation was found between PASI and DLQI scores and the IRLSSG severity

score. As PASI and DLQI scores increased, the IRLSSG severity score increased ($r=0.405$; $p=0.032$, $r=0.394$; $p=0.038$, respectively). Additionally, the IRLSSG severity score was higher in the severe group of patients with a grade 4 PASI score (10.9 ± 5.38), although the difference was not statistically significant.

Discussion

Thomas Willis first defined Restless Legs Syndrome (RLS) in 1685 in sleep-deprived patients who had discomfort in the legs. The most distinctive presentation of RLS is symptoms that become evident at night just before sleep, continue during sleep, resolve in the daytime, and wear off when shaking the legs or walking. Maintenance of the circadian rhythm of dopamine is a major factor in the pathogenesis of RLS. Although the significant improvement of symptoms with the administration of dopaminergic agents suggests a dopaminergic dysfunction, the pathogenesis of the disease is still unclear¹².

The genes responsible for the autosomal dominant, primary (idiopathic) form of RLS have been described on chromosome 9p, 12q and 14q³. The secondary form of RLS is more common, and more than 70% of cases are diagnosed after the age of 65. Early onset is more common in RLS patients with a positive family history¹³. We did not find any difference between the patients and the control group



in terms of genetic predispositions for the development of RLS in our study. It was observed that there is a higher rate of RLS in the families of the patients who suffer from insomnia secondary to RLS compared to those who do not. This finding is consistent with the reported relationship between RLS and sleep disorders and other psychiatric disorders, especially depression¹⁴. In addition, it was reported that patients diagnosed with sleep disorders carry a high risk for metabolic syndrome and other cardiovascular diseases and therefore should be monitored closely¹⁵.

Cicek et al. reported the prevalence of RLS in patients with psoriasis to be 18% in Middle Anatolia based on their study with 50 patients, and the prevalence was also higher compared to the control group⁸. In our study, the prevalence of RLS in patients with psoriasis was detected to be 40% in 70 patients, and the statistical significance was observed to be greater. This phenomenon may be due to the fact that we included more patients in our study. Moreover, when we consider that Edirne is located at the border of Europe and the prevalence of RLS is higher in Western societies, the prevalence of RLS in patients with psoriasis could have been influenced by geographical and racial characteristics.

It has been shown in the literature that insomnia is the most commonly observed symptom in patients diagnosed with primary RLS who have been admitted to a sleep center, but daytime sleepiness has been shown to be unimportant¹⁶. One study reported that the main complaint of 121 RLS patients is insomnia (47% of patients). In our study, 17 (60.7%) of 28 patients with psoriasis diagnosed with RLS had insomnia as well. The IRLSSG severity score was higher in patients with secondary insomnia than in the control group with secondary insomnia. Additionally, this study determined that primary insomnia higher in patients than in the control group. This finding suggests that psoriasis increases the frequency of insomnia, which may become primary and secondary insomnia. Additionally, insomnia was found to be more frequent in patients with high mean PASI scores in our study. This finding is significant because it suggests that sleep and quality of life are disrupted in cases of

psoriasis. Therefore, treatment of psoriasis should be performed in a multidisciplinary manner.

In another study, the mean IRLSSG severity score was detected to be higher compared to patients with atopic dermatitis and a control group⁸. However, in our study, there was a significant lack of a difference between patients and the control group in terms of the IRLSSG severity score. In our study, the mean IRLSSG severity score was higher in patients than in the control group. The difference in this score was only significant between patients and controls with RLS and secondary insomnia. The PASI score was determined to be higher in insomnia patients. We thus suggest that insomnia has an important impact on the relationship between psoriasis and RLS.

Although psoriasis is not a life-threatening condition, it has a significant impact on the lives of patients. Our study determined that as PASI and DLQI scores increase, the IRLSSG severity score increases, showing that RLS severity has a negative effect on psoriasis. Additionally, our study found no significant difference in the DLQI scores between patients with and without insomnia and between patients with and without RLS. However, patients had a higher median DLQI score than the control group. Determining the frequency of restless legs syndrome in psoriasis is important because this condition can cause develop secondary complications, such as psoriatic arthritis. Moreover, this information can help improve the quality of life of patients with a dermatologic disease.

In conclusion, RLS frequency in patients with psoriasis was significantly higher than in the control group. Additionally, signs of insomnia are evident in psoriatic RLS cases. Therefore, it is extremely important to detect and treat RLS and to avoid secondary or primary insomnia, which can result in psychological conditions, especially depression. It may be beneficial to consider RLS for each patient diagnosed with psoriasis and to treat the RLS if necessary. It is thought that these comorbid conditions have a negative effect on life and sleep quality and should be monitored closely in patients with psoriasis. However, further studies are needed to provide a better understanding of the subject.

REFERENCES

1. *Innes KE, Selfe TK, Agarwal P.* Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: A systematic review. *Sleep Medicine* 2011;12:623-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.018>.
2. *Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, et al.* Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Medicine* 2003;4:101-19.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00010-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00010-8).
3. *Cotter PE, O'Keefe ST.* Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:465-75.
<http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.4.465>.
4. *Innes KE, Selfe TK, Agarwal P.* Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: systematic review. *Sleep Med Rev* 2012;16:309-39.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2011.04.001>.
5. *Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL.* Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007;28:37-46.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0736-x>.
6. *Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW.* Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics* 2007;62:26-9.
7. *Nomura T, Inoue Y, Miyake M.* Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:380-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.20734>.
8. *Cicek D, Halisdemir N, Dertioglu SB, Berilgen MS, Ozel S, Colak C.* Increased frequency of restless legs syndrome in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:469-76.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04356.x>.
9. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) training. Available from: URL: http://pasitraining.com/pasi_score/index.html. Accessed October 08, 2014.
10. *Ozturkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT.* Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006;45:1300-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02881.x>.
11. *Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY.* The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-1035.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x>.
12. *Paulus W, Dowling P, Rijnsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A.* Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:1451-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.21533>.
13. *O'Keefe ST.* Secondary causes of restless legs syndrome in older people. *Age Ageing* 2005;34:349-52.
<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afi066>.
14. *Christophers E.* Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.08.006>.
15. *Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K.* Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:1671-83. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00400.2007>.
16. *Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al.* Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.11.1286>.

ÁTMENETI PSEUDOBULBARIS TÜNETCSOPORT EGYOLDALI FRONTÁLIS OPERCULARIS INFARKTUSOKNÁL

RÓZSA Anikó, TORÁK Gyöngyi, NAGY Éva, KOVÁCS Krisztina, GÁCS Gyula

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Neurológiai Osztály, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0339> | www.elitmed.hu

TRANSIENT PSEUDOBULBAR SYNDROME IN UNILATERAL FRONTAL OPERCULAR INFARCTS

Rózsa A, MD; Torák Gy, MD; Nagy É, MD; Kovács K, MD; Gács Gy, MD

Ideggyogy Sz 2015;68(9–10):339–345.

Kapcsolódó



cikk online

A klasszikus frontális opercularis szindróma (Foix–Chavany–Marie-szindróma) a frontális operculum kétoldali laesiójánál jön létre. A szerzők 2000-ben egy 70 éves nőbetegük hirtelen kialakult dysarthriája, teljes nyelészavara, a nyelv- és légyszájpadparesise, arcizomgyengesége és igen enyhe bal oldali hemiparesise hátterében jobb oldali (egyoldali) frontális opercularis infarktust találtak.

Ezt követően prospektíven gyűjtötték a tünetcsoportban szenvedő betegeket, és a közleményben 12 esetről számolnak be. Megbeszéljük az egyoldali laesiónál létrejövő átmeneti pseudobulbaris tünetcsoport mechanizmusát, amit a diaschisis hatáson kívül aligha magyarázhat más.

Kulcsszavak: frontális opercularis szindróma, egyoldali frontális opercularis szindróma, pseudobulbaris tünetek, diaschisis

The classic anterior (frontal) opercular syndrome (Foix–Chavany–Marie sy.) is a cortical pseudobulbar palsy mainly due to bilateral lesions of anterior brain operculum. In 2000 the authors had a 70-year old female patient with acute onset of swallowing and speaking difficulty. Neurological examination established a left facial central palsy, the palsy of the tongue and the soft palate, dysarthry, difficulty in chewing with left side hemiparesis. The CT scan showed a right side (one-sided) frontal opercular ischemic lesion.

This event switched their attention especially to this group of cases and subsequently the authors collected 12 patients with these symptoms. Authors discuss the pathomechanism of transient pseudobulbar palsy that occurs due to unilateral opercular lesion that the diaschisis effect might explain.

Keywords: frontal opercular syndrome, unilateral frontal opercular syndrome, pseudobulbar palsy, diaschisis

Levelező szerző (correspondent): Dr. RÓZSA Anikó, Péterfy Sándor Utcai Kórház, Neurológiai Osztály; Budapest.
E-mail: rossanny@freemail.hu

Érkezett: 2013. június 1. Elfogadva: 2014. április 18.

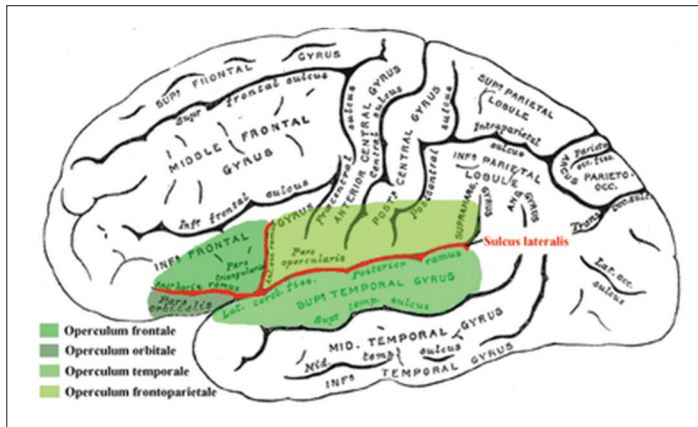
Az opercularis szindróma ritka kórkép, mely az opercularis cereбрalis cortex kétoldali laesiója következtében jön létre^{1,2}.

Anatómiailag az operculum az insulát fedő cortex és a subcorticalis fehérállomány együttese, amely frontális, parietális és temporális részből áll.

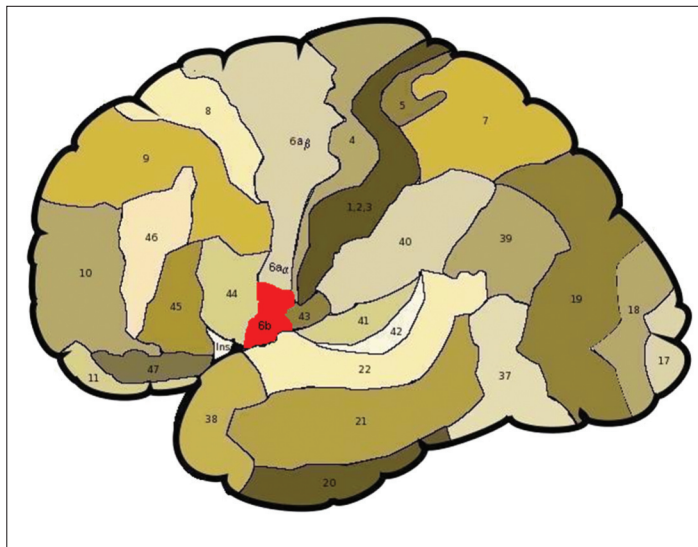
A frontális operculum a gyrus frontalis inferior hátsó részéből áll (pars triangularis, pars opercula-

ris és a pars orbitalis caudalis része), a parietális operculumot a gyrus praecentralis és postcentralis alsó része és az alsó parietális lobus elülső és alsó része alkotja, a temporális operculumot pedig a gyrus temporalis superior képezi³ (**1. ábra**).

Az operculum, *Br6b* mezőjének (**2. ábra**) szerepét a rágás, nyelvmozgások, artikuláció, nyelés centrális szervezésében részben ingerléses vizsgálá-



1. ábra. Az operculum anatómiája



2. ábra. Az agy convex felszínének Brodmann szerinti felosztása, benne a mozgató mezők (Br4, Br6a, Br6b)

tok eredményei (Foerster), részben a paralysis progressiva szövettani vizsgálatai tankönyvi adattá tették.

Az első leírók szerint az opercularis szindróma a frontális opercularis cortex kétoldali érintettsége esetén jön létre „anterior opercularis szindróma”, „facio-labio-glossopharyngo-laryngo-brachial paralysis” avagy „corticalis típusú pseudobulbar paralysis” nevekkel is illetik^{3,4}.

A tünetegyüttes első leírója Magnus volt (1837)¹, azonban nevét mégis a későbbiekben (1926) több esetet is közlő francia szerzőkről kapta, így vált Foix–Chavany–Marie-szindrómaként is ismertté^{2,5,6}.

Az „anterior opercularis szindróma” típusosan

az arc, a nyelv, a garat és rágóizmok működésének elvesztését jelenti^{2,4,7,8}.

A parietalis operculum sérülése esetén a „posterior opercularis szindróma” „cheiro-oral szindróma” jön létre, ami a contralateralis arc és végtag szenzoros funkcióinak elvesztésével jár⁹.

A tünetek általában vascularis eredetűek^{3,4}, de leírták trauma, tumor, akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM), sclerosis multiplex (SM), fejlődési rendellenesség, neurodegeneratív betegség, vírusencephalitis, toxoplazmosis következményeként is^{3,8,10,11,12}.

Az irodalomban szerepel néhány egyoldali opercularis laesiónál jelentkezett tartós pseudobulbaris tünetcsoport is, de amennyire a leírásokból kiderül, ilyenkor az egyoldali opercularis infarktus mellett a másik oldalon lacunaris infarktusokat találtak^{13,14}.

2000-ben figyeltünk fel egy féloldali opercularis infarktushoz társuló, csaknem izolált, múltó bulbaris tünetcsoportra.

A 70 éves nőbeteg hirtelen kialakult súlyos dysarthriáját, teljes nyelészavarát, a nyelv és a lágy-szájpad bénulását, kétoldali mimikai izomgyengeségét észleltük enyhe bal oldali hemiparesis mellett. Koponya-CT-n, illetve MR-en jobb oldali frontális opercularis infarktust találtunk, az ellenoldalon és az agytörzsben nem volt eltérés.

Ezt követően prospektíven és szisztematikusan figyeltünk erre a tünetcsoportra és 2003-ban hat esetről számoltunk be¹⁵.

A közleményünk megírásáig összesen 12 esetet gyűjtöttünk össze, munkánkban ezek kórtörténetét elemeztük.

Esetismertetések

Egy 70 éves nőbeteg hirtelen kialakult artikulációs zavar, nyelésképtelenség és „nyelvdagadás” miatt szállították kórházunk belgyógyászati osztályára.

A beteg anamnézisében multiplex gyógyszerallergia szerepelt, ezért tünetei hátterében allergiát feltételezve intravénás szteroidot és intramuscularis kalciumot kapott. A terápia hatástalansága miatt neurológiai kivizsgálásra osztályunkra helyezték. Vascularis kockázati tényezőként enyhe diabest, hypertoniát és hypercholesterinaemiát találtunk, távolabbi anamnézisében kezelt hyperthyreosis szerepelt.

Felvételekor bulbaris jellegű dysarthriát, rágási nehezítettséget, teljes nyelésképtelenséget, a szemhéjzárás kétoldali gyengeségét, mindkét oldali renyhén mozgó mimikai izmokat, a nyelv és a lágy-szájpad kétoldali paresisét találtuk, enyhe bal oldali hemiparesis mellett.



Myasthenia gravis, nyúltvelői infarktus, kétoldali supranuclearis laesióból származó pseudobulbaris paralysis merült fel differenciáldiagnosztikai kérdésként. A kolinészteráz-bénító hatástalan volt, Wallenberg-szindróma egyéb tünetét nem észleltük, pseudobulbaris bénulás nem szokott egy lépésben bekövetkezni és betegünkönél korábbi vascularis attackra nem volt adat.

Koponya-CT-n jobb oldali frontális opercularis infarktus ábrázolódott, melyet a későbbiekben koponya-MR-vizsgálat is megerősített. A frontális opercularis elváltozás egyértelmű volt, az agytörzs és a bal félteke teljesen intaktak bizonyult, subcorticalis laesio sem látszott.

A nyaki erek ultrahangvizsgálata a kétoldali arteria carotis interna atherosclerosisát mutatta, az echokardiográfiás vizsgálat hypertoniás cardiomyopathiát igazolt.

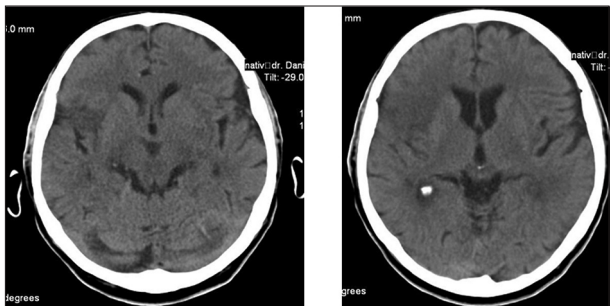
Betegünket kezdetben nasogastrialis szondán keresztül kellett táplálni. Tünetei két hét után kezdtek javulni, három héttel később szinte teljesen regresszáltak, enyhe bal oldali facialis aszimmetria maradt vissza.

Ezt követően 11 hasonló beteget észleltünk, akiknél hirtelen dysarthria, dysphonia, dysphagia alakult ki különböző mértékű arc-, nyelv-, légyszájpad-paresis mellett a klasszikus frontális opercularis szindróma tüneteivel hasonlóan. Eseteink adatait az **1. táblázatban** foglaltuk össze (**3–5. ábra**).

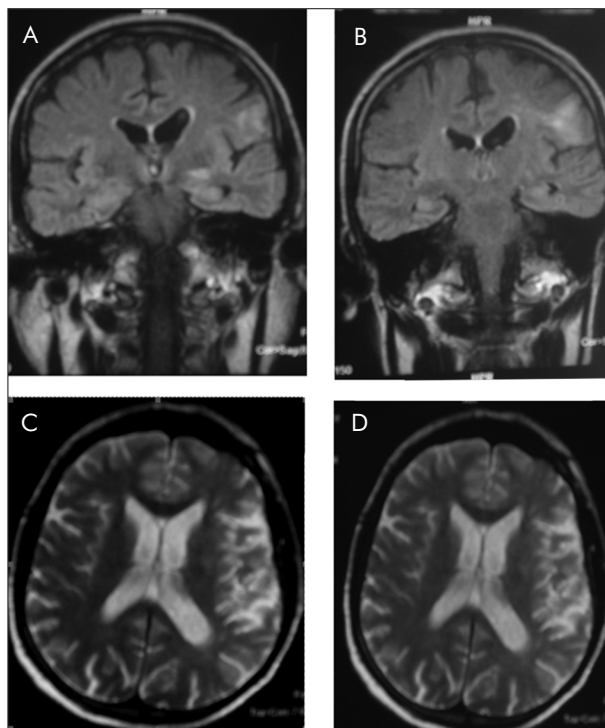
A betegeknél részletes vascularis átvizsgálás történt (carotis duplex scan, szívultrahang, kockázati tényezők felmérése).

A tünetek háttérben CT-, illetve MR-vizsgálat az opercularis régióban igazolt féloldali ischaemiás laesiót, az agytörzs és az ellenoldali félteke minden betegünkönél ép volt, öt esetben jobb oldali (szubdomináns), hét esetben bal oldali (domináns) laesio volt megfigyelhető.

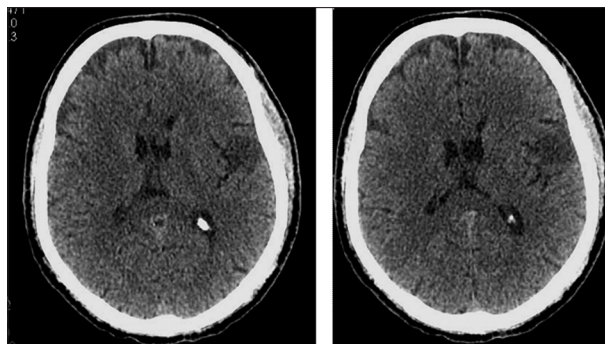
Dysarthria a mindennapi tapasztalat szerint számos kiterjedt infarktushoz előfordulhat¹⁶, ezért opercularis szindrómáról csak több bulbaris tünet jelenléte esetén beszélhetünk.



3. ábra. Nyolcvanöt éves férfi beteg koponya-CT-képe, jobb oldali frontális opercularis hipodenzitás, infarktus



4. ábra. Hetvenéves férfi beteg koponya-MR-vizsgálata; mind a T1-es súlyozású coronaris képeken (A, B), mind pedig a T2-es súlyozású axialis képeken (C, D) a bal oldali frontális operculumban hiperintenzitás, infarktus látszik



5. ábra. Hetvennyolc éves férfi beteg koponya-CT-képe, bal oldali frontális opercularis hipodenzitás, infarktus

Közülük kiemelkedik ugyan a nyelés zavara, de jól ismert, hogy noha a nyelés jelentős részben automatikus folyamat, felnőtténél *iniciálása* akaratlagosan történik, és ezért nem tiszta tudatú betegeknél gyakran tapasztalunk dysphagiát, mely ilyenkor ugyancsak nem sorolható a pseudobulbaris tünetek közé. A megfigyelt 12 betegünk mindegyikének tudata tiszta, általános állapota jó volt, és egy beteg kivételével a hosszúpályatünetek enyhék voltak.

Betegeink kórtörténete azt bizonyítja, hogy nem





1. táblázat. Betegünk legfontosabb adatai

Kor, nem	Kezdeti tünetek	Kockázati tényezők	Koponya-CT, koponya-MRI	CDS, TTE	Kimenetel
70 éves nő	súlyos fokú bulbaris jellegű dysarthria teljes nyelésképtelenség teljes n. XII. paresis, mindkét oldali lágyszájpadbénulás, mindkét oldali garat- és lágyszájpadreflexek kiestek mindkét oldali arcizom paresis mindkét oldali szemhéjzárás gyengült enyhe bal oldali hemiparesis	hyperthyreosis HT, DM hyperlipidaemia	jobb oldali frontálisan hypodensitas jobb oldali frontális kéreg és fehérdőlmány, illetve jelintenzitás-fokozódás (proton, T2, FLAIR) bal oldali féltéke, illetve agytörzs ép	atherosclerosis cardiomyopathia hypertonia	két hét alatt majdnem teljes tüneti regresszió bal oldali szájszög-aszimmetria maradt vissza
51 éves nő	átmeneti motoros aphasia, dysarthria súlyos dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és lágyszájpadreflexek jobb oldali centrális n. VII. és n. XII. paresis jobb oldali szemérem szűkebb jobb oldali felső végtagi túlsúlyú hemiparesis	hypertonia (HT), aethylismus, dohányzás	bal oldali frontotemporalis hypodensitas bal oldali frontotemporalis vascularis laesionnak megfelelő kép az agytörzs és a jobb féltéke ép	bal oldali szignifikáns ACI stenosis negatív	dysphagia, hemiparesis megszűnt, enyhe szófaladási nehézség maradt vissza bal oldali ACI endarterectomia
53 éves férfi	enyhe dysarthria enyhe dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és lágyszájpadreflexek bal oldali centrális n. VII.	dohányzás	jobb oldali frontoopercularis hypodensitas jobb oldali frontoopercularis vascularis laesio, bal oldali féltéke, illetve agytörzs ép	jobb oldali 60%-os ACI stenosis negatív	centrális VII. paresis kivételével teljes gyógyulás
64 éves férfi	enyhe dysarthria enyhe dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és lágyszájpadreflexek bal oldali centrális n. VII. és n. XII. paresis bal felső végtagi közepes fokú paresis	HT NIDDM dohányzás hyperlipidaemia	jobb oldali frontotemporalis hypodensitas jobb oldali frontotemporalis jelintenzitás-fokozódás (proton, FLAIR, T2) bal oldali féltéke és agytörzs ép	jobb oldali ACI occlusio balkamra-hypertrophia	kezdeti progresszió (bal oldali alsó végtagi paresis) dysphagia, dysarthria megszűnt, enyhe bal oldali felső végtagi és centrális VII., XII. paresis maradt vissza
81 éves férfi	súlyos dysarthria súlyos dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és lágyszájpadreflexek jobb oldali centrális n. VII. és XII. paresis jobb oldali felső végtagi közepes fokú paresis	HT	bal oldali frontoopercularis hypodensitas bal oldali frontoopercularis vascularis laesio, jobb oldali féltéke és agytörzs ép	atherosclerosis cardiomyopathia hypertonia	agyidegtünetek, paresis mérséklődtek dysphagia megszűnt, enyhe dysarthria maradt vissza
51 éves nő	súlyos dysarthria súlyos dysphagia jobb oldali garat- és lágyszájpadreflexek kiestek jobb oldali centrális n. VII. és n. XII. paresis jobb oldali hemiplegia	nincs	bal oldali frontotemporalis hypodensitas vascularis elterés a CT-n leírt lokalizációban, a jobb oldali féltéke és agytörzs ép	mindkét oldali ACI-ban plakkok jelzett MI	dysarthria, dysphagia megszűnt közepes fokú hemiparesis maradt vissza



1. táblázat. Folytatás

Kor, nem	Kezdeti tünetek	Kockázati tényezők	Koponya-CT, koponya-MRI	CDS, TTE	Kimenetel
85 éves férfi	súlyos fokú dysarthria súlyos dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és légyszájpadreflexek bal oldali centrális n. VII.paresis bal felső végtagi enyhe paresis	pitvarfibrilláció	jobb oldali frontális operculumban 35x45 mm-es hypodensitas, bal oldali féltéke, illetve agytörzs intakt jobb oldali frontális operculum infarktusa, bal oldali féltéke, illetve agytörzs intakt (3. ábra)	jelzett atherosclerosis	dysarthria, dysphagia két hét alatt megjavult, bal oldali enyhe paresise maradt vissza
80 éves férfi	közepes fokú dysarthria közepes fokú dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és légyszájpadreflexek jobb oldali centrális. VII.paresis jobb oldali centrális n. XII. paresis jobb oldali felső végtagi enyhe paresis	AMI HT	akutan negatív bal oldali frontális opercularis infarktus, jobb oldali félték és az agytörzs intakt	közepes fokú atherosclerosis cardiomyopathia hypertonica	dysarthria, dysphagia körülbelül 10 nap alatt megjavult, enyhe jobb oldali paresis és jobb oldali centrális VII. paresis maradt vissza
56 éves nő	közepes fokú dysarthria közepes fokú dysphagia mindkét oldali renyhe garat és légyszájpadreflexek bal oldali centrális VII. paresis bal oldali centrális XII. paresis bal oldali közepes fokú hemiparesis	HT	jobb oldali frontotemporalisan a 4 cm átmérőjű hypodensitas nem készült	közepes fokú atherosclerosis negatív	dysarthria, dysphagia egy hét alatt megjavult, bal oldali paresis fokozatosan javult
70 éves férfi	enyhe dysarthria enyhe dysphagia mindkét oldali kiváltható garat- és légyszájpadreflexek jobb oldali centrális n. VII. paresis jobb oldali felső végtagi enyhe paresis	NIDDM HT ASU	bal oldali frontális operculumban hypodensitas bal oldali frontális opercularis vascularis laesio, bal oldali féltéke ép, illetve agytörzs intakt (4. ábra)	bal oldali ACI oclusio negatív	dysarthria, dysphagia körülbelül 10 nap alatt megjavult, jobb oldali enyhe paresise maradt vissza
56 éves nő	enyhe dysarthria enyhe dysphagia mindkét oldali garat- és légyszájpadreflexek renyhék jobb oldali centrális n. VII. paresis jobb oldali felső végtagi enyhe paresis	NIDDM HT	bal oldali frontális opercularis vascularis laesio, bal oldali féltéke ép, illetve agytörzs intakt nem készült	mérsékelt fokú atherosclerosis negatív	dysarthria, dysphagia két hét alatt megjavult, jobb oldali enyhe paresise és centrális VII. paresis maradt vissza
78 éves férfi	motoros aphasia, dysarthria enyhe dysphagia mindkét oldali renyhe garat- és légyszájpadreflexek jobb oldali centrális n. VII. paresis jobb oldali centrális n. XII. paresis jobb oldali felső végtagi közepes fokú paresis	HT	bal oldali frontális opercularis vascularis laesio, illetve agytörzs intakt (5. ábra)	kifejezett fokú atherosclerosis	dysphagia két nap alatt megszűnt, 10 nap alatt motoros aphasia sokat javult, enyhe jobb felső végtagi paresis, minimális centrális n. VII. paresis maradt vissza



is nagyon ritkán, az egyoldali féltekei laesio is okozhat pseudobulbaris tüneteket.

Betegeink nagy részénél (11 beteg) a pseudobulbaris tünetek teljesen visszafejlődtek, egy betegnél dysarthria maradt vissza. Az egyéb tünetek (végtagparesis, agyidegtünetek, aphasia) szintén nagymértékű javulást mutattak.

Az eltelt időszakban klasszikus frontális opercularis szindrómát, ami az operculum kétoldali laesiójánál jön létre, nem láttunk. Betegeinknél a féloldali károsodásnál kialakult tünetek sokkal jobb indulatúak voltak és nagymértékű, aránylag gyors javulást mutattak.

A vizsgált időszakban (2000–2012), a prospektív adatgyűjtés miatt fokozottan figyeltünk pseudobulbaris tünetek, főleg nyelészavar előfordulására. Olyan *egyoldali* infarktus okozta pseudobulbaris tünetcsoporttal, ahol a lokalizáció nem kérgi, nem opercularis lett volna (centrum semiovale, capsula interna, mesencephalon), nem találkoztunk.

Megbeszélés

A pseudobulbaris paralysis koncepciója (alsó agyidegtünetek kétoldali felső motoneuron-laesióknál) már jó ideje ismert volt, amikor *Foix, Chavany* és *Marie* felhívták a figyelmet arra, hogy ez a tünetcsoport (dysarthria, anarthria, dysphagia, rágászavar és kétoldali, egész arcra kiterjedő facialis paresis) az opercularis régió kétoldali károsodásából is származhat^{2, 3}.

A kétoldali opercularis laesiók klinikai megjelenéséről nem kevés adat gyűlt össze, ugyanakkor egyoldali opercularis laesióknál jelentkező tünetcsoportokról ritkán számoltak be, és akkor is, mint a bevezetőnkben említettük, a féloldalás csak az operculum laesiójára vonatkozott egyértelműen, és mellette ellenoldali lacunaris vagy egyéb fehérállományi laesiókat írtak le^{10, 14}.

A *múló* tünetcsoportok a klinikusokban nyilván kisebb izgalmat keltettek, és így ilyen eseteket csak elvétve közöltek. Ha az első betegünk csaknem izolált bulbaris tünetei (köztük a teljes nyelésképtelenség, jó általános és tudatállapot mellett) nem keltenek némi differenciáldiagnosztikai gondot (myasthenia gravis, lateralis nyúltvelői infarktus), nem biztos, hogy a CT-korszak előtt, illetve a teljes remisszió után az eset további megfontolásokra készített volna bennünket.

A mozgató agyidegek supranuclearis rostozatának egyoldali sérülése nem okoz tüneteket sem a rágóizmokban, sem a légyszájpad, garat, gége izmaiban. Egyedül a száj körüli mimikai izmok és a m. genioglossus lesz érintett a hemiparesis oldalán.

Ezért hagyományosan feltételezzük, hogy a VII. és XII. agyidegek ezeket az izmokat ellátó sejtjeihez menő supranuclearis rostozat túlnyomóan kereszttezett. A többi, a VII. és XII. agyideg által ellátott izom supranuclearis beidegzését illetően – hasonlóan az V., IX. és X. agyidegekhez – úgy tartjuk, annak fele-fele azonos oldali, illetve kereszttezett rostozat.

Egyoldali supranuclearis sérülésnél ezeknek a mozgatóagyideg-magvaknak akár kétoldali működészavara is várható lehetne, hiszen mindkét oldalon a felső kapcsolat 50%-a kiesik, ennek ellenére a klinikai gyakorlatban ilyen tünetekkel nem találkozunk.

Mégis olyan eseteket mutatunk be, ahol egyoldali sérülésnél, bár *múló*, de egyértelműen kétoldali, pseudobulbaris jellegű tüneteket észleltünk.

Tapasztalataink szerint a supranuclearis *rostozat* egyoldali sérülése például a capsula internában *múló* pseudobulbaris tüneteket *sem* okoz, csak a féloldali opercularis kérgi laesio jár ilyen tünetekkel. Ezen belül is kérdés, hogy a Br4 alsó része, avagy a Br6b érintettsége hozza létre a tüneteket. Opercularis laesio ezen a kis helyen bármelyiket vagy mindkettőt érintheti, CT vagy MRI alapján ez nem dönthető el. Mindenesetre az a megfigyelésünk, hogy a Br4 áréából kiinduló rostozat, s így nyilvánvalóan maga a Br4 egyoldali sérülése sem okoz *múló* pseudobulbaris tüneteket, arra utal, hogy a döntő ok a Br6b laesiója.

Azt az átmeneti zavart, ami egy „felső” kapcsolatot hirtelen megváltozásából származhat, nevezte *Monakow* diaschisisnek. Bizonyos kapcsolatok sérülésénél (például frontális lebeny-cerebellum) funkcionális képalkotó vizsgálatokkal kimutatható a működésváltozás, de az agytörzsi mozgatóagyideg-magvak esetében a jelenlegi módszerek nem alkalmasak erre.

Ennek ellenére az egyoldali opercularis laesiónál létrejövő átmeneti pseudobulbaris tünetcsoport magyarázatára a diaschisisen kívül aligha jön más szóba.

A *múló* pseudobulbaris tünetek diaschisises okát a jövőben funkcionális képalkotó eljárások igazolhatják.





IRODALOM

1. *Magnus A.* "Fall von Aufhebung des Willenseinflusses auf einige Hirnnerven," *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medicin*, pp. 258–266, 1837.
2. *Foix C, Chavany JA, Marie J.* Diplegie facio-linguomasticatrice d'origine cortico-sous-cortical sans paralysie des membres. *Revue Neurologique* 1926;33:214-9.
3. *Bruyn GW, Gathier JC.* The operculum syndrome. *Handbook of clinical Neurology*. Vinken PJ, Bruyn GW, ed Amsterdam. North Holland 1969;2:776-83.
4. *Mao CC, Coull BM, Golper LA, Rau MT.* Anterior operculum syndrome. *Neurology* 1989;39:1169-72. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.39.9.1169>.
5. *Bogousslavsky J, Dizereñes K, Regli F, et al.* Opercular cheiro-oral syndrome. *Arch Neurolgy* 1991;48:658-61. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1991.00530180116027>.
6. *Millán PA, Montes MI, Uribe CS, et al.* Síndrome biopercular: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Biomedica* 2008;28:183-90. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v28i2.89>.
7. *Weller M.* Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix-Chavany-Marie syndrome and automatic voluntary dissociation Revisited. *Journal of Neurology*. 1993; 240:199-208. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00818705>.
8. *Lekhjung T, Raju P, Rana PVS.* Opercular syndrome. Case reports and review of literature. *Neurology Asia* 2010;15: 145-52.
9. *Gordon N.* The opercular syndrome or the Foix-Chavany-Marie syndrome. *JR Coll Physicians Edib* 2007;37:103-6.
10. *Bakar M, Kirshner HS, Niaz F.* The opercularsubopercular syndrome: four cases with review of the literature. *Behavioral Neurology*.1998;11:97-103. <http://dx.doi.org/10.1155/1998/423645>.
11. *Pender MP, Ferguson SM.* Dysarthria and dysphagia due to the opercular syndrome in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:817-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506073481>.
12. *Weller M, Poremba M, Dichgans J.* Opercular syndrome without opercular lesions: Foix-Chavany-Marie syndrome in progressive supranuclear motor system degeneration. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1990;239:370-2. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01734544>.
13. *Posteraro L, Pezzoni F, Varalda E, et al.* A case of unilateral opercular syndrome associated with subcortical lesion. *Journal of Neurology* 1991;238:337-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00315334>.
14. *Yildiz ÖK, Cevik S, Öztoprak I, et al.* Foix-Chavany-Marie syndrome due to unilateral opercular infarction. *Cumhuriyet Med J* 2010;32:251-6.
15. *Torák Gy, Nagy E.* Poszter a Magyar Stroke Társaság 2003-as kongresszusán.
16. *Ropper AH.* Severe dysarthria with right hemisphere stroke. *Neurology* 1987;37:1061. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.37.6.1061>.



MULTIMODAL QUANTITATIVE CHARACTERIZATION OF INTRACRANIAL EPIDERMOID CYSTS: PRELIMINARY RESULTS

Andrea HORVÁTH^{1, 2, 3*}, Szilvia Anett NAGY^{1, 3*}, Gábor PERLAKI^{1, 3, 4}, Gergely ORSI^{1, 3, 4}, Péter BOGNER^{1, 3}, Tamás DÓCZI^{2, 4}

¹Diagnostic Centre of Pécs, Pécs

²Department of Neurosurgery, University of Pécs, Pécs

³Department of Experimental Neuroimaging and Clinical Neuroradiology, University of Pécs, Pécs

⁴MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0347> | www.elitmed.hu

AZ INTRACRANIALIS EPIDERMOID CYSTÁK MULTIMODÁLIS KVANTITATÍV JELLEMZÉSE: ELŐZETES EREDMÉNYEK

Horváth A, MD; Nagy SzA, MSc; Perlaki G, MSc; Orsi G, PhD; Bogner P, MD, PhD; Dóczy T, MD, DSc.
Ideggyogy Sz 2015;68(9–10):347–355.

Background and purpose – The differentiation of epidermoid cysts from other intracranial lesions with CT and conventional MR imaging is challenging. The risk of residual and recurrent disease is high and multimodal imaging should therefore promote a precise differential diagnosis. Since epidermoid cysts are histologically identical to middle ear cholesteatomas, MRI methods that are useful in the diagnosis of cholesteatoma; specifically EPI DWI and a non-EPI diffusion subtype (HASTE DWI) may possibly be applicable to epidermoid cysts. Besides testing the diagnostic utility of these methods on epidermoid cysts, our goal was to quantify the T1 and T2 relaxation times, the ADC values and the magnetization transfer ratios in order to acquire objective, characteristic information about their structure and contents. Finally, our goal was to provide the physician with a reliable, multimodal diagnostic tool that supports accurate surgical planning.

Methods – Two patients with epidermoid cysts were examined. Besides the conventional MR scans EPI DWI, HASTE DWI, quantitative T1, T2 and magnetization transfer measurements were performed mapping with a 3T MR scanner. After image registration, T1, T2 relaxation times and the magnetization transfer ratio inside a ROI were determined according to the lesion location on HASTE DWI. Mean ADC values inside the epidermoid cysts were also calculated by both mono-exponential and bi-exponential diffusion models.

Results – Our results revealed relatively high T1 and T2 relaxation times and ADC values, and low magnetization transfer ratios in both subjects.

Bevezetés – Problémás az epidermoid cysta elkülönítése más intracranialis laesióktól CT és konvencionális MR-módszerek használatával. A magas reziduális és kiújulási ráta miatt a multimodális képalkotás nagy szerepet kap a pontos differenciáldiagnosztikában. Mivel az epidermoid cysta szövettanilag azonos a középfül-cholesteatomával, az utóbbi diagnosztikájában alkalmazott MR-módszerek, úgymint az EPI DWI és a non-EPI HASTE DWI hasznos lehet epidermoid cystáknál is. Így célunk volt ezeknek a módszereknek a kipróbálása epidermoid cystákon, valamint a T1 és T2 relaxációs idők, az ADC és magnetizációstranszfer-értékek kvantifikálása, hogy objektív, az epidermoid cysta összetételére karakterisztikus információt nyerjünk. Végül célunk volt, hogy megbízható, multimodális diagnosztikus módszert adjunk a klinikus kezébe, ami segíti a precíz sebészeti tervezést.

Módszer – Két, epidermoid cystával rendelkező beteget vizsgáltunk. A konvencionális MR-képek mellett EPI DWI, HASTE DWI, kvantitatív T1-, T2- és magnetizációstranszfer-vizsgálatok készültek 3T MR-géppel. A képregisztrációt követően a HASTE DWI alapján a laesióra helyezett ROI-ban meghatároztuk a T1-T2 relaxációs időket és a magnetizációstranszfer-arányokat. Kiszámítottuk az ADC-értékeket mind a monoexponenciális, mind a biexponenciális diffúziós modell alapján.

Eredmények – Eredményeink relatív magas T1 és T2 relaxációs időket és ADC-értékeket, valamint alacsony magnetizációstranszfer-arányokat mutattak mindkét beteg esetében.

Correspondent: Andrea HORVÁTH, MD, Diagnostic Centre of Pécs; 7623 Pécs, Rét u. 2. Phone: 72/242 312, fax: 72/242 315, e-mail: horvath.andrea3@pte.hu

*The first two authors made equal contributions to this work.

Érkezett: 2014. április 10. Elfogadva: 2014. május 14.



Conclusion – HASTE-DW MRI provides accurate morphologic information on epidermoid cysts, while T1, T2, ADC and magnetization transfer ratio maps are quantitative techniques. Thus the combination of these methods results in a confident preoperative diagnosis and aids to determine the indication of retreatment in the event of recurrence.

Keywords: *diffusion weighted MRI, epidermoid cyst, magnetic resonance imaging, magnetization transfer contrast imaging*

Következtetés – A HASTE DWI pontos morfológiai információt nyújt az epidermoid cystárol, míg a T1-, T2-, ADC értékek és magnetizációstranszfer-arány kvantitatív módon képes jelezni az elváltozást. Így e módszerek kombinációja a biztos preoperatív diagnózis szolgáltatása mellett segítik a reoperáció indikációjának felállítását kiújuló tumor esetén.

Kulcsszavak: *diffúziósúlyozott MRI, epidermoid cysta, mágnesesrezonancia-vizsgálat, magnetizációstranszfer-vizsgálat*

Intracranial epidermoid cysts (ECs) are congenital lesions of ectodermal origin located in the posterior fossa¹⁻³. They grow slowly, and surgical treatment is necessary only if they become symptomatic. Complete resection without producing a severe neurological deficit is difficult in consequence of the adherence to the surrounding cranial nerves and vessels, and a residue and recurrence are therefore common^{4,5}.

Moreover, the differential diagnosis may be challenging. As it is identical in density and intensity to cerebrospinal fluid (CSF), the EC is indistinguishable from arachnoid cyst on computed tomography (CT) and on conventional magnetic resonance images (MRI). Atypical epidermoids are also common, and the differential diagnosis should include other intracranial lesions, such as craniopharyngeoma, acoustic schwannoma, dermoid cyst, cavernous angioma, ganglioglioma, inflammatory cyst and dilated CSF spaces^{4,6-8}. Current conventional imaging methods are therefore not sufficient for a reliable assessment of ECs, whereas multimodal, quantitative imaging studies would promote a precise differential diagnosis and accurate microsurgical planning. Further, a detailed imaging follow-up would promote determination of the indication of retreatment in the event of recurrence.

Since ECs are histologically identical to middle ear cholesteatomas^{5,9,10}, the MRI methods used in the diagnosis of cholesteatoma might be applicable to EC.

Specifically, echo planar diffusion-weighted imaging (EPI DWI) has proved highly specific for both middle ear cholesteatoma and intracranial EC^{2,11-14}. Quantification of diffusion is possible through calculation of the apparent diffusion coefficient (ADC) via a mono-exponential or bi-exponential model¹⁵. The bi-exponential decay corresponds to a fast (ADC_{fast}) and a slow (ADC_{slow}) diffusion pool¹⁶, which have not yet been measured in epidermoids. Despite this, the major limitation of EPI DWI is that

it is prone to susceptibility artifacts, especially at air-bone interfaces. This may inhibit the detection of both cholesteatomas and epidermoids which are typically located close to the skull base^{9,11,17-19}.

The non-EPI half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo diffusion weighted sequence (HASTE DWI) was recently demonstrated to overcome the limitations of EPI DWI and to be able to identify middle ear cholesteatoma with high specificity and sensitivity^{18,20-23}. Besides lacking susceptibility artifacts, HASTE DWI exhibits improved spatial resolution^{9,20,21,23,24}. However, we are not aware of any reports on the application of this sequence in the detection of ECs.

At the same time, conventional MRI methods, EPI DWI and HASTE DWI provide only morphological, qualitative information. Conversely, quantitative MR techniques have been developing rapidly in recent years. T1 and T2 mapping are used for quantitative measurements of the T1 and T2 relaxation times of a certain tissue in order to characterize its inherent properties. This might permit the differentiation of pathologies in the future through the utilization of specific T1 and T2 values²⁵⁻²⁷.

Although there have so far been only a few reports on the use of magnetization transfer imaging (MTI) in the diagnosis of intracranial ECs, the method might offer advantages in view of its high sensitivity for the macromolecular content of tissues⁴.

The aim of our present study was to test techniques that have proved useful in the diagnosis of middle ear cholesteatoma for their ability to facilitate the diagnosis of ECs with particular emphasis on a comparison of EPI DWI and non-EPI HASTE DWI. We also set out to quantify T1 and T2 relaxation times and the magnetization transfer ratio (MTR) of ECs in order to obtain characteristic information about their structure and contents. A further goal was to provide the physician with a reliable, multimodal diagnostic tool that supports accurate microsurgical planning.





Material and methods

PATIENTS

Two patients with the suspicion of intracranial EC underwent MRI before surgery. The diagnosis of EC was confirmed both surgically and histologically. A postoperative MRI was performed to check on the lack of residual disease. Informed consent was obtained from both subjects.

Case 1

A 23-year-old male patient had undergone ocular surgery because of strabismus a year earlier. Although his vision had improved, he still felt nauseous and light-headed and experienced fasciculation in his right forearm. An MRI examination was therefore requested. The MRI showed a lesion in the fourth ventricle, extending to the basal cisterna with marked brainstem compression (**Figure 1**).

Case 2

A 54-year-old man presented at the neurology service with a history of severe headache. The MRI examination revealed an EC in the cerebellopontine angle. Preventive surgery was performed, because the lesion had already caused mild brainstem compression (**Figure 2**, **Table 1**).

MRI

MRI was performed with a 3 T Magnetom TIM Trio whole-body MRI scanner (Siemens AG, Erlangen, Germany) using a 12-channel phased-array head coil.

Besides the conventional T1, T2, proton density (PD)-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, spin echo EPI DWI was performed with the following parameters: repetition time (TR) 4800 ms, echo time (TE) 128 ms, 20 axial slices, slice thickness 4 mm, 1.2 mm gap, field of view (FOV) 250×188 mm², matrix 192×192, bandwidth 1302 Hz/Px, 5 averages, b values: 500, 1000, 2000, 3000, 4000 and 5000 s/mm².

Additionally, axial and coronal HASTE-DW

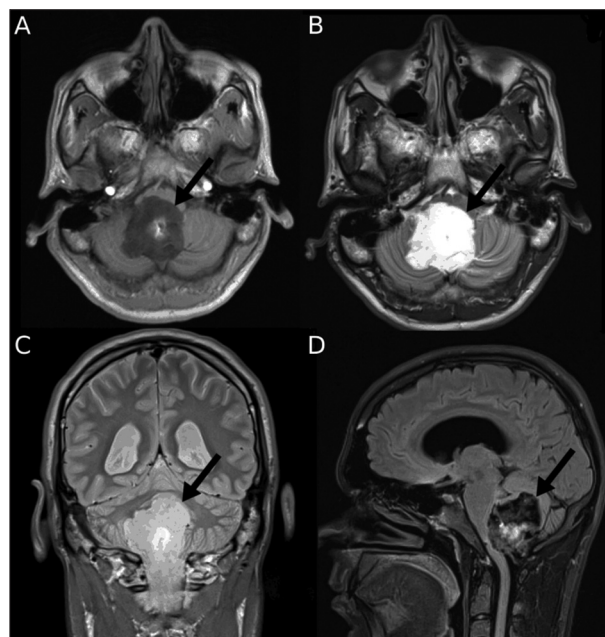


Figure 1. Conventional MR images of patient 1. The EC is indicated by the arrow. Axial T1-weighted MRI (A), axial T2-weighted MRI (B), coronal PD-weighted MRI (C) and sagittal FLAIR (D)



Figure 2. Conventional MR images of patient 2. The EC is indicated by the arrowhead. Axial T1-weighted MRI (A), axial PD-weighted MRI (B) and coronal T2-weighted MRI (C)

images were acquired (TR 3310 ms, TE 122 ms, 11 slices, slice thickness 4 mm, 1.2 mm gap, FOV 220×220 mm², matrix 192×192, flip angle 165°, 15 averages, b factor 1000 s/mm²).

Quantitative T1 imaging was carried out with an inversion recovery turbo spin echo sequence (TR 3000 ms, TE 8.1 ms, inversion time (TI) 100 ms, 400 ms, 700 ms, 1100 ms, 1400 ms, 2000 ms, 15 axial slices, slice thickness 3 mm, no gap, FOV

Table 1. Patient characteristics

Patient	Age (years), gender	Location of EC	Lesion size (mm)	Time between MRI and surgery (days)
1	23, M	fourth ventricle	37×20	1
2	54, M	CPA	35×10	22

M: male, CPA: cerebellopontine angle



200×175 mm², matrix 128×128, flip angle 90°). Quantitative multi-echo T2 imaging was performed using a Carr-Purcell-Meiboom-Gill imaging sequence with the following parameters (TR 4500 ms, TE 12.4 ms, 24.8 ms, 37.2 ms, 49.6 ms, 62 ms, 74.4 ms, 86.8 ms, 99.2 ms, 111.6 ms, 124 ms, 15 axial slices, slice thickness 3 mm, no gap, FOV 210×210 mm², matrix 128×128, flip angle 180°).

For the MTI acquisition, a 3D gradient echo sequence was used with and without an offset magnetization transfer saturation pulse. The parameters are as follows: TR 35 ms, TE 6 ms, 30 slices, slice thickness 3 mm, 0.6 mm gap, FOV 250×188 mm², matrix 256×256, flip angle 10°, bandwidth 160 Hz/Px.

Image analysis

Images were examined by two experts (A.H. and S.A.N.) who were blinded to the results of surgery. The diagnosis of EC was made if the lesion displayed high signal intensity in comparison with the brain tissue on HASTE DWI.

T1 and T2 maps were calculated by using Matlab software (The MathWorks, Inc., Natick, MA). The rest of the image analysis was performed by using FSL software (FMRIB Software Library v5.0, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). MTR maps were calculated via the formula.

$$MTR = \frac{M_{OFF} - M_{ON}}{M_{OFF}} \cdot 100\%$$

Brain extraction was applied on all images, using FSL Brain Extraction Tool²⁸.

A region of interest (ROI) was placed over the lesion on axial HASTE DWI. Care was taken to approach, but not to exceed the margin of the EC. The HASTE DWI was then spatially co-registered to the T1 map, the T2 map and the MTR map with 6 degrees of freedom. The transformation matrices of this process were used to co-register the ROI created on the HASTE DWI to the maps. This step allowed localization of the EC on all maps (**Figure 3**). Finally, the mean T1, T2 relaxation times, and mean MTR values were measured in the ROI.

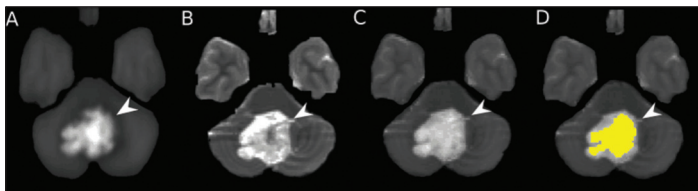


Figure 3. Image registration and ROI creation. Axial HASTE DWI (A) and T1 map (B) of patient 1. Fusion of co-registered HASTE DWI and T1 map (C). ROI creation on co-registered images (D)

Since the EPI DWI was distorted by a susceptibility artifact, the ROI created on the HASTE DWI would not have indicated the epidermoid reliably on the DWI images and ADC maps. A ROI was therefore created within the epidermoid on the EPI DWI separately at $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ image at the same location as on HASTE DWI. Diffusion data processing was next performed with use of the Matlab software curve-fitting toolbox. The mean ADC value within the ROI was calculated by mono-exponentially fitting the b_0 , b_{500} and b_{1000} signal intensities with the equation $I = I_0 \exp(-b \text{ADC})$, where I is the signal intensity in the presence of diffusion sensitization, I_0 is the signal intensity in the absence of diffusion sensitization, b is the b value and ADC is the apparent diffusion coefficient. Besides this, ADC_{slow} , ADC_{fast} , and f_{slow} were also calculated by applying a bi-exponential fit with all b values with the equation $I/I_0 = f_{fast} \exp(-b \text{ADC}_{fast}) + f_{slow} \exp(-b \text{ADC}_{slow})$, where I is the signal intensity in the presence of diffusion sensitization, I_0 is the signal intensity in the absence of diffusion sensitization, ADC_{slow} and ADC_{fast} are ADC values, and f_{fast} and f_{slow} are the fractions of the fast- and slow- diffusing components contributing to the signal ($f_{fast} = 1 - f_{slow}$).

Results

In one of the patients, EC occupied the entire fourth ventricle and extended into the cisterna magna. In the other patient, the epidermoid was located in the cerebellopontine angle.

Both lesions showed heterogeneous hypointensity on the T1-, and hyperintensity on T2- and proton density-weighted images relative to the grey matter. Likewise, they showed isointensity or slight hyperintensity on all T1-, T2- and proton density-weighted sequences relative to the CSF. However, in Case 1, the core of the epidermoid appeared to be hyperintense in all sequences. In the FLAIR sequences, the ECs exhibited heterogeneous hyperintense signal intensity as compared with the CSF.

On both EPI DWI and HASTE DWI, the lesions demonstrated high signals (**Figures 4** and **5**).

The mean ADC value of mono-exponential decay in the epidermoids was $10.25 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$. The bi-exponential analysis revealed that ADC_{slow} was $3.54 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, ADC_{fast} was $21.38 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ and f_{slow} was 44.38%.

In the ECs, the mean T1 relaxation time was 2605.58 ms while the mean T2 relaxation time was 584.62 ms.

The ECs demonstrated low signal intensity and

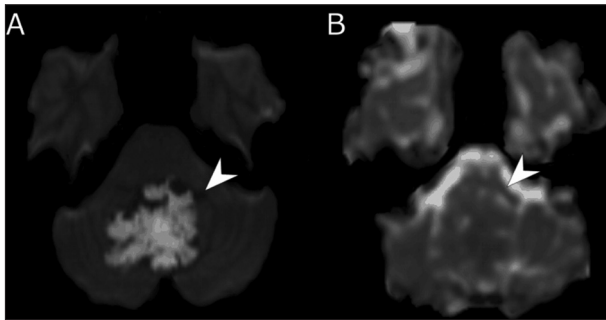


Figure 4. DWI of patient 1. DWI with $b=0$ (A) and ADC map (B)

quite good contrast on MTR images (Figure 6). The mean MTR inside the lesion was 13.32%. The values of the quantitative parameters are presented in Table 2.

Discussion

Intracranial ECs are remnants of ectodermal epithelial tissue from the 5th-6th weeks of embryogenesis, when neural tube closure occurs^{12, 29}. They consist of a stratified squamous epithelial capsule filled with desquamated keratin debris and cholesterol crystals (11, 30). They account for 1% of all intracranial tumours. 90% of the lesions are intradural, with locations in the cerebellopontine angle (40-50%), the fourth ventricle, the middle cranial fossa and the suprasellar cistern^{1, 2, 31}. Since they have high residual and recurrence rates, complete resection is advocated^{5, 29, 32}, which may be aided by multimodal imaging. In our study, modern methods used in cholesteatoma imaging were tested on two ECs, with emphasis on quantitative tissue characterization.

CONVENTIONAL MRI

There are many reports on the appearance of epidermoids on conventional MR images. In most cases, their signal intensity is similar to that of the CSF: hypointense on T1-weighted images, and hyperintense on both T2- and PD-weighted

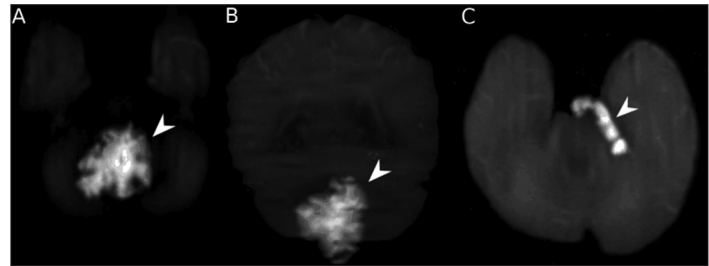


Figure 5. HASTE DWI. Axial (A) and coronal (B) HASTE-DW images of patient 1. Axial HASTE DWI of patient 2 (C)

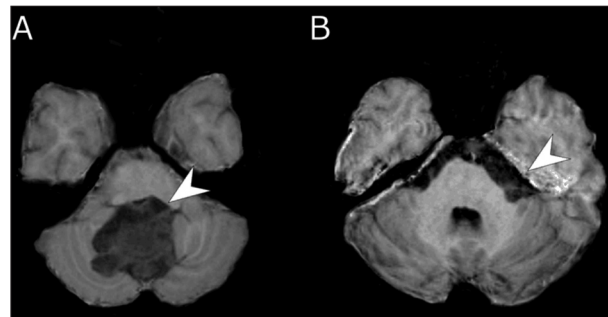


Figure 6. MTR of patient 1 (A) and patient 2 (B). The ECs are marked by the arrowheads

images^{1-4, 6, 8, 10, 11, 30}. In our study, both ECs exhibited such signal intensities on conventional images. In fact, in one patient, the lesion exhibited a hyperintense core on all conventional sequences, possibly as a result of haemorrhage. Although ECs are avascular, tumour growth may result in the leakage of irritant contents. This leads to granulation, which appears to be responsible for the haemorrhage⁸.

On FLAIR images CSF, is nulled out. Hence, epidermoids exhibit high contrast-to noise ratios besides appearing heterogeneously hyperintense, for which reason some authors consider FLAIR to be superior to T1-, T2- and PD-weighted images in the diagnosis of epidermoids^{2-4, 11, 30}. In our view, FLAIR provides an appropriate picture as concerns the margin and the multilobular structure of ECs. However, conventional MRI alone does not seem satisfactory in the diagnosis of EC in consequence of the slight and inconstant differences in signal

Table 2. Quantitative data

Patient	T1 (ms)	T2 (ms)	MTR (%)	ADC (10^{-4} mm ² /s)	ADC _{fast} (10^{-4} mm ² /s)	ADC _{slow} (10^{-4} mm ² /s)	f _{slow} (%)
1	2567.53	605.27	12.66	8.90	21.90	3.33	52.04
2	2643.64	563.99	13.98	11.60	20.86	3.75	46.72
mean	2605.58	584.63	13.32	10.25	21.38	3.54	44.38



intensity. Admittedly, the role of conventional MRI techniques should be to aid surgical planning by promoting an assessment of the relationship of the lesions with surrounding structures.

DWI

Solid lesions with restricted diffusion appear hyperintense on DWI and hypointense on ADC maps, which allows their differentiation from fluid-containing structures^{11, 15}. ECs are hyperintense on DWI at high b values³²⁻³⁴, but the origin of this hyperintensity is controversial¹¹. While the DWI signal additionally depends on both proton density and T2 values, ADC is independent of these factors¹⁵. ADC maps are therefore necessary to determine whether the high signal of epidermoids on DWI is caused solely by diffusion restriction or whether the T2 shine-through effect also plays a role.

Our mono-exponential analysis results revealed an ADC value of $10.25 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, which was distinctly lower than that of the CSF ($28.4 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$)³⁵, but higher than in normal white matter ($6.37 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$)³⁶, implying faster diffusion. This is in agreement with previous findings (**Table 3**). Even so, there is no concordance between authors as regards the explanation of diffusion study results. *Suzuki* et al. report that the high ADC value is due to CSF interstices extending into the EC¹⁹, while other authors explain the findings in terms of the presence of the T2 shine-through effect^{2, 11, 12, 33, 37}. In contrast, *Laing* et al.³⁴, *Dutt* et al.³⁰, *Liu* et al.⁴ and *Sirin* et al.¹⁰ believe that diffusion restriction is responsible for the high signal on DWI, although none of them calculated ADC values. Further, *Jindal* et al. suggest a high keratin content as the factor responsible for DWI hyperintensity³⁸.

Overall, our findings are in accordance with those of other reports which have proposed that diffusion is higher in ECs than in the brain parenchyma, but the T2 shine-through effect predominates, overwhelming the signal attenuation resulting from the increase in diffusion.

Diffusion can be described more precisely by a bi-exponential model with the use of multiple high b-values. This model distinguishes a fast (ADC_{fast}) and a slow (ADC_{slow}) water diffusion pool. In our study, ADC_{fast} , ADC_{slow} and p_{slow} were all higher than the corresponding data for the white matter ($ADC_{fastWM} = 12.28 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{slowWM} = 1.06 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p_{slowWM} = 31.97\%$)³⁶.

Although EPI DWI is useful to differentiate ECs from arachnoid cysts and it can be quantified, the method has serious disadvantages. The distortion due to a susceptibility artifact rules out the application of the same ROIs as used for the other images. These susceptibility effects usually occur at air-bone interfaces close to the skull base, where ECs are often located¹¹.

HASTE DWI

The non-EPI-based HASTE DWI is now widely used in the diagnosis of middle ear cholesteatoma, thanks to its high sensitivity and specificity. It has been suggested that HASTE DWI performs better than EPI DWI in the detection of middle ear cholesteatoma because of the lack of a susceptibility artifact, higher imaging matrix and better spatial resolution^{9, 18, 20-24}. However, we are not aware of reports of HASTE DWI being used in the diagnosis in EC. In our study, both ECs demonstrated a hyperintense signal on HASTE DWI. In contrast with what was seen on EPI DWI, the lesions had clearly-defined margins, and displayed no distur-

Table 3. Results of previous measurements of diffusion in ECs

Source	Method	Number of patients	b values s/mm ²	ADC 10 ⁻⁴ mm ² /s	Explanation of DWI hyperintensity
Tsuruda et al. 1990	SE DWI	2	100	not quantified	
Laing et al. 1999	EPI DWI	3	0-1500	only DWI	diffusion restriction
Chen et al. 2001	EPI DWI	8	0, 250, 500, 750, 1000	11.97 ± 1.58	T2 shine-through
Annet et al. 2002	EPI DWI	6	0, 1000	10.70	T2 shine-through
Dutt et al. 2002	EPI DWI	2	NA	not quantified	diffusion restriction
Liu et al. 2003	EPI DWI	7	0, 400, 800, 1000	not quantified	diffusion restriction
Hakyemez et al. 2005	EPI DWI	15	0, 1000	11.57 ± 1.2	T2 shine-through
Sirin et al. 2005	EPI DWI	19	0, 500, 1000	not quantified	diffusion restriction
Suzuki et al. 2007	non-EPI LSDWI	10	5, 1000	10.6 ± 1.2	CSF inclusion
Lai et al. 2007	EPI DWI	3	1000	8.1-10.4	T2 shine-through
Hu et al. 2008	EPI DWI	6	0, 1000	10.95 ± 1.33	T2 shine-through

NA: non-available



tion on HASTE DWI, which permitted a correct assessment of the extent and location of the ECs. This is of great importance from the aspect of the success of complete resection. Since HASTE DWI allows the detection of lesions 2-3 mm in size, the method might well be reliable in the detection of residual or recurrent ECs. For all these reasons, we believe that EPI DWI should be complemented by HASTE DWI in the diagnosis and post-surgical follow-up of ECs.

T1 AND T2 MAPPING

T1 and T2 relaxation times depend on the chemical and physical environments of the protons of the water in the tissue. In particular, T1 characterizes the interaction with the environment, while T2 is characteristic of the interaction with neighbouring protons. The contrast between normal and pathologic tissue is therefore based on differences in tissue microstructure. Measurement of T1 and T2 relaxation times promote an understanding of the inherent properties of a tissue and facilitate a quantitative assessment of the tissue pathology²⁵⁻²⁷. Measurements of T1 and T2 relaxation times in ECs do not appear to have been reported previously.

Our study revealed longer T1 and T2 relaxation times than those in normal grey and white matter in both patients³⁹. Interestingly, our preliminary investigations indicated that both T1 and T2 relaxation times were higher in the ECs than in middle ear cholesteatomas (unpublished data). Since the lesion consists mainly of desquamated keratin debris, these T1 and T2 values might be characteristic of keratin, in support of the view of *Jindal et al.*³⁸ that the high signal on DWI is due to the high keratin content of the lesion. The long T2 relaxation time also confirms the fact that the T2 shine-through effect is responsible for the high signals on EPI DWI and HASTE DWI. Despite being a rather lengthy procedure, quantification may well further increase the sensitivity and specificity of the measurements.

REFERENCES

1. *Chen CY, Wong JS, Hsieh SC, Chu JS, Chan WP.* Intracranial epidermoid cyst with hemorrhage: Mr imaging findings. *AJNR American journal of neuroradiology* 2006;27:427-9.
2. *Chen S, Ikawa F, Kurisu K, Arita K, Takaba J, Kanou Y.*

MTI

MTI is based on the interaction between free and bound protons, and provides a different type of tissue contrast. MTR indicates the quantity of protons bound to macromolecules present in tissues. Free water has MTR values close to 0%, whereas in white matter this ratio is relatively high (30-60%)⁴⁰. In our study, the ECs gave low signals and quite good contrast on MTI. The low MTR values suggested that the ECs contained a low amount of bound protons. This correlates with our DWI results, indicating higher diffusion in the lesions than in the brain parenchyma. The drawback of the method is that MTR values are highly dependent on the flip angle and transmit field non-uniformity^{4, 40}.

A limitation of our study was the very low number of patients. Another potential limitation is that EPI DWI pictures could not be spatially co-registered to HASTE DWI pictures, due to distortion. As a result, the ROIs that were used in all the other images could not be used on EPI DWI.

Conclusions

In our study, techniques that had proved useful in the diagnosis of middle ear cholesteatoma were tested on EC. Complete resection without giving rise to neurological morbidity requires careful preoperative planning with the aid of modern imaging modalities. Although conventional MRI techniques are not specific for ECs, they do aid surgical planning. It seems likely, that HASTE DWI is specific and sensitive for EC, and it might be superior to EPI DWI in the diagnosis of EC. The relatively long T2 relaxation times, the higher ADC and the low MTR imply that the T2 shine-through effect is probably responsible for the specific high signal on both HASTE DWI and EPI DWI. Quantification provided additional information on the inherent properties of ECs. Application of a combination of these techniques results in a highly confident preoperative diagnosis and provides the surgeon with a powerful tool.

- Quantitative mr evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging. *AJNR American journal of neuroradiology* 2001;22:1089-96.
3. *Karantanas AH.* Mr imaging of intracranial epidermoid

- tumors: Specific diagnosis with turbo-flair pulse sequence. Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society 2001;25:249-55.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111\(00\)00069-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-6111(00)00069-0).
4. Liu P, Saida Y, Yoshioka H, Itai Y. Mr imaging of epidermoids at the cerebellopontine angle. Magnetic resonance in medical sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine 2003;2:109-15. <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.2.109>.
 5. deSouza CE, deSouza R, da Costa S, Sperling N, Yoon TH, Abdelhamid MM, et al. Cerebellopontine angle epidermoid cysts: A report on 30 cases. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1989;52:986-90. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.52.8.986>.
 6. Kallmes DF, Provenzale JM, Cloft HJ, McClendon RE. Typical and atypical mr imaging features of intracranial epidermoid tumors. AJR American journal of roentgenology 1997;169:883-7. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.169.3.9275916>.
 7. Warakaulle DR, Anslow P. Differential diagnosis of intracranial lesions with high signal on t1 or low signal on t2-weighted MRI. Clinical radiology 2003;58:922-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260\(03\)00268-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9260(03)00268-X).
 8. Ren X, Lin S, Wang Z, Luo L, Jiang Z, Sui D, et al. Clinical, radiological, and pathological features of 24 atypical intracranial epidermoid cysts. Journal of neurosurgery 2012;116:611-21. <http://dx.doi.org/10.3171/2011.10.JNS111462>.
 9. Mas-Estelles F, Mateos-Fernandez M, Carrascosa-Bisquert B, Facal de Castro F, Puchades-Roman I, Morera-Perez C. Contemporary non-echo-planar diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatomas. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc 2012;32:1197-213. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.324115109>.
 10. Sirin S, Gonul E, Kahraman S, Timurkaynak E. Imaging of posterior fossa epidermoid tumors. Clinical neurology and neurosurgery 2005;107:461-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.11.007>.
 11. Hakyemez B, Aksoy U, Yildiz H, Ergin N. Intracranial epidermoid cysts: Diffusion-weighted, flair and conventional mr findings. European journal of radiology 2005;54:214-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.06.018>.
 12. Hu XY, Hu CH, Fang XM, Cui L, Zhang QH. Intraparenchymal epidermoid cysts in the brain: Diagnostic value of mr diffusion-weighted imaging. Clinical radiology 2008;63:813-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2008.01.008>.
 13. Jindal M, Doshi J, Srivastav M, Wilcock D, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:181-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-009-1023-7>.
 14. Plouin-Gaudon I, Bossard D, Fuchsmann C, Ayari-Khalfallah S, Froehlich P. Diffusion-weighted mr imaging for evaluation of pediatric recurrent cholesteatomas. International journal of pediatric otorhinolaryngology 2010;74:22-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.035>.
 15. Wheeler-Kingshott CAM, Barker GJ, Steens SCA, van Buchem MA. The diffusion of water. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 203-56.
 16. Nagy SA, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Kamson DO, Mike A, et al. Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis. Magnetic resonance imaging 2013;31:286-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.07.007>.
 17. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D, Vaneecloo FM, Desaulty A, Vincent C. Diffusion-weighted mr imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma. Radiology 2006;238:604-10. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2381041649>.
 18. Profant M, Slavikova K, Kabatova Z, Slezak P, Waczulikova I. Predictive validity of MRI in detecting and following cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; 69:757-65. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1706-8>.
 19. Suzuki C, Maeda M, Matsumine A, Matsubara T, Taki W, Maier SE, Takeda K. Apparent diffusion coefficient of subcutaneous epidermal cysts in the head and neck comparison with intracranial epidermoid cysts. Academic radiology 2007;14:1020-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2007.05.014>.
 20. Ilica AT, Hidir Y, Bulakbasi N, Satar B, Guvenc I, Arslan HH, Imre N. Haste diffusion-weighted MRI for the reliable detection of cholesteatoma. Diagn Interv Radiol 2012; 18:153-8.
 21. Khemani S, Lingam RK, Kalan A, Singh A. The value of non-echo planar haste diffusion-weighted mr imaging in the detection, localisation and prediction of extent of postoperative cholesteatoma. Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery 2011;36:306-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-4486.2011.02332.x>.
 22. De Foer B, Verbruggen JP, Bernaerts A, Meersschaert J, Kenis C, Pouillon M, et al. Middle ear cholesteatoma: Non-echo-planar diffusion-weighted mr imaging versus delayed gadolinium-enhanced t1-weighted mr imaging—value in detection. Radiology 2010;255:866-72. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091140>.
 23. Huins CT, Singh A, Lingam RK, Kalan A. Detecting cholesteatoma with non-echo planar (haste) diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2010;143:141-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.02.021>.
 24. Dhepnorrarat RC, Wood B, Rajan GP. Postoperative non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging changes after cholesteatoma surgery: Implications for cholesteatoma screening. Otolaryngology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolaryngology and Neurotology 2009;30:54-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e31818edf4a>.
 25. Tofts PS. The future of qmr: Conclusions and speculation. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 611-617.
 26. Gowland PA, Stevenson VL. T1: The longitudinal relaxation time. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 111-41.
 27. Boulby PA, Rugg-Gunn FJ. T2: The transverse relaxation time. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 143-201.
 28. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. Human brain mapping 2002;17:143-155. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>.
 29. Iaconetta G, Carvalho GA, Vorkapic P, Samii M. Intracerebral epidermoid tumor: A case report and review of the literature. Surgical neurology 2001;55:218-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(01\)00346-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(01)00346-9).
 30. Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, Irving RM. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts. Otolaryngology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology



- Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology 2002;23:84-92.
<http://dx.doi.org/10.1097/00129492-200201000-00019>.
31. *Kaido T, Okazaki A, Kurokawa S, Tsukamoto M.* Pathogenesis of intraparenchymal epidermoid cyst in the brain: A case report and review of the literature. *Surgical neurology* 2003;59:211-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019\(02\)01042-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-3019(02)01042-X).
 32. *Nguyen JB, Ahktar N, Delgado PN, Lowe LH.* Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial epidermoid tumors. *Critical reviews in computed tomography* 2004;45:389-427.
<http://dx.doi.org/10.3109/10408370490903543>.
 33. *Annet L, Duprez T, Grandin C, Dooms G, Collard A, Cosnard G.* Apparent diffusion coefficient measurements within intracranial epidermoid cysts in six patients. *Neuroradiology* 2002;44:326-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00234-001-0726-2>.
 34. *Laing AD, Mitchell PJ, Wallace D.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of intracranial epidermoid tumours. *Australasian radiology* 1999;43:16-9.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1673.1999.00619.x>.
 35. *Helenius J, Soinnie L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, et al.* Diffusion-weighted mr imaging in normal human brains in various age groups. *American Journal of Neuroradiology* 2002;23:194-9.
 36. *Orsi G, Aradi M, Nagy SA, Perlaki G, Trauninger A, Bogner P, et al.* Differentiating white matter lesions in multiple sclerosis and migraine using monoexponential and biexponential diffusion measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2014:n/a-n/a.
 37. *Lai PH, Hsu SS, Ding SW, Ko CW, Fu JH, Weng MJ, et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in intracranial cystic mass lesions. *Surgical Neurology* 2007;68(Suppl 1):S25-36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surneu.2007.07.080>.
 38. *Jindal M, Riskalla A, Jiang D, Connor S, O'Connor AF.* A systematic review of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of postoperative cholesteatoma. *Otolology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology* 2011;32:1243-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822e938d>.
 39. *Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS, Jr.* Nmr relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 1999;9:531-8.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(199904\)9:4<531:AID-JMRI4>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1522-2586(199904)9:4<531:AID-JMRI4>3.0.CO;2-L).
 40. *Tofts PS, Steens SCA, van Buchem MA.* *Mt: Magnetization transfer. Quantitative MRI of the brain: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 257-98.*



EXTREME DELTA BRUSH EEG PATTERN IN A CASE WITH ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS

Elif SÖYLEMEZ, Betül Tekin GÜVELI, Dilek ATAKLI, Merve YATMAZOĞLU, Turan ATAY, Cengiz DAYAN

Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology, Neurosurgery, Department of Neurology, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.68.0357> | www.elitmed.hu

EXTRÉM DELTA-TÜSKE EEG-MINTÁZAT ANTI-NMDA-RECEPTOR-ENCEPHALITIS ESETÉBEN

Söylemez E, MD; Güveli BT, MD; Ataklı D, MD; Yatmazoğlu M, MD; Atay T, MD; Dayan C, MD
Ideggyogy Sz 2015;68(9–10):357–360.

Kapcsolódó



Anti-N-methyl-D-aspartate receptor NMDA-R encephalitis is caused by antibodies against the NMDA-R and characterized by a severe encephalopathy with psychosis, epileptic seizures and autonomic disturbances. This disorder is often accompanied with malignancies, especially ovarian teratoma. Some patients' EEGs show a different pattern similar to the waveforms of premature infants and this pattern is specifically named as extreme delta brush (EDB). We report a 24-year-old female having anti-NMDA receptor encephalitis and EDB pattern.

Keywords: Anti-NMDA receptor encephalitis, EEG, extreme delta brush, prognosis

Az anti N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDA-R) encephalitist az NMDA-R elleni antitestek okozzák, jellemzője a súlyos encephalopathia pszichózissal, epilepsziás rohamokkal és autonóm zavarokkal. A kórképet gyakran kísérik malignus daganatok, főleg az ovarium teratomája. Egyes betegek esetében az EEG-n a koraszülött csecsemők mintázatához hasonló hullámformák látszanak, ennek neve az extrém delta-tüske (EDB). Beszámolunk 24 éves nőbetegünkről, akinél anti-NMDA-receptor encephalitis és EDB-mintázatot láttunk.

Kulcsszavak: anti-NMDA-receptor-encephalitis, EEG, extrém delta-tüske, prognózis

Correspondent: Dr. Burcu YUKSEL, Antalya Research and Training Hospital, Neurology Department 07050 Muratpaşa/Antalya, Turkey. Phone: +90-242-238 39 85; fax: +90-242-2494462, e-mail: dr.burcuy@hotmail.com

Érkezett: 2014. október 14. Elfogadva: 2015. január 5.

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R) encephalitis is an immune-mediated disorder that is often paraneoplastic, treatable, and can be diagnosed serologically. The disorder was recognized in 2007, has been increasingly identified as a significant cause of autoimmune and paraneoplastic encephalitis. Most patients with anti-NMDA-R encephalitis develop a multistage illness that progresses from initial psychiatric symptoms to memory disturbance, seizures, dyskinesia, and catatonia. It usually begins with a prodromal phase suggestive of an acute or subclinical upper respiratory tract

infection that lasts for up to two weeks¹⁻³. Within two weeks patients usually develop psychiatric symptoms. Neurological features include cognitive problems, oro-facial dyskinesias, limb and trunk choreoathetosis, dystonia, rigidity, autonomic instability and seizures^{1, 2}. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain is unremarkable. Electroencephalograms (EEG) usually show nonspecific slowing of background activity. Extreme delta brush (EDB) is a recently described electroencephalographic pattern presented in only one third of patients and consists of a nearly contin-

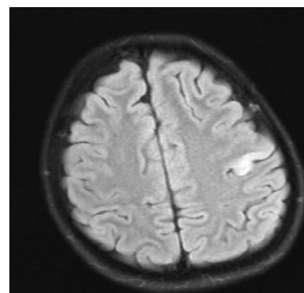
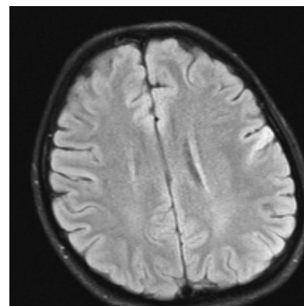
uous combination of delta activity with superimposed fast activity, usually in the beta range, in patients taking no sedative or anesthetic medications^{4,5}. Definitive diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis is established by demonstrating NMDA-R antibodies in patients' serum or cerebrospinal fluid (CSF). Management of anti-NMDA-R encephalitis is immunotherapy and tumor removal.

Case report

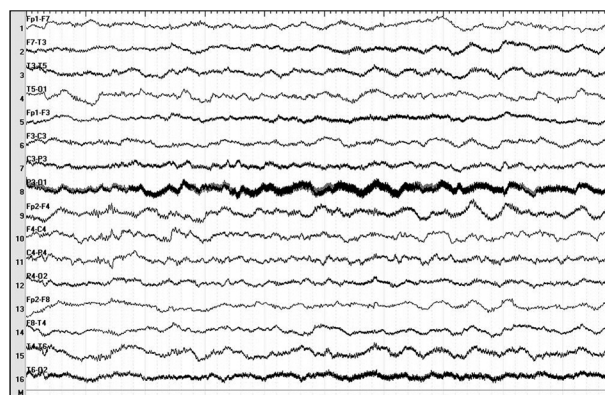
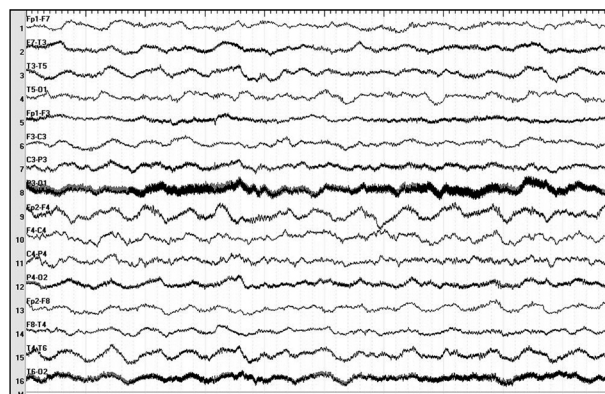
A 24-year-old woman was referred to our intensive care unit from another hospital. Previously healthy woman presented with acute behavioral changes one month ago. She had persecutory delusion and auditory hallucinations, followed by decreased responsiveness. With a diagnosis of acute psychosis she was given olanzapine. Over several days she became gradually confused, and she demonstrated left-sided focal motor seizures with secondary generalization. The patient was taken to the emergency unit of a psychiatry clinic. At her initial examination, her body temperature was 38.5 °C and her serum creatinine kinase level has raised to 1007 IU/L. A diagnosis of neuroleptic malignant syndrome was considered, olanzapine was stopped and bromocriptine was started. Because of convulsive epileptic status she was transferred to a general hospital and treated with intravenous phenobarbital. After her status epilepticus had stopped, the patient was referred to our intensive care unit.

On examination she appeared alert, but there was no spontaneous speech or appropriate verbal response. She had no neck stiffness or focal neurological abnormality. She had autonomic dysfunction, including hypertension, tachycardia, sweating. *She was put on endotracheal intubation and mechanical ventilation.* Ten days later she also began to exhibit limb and oro-lingual-facial dyskinesias. Despite antiepileptic therapy, focal motor seizures over the left side of the body continued.

Hematologic and serum chemical tests yielded negative findings. Her computed tomography of the brain was also normal. Magnetic resonance imaging of the brain showed T2-FLAIR hiperintensities on the left precentral-and anterior cingulat gyri (**Figures 1., 2.**). The first and second EEG showed diffuse slowing of background activity without any epileptiform discharges; seven days later however, the third EEG showed generalized rhythmic delta frequency of 1-1.5 Hz with superimposed rhythmic beta frequency predominantly on the anterior regions of the hemispheres (**Figures 3., 4.**). Lumbar



Figures 1., 2. Magnetic resonance imaging of the brain showed T2-FLAIR hiperintensities on the left precentral-and anterior cingulat gyri



Figures 3., 4. Generalized rhythmic delta frequency of 1-1,5 Hz with superimposed rhythmic beta frequency predominantly on the anterior regions of the hemispheres

puncture was done and the CSF showed five white cells/mm; protein and glucose levels were within normal limits.

Oral sodium valproate 1000 mg/day and levetiracetam 1000 mg/day were administered for frequent seizures. Acyclovir was started empirically to treat possible HSV infection.

Bacterial cultures and viral studies by polymerase chain reaction and culture of CSF were found to be negative.

Thyroid peroxidase antibodies and anti thyroglobulin antibodies were not detected in serum. Anti-NMDA receptor encephalitis was suspected and serum was sent for anti-NMDA-R antibody and empiric treatment with methylprednisolone administered at 1 g/day for five days. Within days she became more alert, she was able to intermittently follow commands with her eyes and improvement in her clinical status allowed us to withdraw the ventilatory support.

Serum tumor markers were within normal limits. USG and CT scans of the chest, abdomen, and pelvis revealed no underlying tumor.

The diagnosis was established by the presence of NMDA-R antibodies in the serum. She was given IVIG 0.4 g/kg/day for five days. At fifth day of her therapy, urinary system infection was developed and fluconazole was added to her medication. At the second day of fluconazole, her liver enzymes increased. General edema and hypoventilation were observed. The patient progressed to a deep coma with unresponsiveness to verbal and painful stimuli. After two days she passed away.

Discussion

In this case report we presented a patient with anti-NMDA-R encephalitis, who had EDB in her EEG in addition to other characteristic clinical features.

Anti-NMDA-R encephalitis is a severe form of encephalitis associated with antibodies against NR1 and NR2 subunits of the NMDA-R. It is commonly seen in young women presented with psychiatric symptoms, usually preceded by fever, headache, or viral infection-like illness. Anxiety, insomnia, fear, grandiose delusions, mania, and paranoia are frequent manifestations. The disease may not be clinically distinguished from a primary psychotic illness; therefore the patients are often seen initially by psychiatrists and are given neuroleptic drugs. Our patient also had psychiatric symptoms and was initially misdiagnosed with a psychiatric disorder.

In the following term of the disease, rigidity, elevation of creatine kinase levels and autonomic instability are usually interpreted as neuroleptic malignant syndrome, although these are in fact the expected findings in anti-NMDA-R encephalitis^{1,2}. The association of psychiatric features together with seizures and oro-lingual-facial dyskinesias lead to suspicion of anti-NMDA-R encephalitis. Autonomic instability and hypoventilation is described as a significant feature of this illness.

EEGs are abnormal in most patients and usually show diffuse slowing of background activity. *Schmidt* et al reported polymorphic diffuse slowing of the background activity in the majority (91.3%) of 23 patients with anti-NMDA receptor encephalitis. The slowing was severe in nine (39.1%) patients. Seven patients also had a unique electrographic pattern characterized by rhythmic delta activity at 1-3 Hz with superimposed bursts of rhythmic 20-30 Hz beta frequency activity "riding" on each delta wave. The authors named this pattern this pattern EDB brush because of its resemblance to the delta brush EEG pattern seen in premature infants. And the patients having EDB have more severe disease with a tendency toward a worse outcome⁴.

Wickström et al reported, an 11-month-old girl with relapsing of acute herpes simplex encephalitis, who after an initial response to antiviral treatment, deteriorated with seizures, abnormal movements, focal neurologic deficits and psychiatric symptoms. The patient has the NMDA-R antibodies in the serum and her EEG showed EDB⁵.

In our patient, there was no sign of EDB in the first two EEGs, but the third EEG recorded EDB two weeks after.

Initially described as a paraneoplastic syndrome affecting young women with ovarian teratomas, anti-NMDA-R encephalitis is associated with mediastinal teratomas, sex-cord stromal tumors, small-cell lung cancer and testicular teratomas. We searched for a malignancy in our patient but did not determine one.

About 75% of patients with NMDA-R antibodies recover or have mild sequel; rest of the patients remain severely disabled or die. The prognosis depends on early diagnosis along with treatment as soon as possible. Anti-NMDA-R encephalitis should be treated with tumor resection and immunotherapy (corticosteroids, IVIG, or plasma exchange)^{1, 2, 6-8}. Our patient was given IVIG and methylprednisolone, but died due to hepatic failure. Also, her having EDB was one of the signs of worse outcome.



Conclusion

Anti-NMDA-R encephalitis, if diagnosed and treated early, shows a good prognosis and the chances of relapses are diminished. Many young patients exhibiting psychiatric features due to anti-NMDA-R encephalitis are likely to be admitted to psychiatrists

rather than neurologists and are often misdiagnosed. The other remarkable point is a unique EEG finding, which is called EDB. Its presence in the correct clinical context should raise a strong suspicion of the aforementioned diagnosis. The identification of this pattern, as in our case, enables early diagnosis and treatment of anti-NMDA-R encephalitis.

REFERENCES

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2).
2. Dalmau J, Lancaster E, Hernandez EM, Rosenfeld MR, Gordon RB. Clinical experience and laboratory investigations in patients with Anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10(1):63-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70253-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70253-2).
3. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurology* 2005;58(4):594-604. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20614>.
4. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch JL, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush; A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2012;79(11):1094-100. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8>.
5. Wickström R, Fowler A, Cooray G, Karlsson-Parra A, Grillner P. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child - an important cause for disease relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(4):543-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.03.011>.
6. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDA receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009;118(6):737-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0582-4>.
7. Dalmau J, Tuzun E, Wu H. Paraneoplastic anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61(1):25-36. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21050>.
8. Padma S, Sundaram PS, Marmattom BV. PET/CT in the evaluation of anti-NMDA receptor encephalitis: what we need to know as a NM physician. *Indian J Nucl Med* 2011;26(2):99-101. <http://dx.doi.org/10.4103/0972-3919.90262>.

