

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2014. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatása agyi érbetegségekben és dementiában: Bónusz a vérnyomáscsökkentésén túl

Kovács Tibor

Az Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőív szignifikáns javulást mutat a gyógyszerterápiával társuló fejfájás kezelése után: próbavizsgálat

Gyüre Tamás, Csépany Éva, Hajnal Boglárka, Kellermann István, Balogh Eszter, Nagy Zsolt, Manhalter Nóra, Bozsik György, Ertsey Csaba
Egyes idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabeteses polyneuropathiában

Hidasi Eszter, Diószeghy Péter, Káplár Miklós, Mechler Ferenc, Bereczki Dániel

A Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter létrehozása és felhasználási területei

Horváth András, Farkas Viktor, Langmár Zoltán, Bach Rezső, Nagy Zsolt B

A sürgősségi ellátásban szédüléssel jelentkező betegek adatainak elemzése

Varga Csaba, Nagy Ferenc, Drubits Katalin, Lelovics Zsuzsanna, Varga Györfi Krisztina, Oláh Tibor

Károsodnak az aorta elasztikus tulajdonságai fiatal migrénes nők esetében

Faruk Akturk, Mehmet Erturk, Baris Topcular, Ayca Altinkaya, Neslihan Behrem, Gunay Gul, Murat Orten, Ahmet Arif Yalcin, Fatih Uzun

LADA-típusú diabetes, coeliakia, cerebellaris ataxia és stiff-person-szindróma. Autoimmun hátterű betegségek csoport ritka társulása

Soós Zsuzsanna, Salamon Mónika, Erdei Katalin, Kaszás Nóra, Folyovich András, Szűcs Anna, Barcs Gábor, Arányi Zsuzsanna, Skaliczki József, Vadasdi Károly, Winkler Gábor

A natalizumabkezelés hatékonysága és biztonságossága sclerosis multiplexben

– A TOP (Tysabri Observational Program) vizsgálat első öt éves adatainak ismertetése

Simó Magdolna

The effect of angiotensin receptor blockers in cerebrovascular disorders and dementia: Bonus in addition to the antihypertensive effect

Tibor Kovács

The Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire shows significant improvement after withdrawal treatment in medication overuse headache: a pilot study

Tamás Gyüre, Éva Csépany, Boglárka Hajnal, István Kellermann, Eszter Balogh, Zsolt Nagy, Nóra Manhalter, György Bozsik, Csaba Ertsey
Temperature sensitivity of some nerve conduction parameters in diabetic polyneuropathy

Eszter Hidasi, Péter Diószeghy, Miklós Káplár, Ferenc Mechler, Dániel Bereczki

Organization of National Neurofibromatosis Register and fields of its application

András Horváth, Viktor Farkas, Zoltán Langmár, Rezső Bach, Zsolt B Nagy

Analysis of patients applying for emergency treatment with vertigo related symptoms

Csaba Varga, Ferenc Nagy, Katalin Drubits, Zsuzsanna Lelovics, Krisztina Varga Györfi, Tibor Oláh

Impaired aortic elastic properties in young females with migraine

Faruk Akturk, Mehmet Erturk, Baris Topcular, Ayca Altinkaya, Neslihan Behrem, Gunay Gul, Murat Orten, Ahmet Arif Yalcin, Fatih Uzun

LADA type diabetes, celiac disease, cerebellar ataxia and stiff person syndrome. A rare association of autoimmune disorders

Zsuzsanna Soós, Mónika Salamon, Katalin Erdei, Nóra Kaszás, András Folyovich, Anna Szűcs, Gábor Barcs, Zsuzsanna Arányi, József Skaliczki, Károly Vadasdi, Gábor Winkler

Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: data from the first five years of TOP

(Tysabri Observational Program) study

Magdolna Simó



Kiemelkedő hatásosság^{1§}, aktív élet²

A betegek kétharmada mentes a betegség aktivitásától
(interferonról történt váltást követően 1 évvel*)

1. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med 2010; 362: 402-415.
- § vs interferon beta-1a IM
2. Hartung et al. Relationship between early disease activity and long-term clinical outcome: Results from the phase 3 TRISFORM study extension at 4,5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. Poster presented at the 23rd European Neurology Society (ENS) Meeting, 8–11 June 2013, Barcelona, Spain. P380

*A törzskönyvezett indikáció országoként változhat. A napi 1x 0,5 mg fingolimod dózist kapó csoport eredményei alapján

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

GILENYA 0,5 mg kemény kapszula (ATC: L04AA27)

Hatóanyag: 0,5 mg fingolimod kemény kapszulánként (hidroklorid formájában). **Terápiás javallatok:** A Gilenya betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex kezelésére a következő betegcsoportokban:

- azon betegeknél, akiknél béta-interferon-kezelés ellenére nagyon aktív a betegség; Azok a betegek sorolhatók ide, akik nem reagáltak egy teljes és megfelelően kivitelezett (általában legalább egy évig tartó) béta-interferon kúrára. A betegnek az előző év során a kezelés alatt legalább 1 relapszusnak kellett bekövetkeznie, és a koponya-MRI-n legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1, gadolinium-dúsulással járó lézió kellett, hogy legyen. A „nem reagáló” betegek úgy is definiálhatók, mint olyan betegek, akiknél az előző évből képest a relapszusok gyakorisága változatlan, emelkedett, vagy folyamatosan lévő súlyos relapszusban vannak.

vagy
- azon betegeknél, akiknél a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadolinium-dúsulással járó lézió volt az agyi MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MRI-hez képest.

Adagolás és alkalmazás: A Gilenya javasolt adagja naponta egyszer egy 0,5 mg-os kapszula, szájon át bevétel. Az enyhe - súlyos fokban beszűkült vessmüködésű vagy az enyhén-közepes fokban beszűkült májműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A Gilenya biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. **Ellenjavallatok:** Ismert immunhiányos szindróma. Olyan betegeknél, akiknél fokozott az opportunista fertőzések kockázata, beleértve a leggyengültebb immunrendszerű betegeket is (köztük azokat, akik jelenleg kapnak immunosuppresszív kezelést vagy azokat, akiknek az immunrendszer korábbi kezelése miatt gyengült le). Súlyos, aktív fertőzések, aktív, krónikus fertőzések (hepatitis, tuberculozis). Ismert, aktív malignus megbetegedések, kivéve a bőr basalisajtes carcinomaiban szenvedő betegek. Súlyosan beszűkült májműködés (Child-Pugh C stádium). A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenységek. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** **Bradycardia:** A Gilenya-kezelés elkezdése a szívverésszám átmeneti csökkenését eredményezi, mely lassult atrióventrikuláris átviteléssel is társulhat, beleértve az átmeneti, spontán megszűnő teljes AV-blokkról szóló izolált jelentéseket. Az első adag után a szívverésszám csökkenése egy órán belül elkezdődik, és 6 órán belül a legkifejezettebb. A Gilenya negatív chronotrop hatása 6 órán túl is fennmarad, és a kezelés következő napján progresszíven gyengül. Az adagolás folytatása mellett a szívverésszám egy hónapon belül visszatér a kiindulási szintre. Ugyanakkor egyes betegeknél előfordulhat, hogy a szívverésszám az első hónap végére nem tér vissza a kiindulási szintre. A vezetési zavarok jellemző módon átmenetiek és tünetmentesek voltak. A kezelésükre általában nem volt szükség, és a kezelés első 24 óráján belül megszűntek. A Gilenya első dózisa előtt és 6 órával az után minden betegnek EKG-vizsgálatot és vérnyomásmérést kell végezni. Minden betegnek óránkénti pulzusszám- és vérnyomásméréssel 6 órán keresztül monitorozni kell a bradycardia okozta panaszokat és tüneteket. Ez alatt a 6 órás időszak alatt folyamatos (valós idejű) EKG-monitorozás javasolt. Amennyiben az adagolást követően bradycardiával összefüggő tünetek jelentkeznek, akkor megfelelő klinikai kezelést kell kezdeni, és a monitorozást a tünetek megszűnéséig folytatni kell. Amennyiben egy betegnek az első dózis monitorozásának ideje alatt gyógyszeres beavatkozásra van szükség, akkor egy egész éjszaka át tartó, egészségügyi intézményben végzett monitorozást kell kezdeni, és az első dózissal járó monitorozási stratégiát a Gilenya második dózisa után is meg kell ismételni. Ha a szívverésszám az első dózis beadása óta a 6. órában a legalacsonyabb, akkor a monitorozást legalább 2 órával meg kell hosszabbítani, mindaddig, amíg a pulzusszám újra emelkedni nem kezd. Ezon kívül, ha 6 óra múlva a per centkénti szívverésszám <45, vagy az EKG újonnan kialakuló másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot vagy ≥500 msec-os QTc-távolságot mutat, akkor hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszaka át tartó monitorozást) kell végezni, mindaddig, amíg ezek az eltérések meg nem szűnnek. Bármikor megjelenő harmadfokú AV-blokk szintén hosszabb ideig tartó monitorozást (legalább az egész éjszaka át tartó monitorozást) kell eredményezni. A súlyos ritmusszavarok kockázata miatt a Gilenya nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél a QT-távolság jelentősen megnőtt (QTc >470 msec (nők) vagy >450 msec (férfiak)). Mivel azok a betegek, akik ismert ischaemiás szívbetegségben (beleértve az angina pectorist is), cerebrovasculáris körképben szenvednek, akiknek az anamnézisében myocardiális infarctus szerepel, pangásos szívelégtelenségben szenvednek, vagy akiknek az anamnézisében szívlélel, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A kezelés mérlegelését követően, a kezelés megkezdése előtt a legmegfelelőbb monitorozás meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni, a kezelés megkezdéséhez legalább az egész éjszaka át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt. A Gilenya-val szerzett tapasztalat korlátozott az olyan betegeknél, akik egyidejűleg béta-blokkolókkal, pulzusszámcökkentő kalciumcsatorna-blokkolókkal (például verapamil, diltiazem vagy ivabradin) vagy más, olyan hatóanyagokkal végzett kezelést kapnak, amelyek csökkenthetik a szívverésszámot (pl. digoxin, antikoagulánsok, szerek vagy pilokarpin). A szívverésszáma gyakorolt potenciális additív hatása miatt a Gilenya-kezelést nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiket egyidejűleg ezek a hatóanyagok kezelnek. Az ilyen betegeknél a Gilenya-kezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat. A Gilenya-kezelés mérlegelésekor a kezelés megkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívverésszámot nem csökkentő gyógyszerre történő áttárlást illetően. Ha a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszert nem lehet abbahagyni, az első dózis megfelelő monitorozásának meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni, legalább az egész éjszaka át tartó, meghosszabbított monitorozás javasolt. A szívverésszáma és az atrióventrikuláris átviteléssel gyakorolt hatások a Gilenya-kezelés ismételt elkezdésekor újra visszatérhetnek a Gilenya-kezelés megkezdése óta eltelt idő és a megszokott hosszától függően. Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha a kezelést az alábbiak szerint megszakították: 1 vagy több nap a kezelés első 2 hete alatt, több mint 7 nap a kezelés 3. és 4. hete alatt, több mint 2 hét, egy hónapos kezelés után. Ha a kezelés félbeszakítása az előzőeknél rövidebb ideig tart, akkor a kezelést a következő adaggal a tervezett szerint kell folytatni. **QT-távolság:** Azoknál a betegeknél, akiknél releváns kockázati tényezők vannak, mint amilyen a hipokalaemia vagy a QT-távolság feleslegesen megnövekedése, legjobb elkerülni azokat a gyógyszereket, amelyek megnövelik a QT-távolságot. **Fertőzés:** A Gilenya alapvető farmakodinámiai hatása a perifériás lymphocita-szám dózistól függően csökkenése a kiindulási érték 20-30%-ára. A súlyos, aktív fertőzésekben szenvedő betegek Gilenya-kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell. A Gilenya-kezelés megkezdése előtt értékelni kell a beteg varicella (báranyhimlő) elleni immunitását. Ajánlott, hogy a Gilenya-kezelés megkezdése előtt a kortörténetben egészségügyi szakember által igazoltan szereplő bárányhimlő, vagy a varicella elleni vakcinával dokumentáltan megtörtént teljes oltási sorozat hiányában a beteg varicella zoster vírus (VZV) ellenes antitest vizsgálatot menjenek keresztül. Antitest-negatív betegeknél a Gilenya-kezelés megkezdése előtt teljes vakcinációs oltási sorozat beadása ajánlott (lásd 4.8 pont). A Gilenya-kezelés megkezdését 1 hónappal el kell halasztani annak érdekében, hogy a vakcináció hatása teljes mértékben kialakuljon. A Gilenya immunrendszeri hatásai növelhetik a fertőzések kockázatát. Ezért a kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegnek hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. A Gilenya-t kapó betegeket arra kell utasítani, hogy a kezelés alatt és az abbahagyást követő két hónapban jelezzék kezelőorvosuknak a fertőzések tüneteit. **Macula oedéma:** Vizuális tünetekkel járó vagy anélkül macula oedémát a 0,5 mg fingolimoddal kezelt betegek 0,4%-ánál jelentettek, túlnyomórészt a kezelés első 3-4 hónapja alatt. Ezért a kezelés megkezdése után 3-4 hónappal szemészeti vizsgálat javasolt. Azoknál a betegeknél, akiknél az anamnézisében uveitis szerepel, illetve a diabetes mellitusos betegeknél fokozott a macula oedéma kockázata. Az ő esetükben javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálaton essenek át, és a kezelés ideje alatt kontroll vizsgálatok történjenek náluk. **Májműködés:** Ha májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, a májenzimek szintjét ellenőrizni kell, és a Gilenya adását abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik (például a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó hepatikus transzaminázszintek). A fingolimod és potens CYP450 induktorok kombinációját óvatosan kell alkalmazni. Lyukasfelelő orrból bevált való egyidejű alkalmazása nem javasolt. Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma: Ha a PRES gyanúja felmerül, a Gilenya-kezelést abba kell hagyni. Atalium hosszú kezelési ideje miatt a betegek natalizumabról Gilenya-ra történő áttárlásakor elővigyázatosság szükséges. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** **Daganatellenes, immunosuppresszív vagy immunmoduláló kezelések:** Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunosuppresszív vagy immunmoduláló terápiákat nem szabad egyidejűleg alkalmazni. Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a betegeket immunrendszeri hatások miatt a daganatellenes, immunosuppresszív vagy immunmoduláló terápiákra állítják át. **Vakcináció:** A Gilenya-kezelés alatt a legfeljebb 2 hónapig előfordulhat, hogy az oltás kevésbé hatásos. Elő, attenuált kórokozók tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt kerülni kell. **Bradycardiát indukáló hatóanyagok:** A béta-blokkolókat vagy a szívverésszámot esetleg csökkentő, egyéb hatóanyagokat, például az Ia és a III. osztályba tartozó antiarrhythmias gyógyszereket, kalciumcsatorna-blokkolókat (például ivabradin, verapamil vagy diltiazem), digoxint, antikoaguláns szerek vagy pilokarpint kapó betegeknél a szívverésszáma gyakorolt potenciális additív hatásokat a Gilenya-kezelést nem szabad elkezdni. A Gilenya-kezelés ilyen betegeknél történő mérlegelésekor kardiológus tanácsát kell kérni egy, a szívverésszámot nem csökkentő gyógyszerre történő áttárlást vagy a kezelés elkezdésének megfelelő monitorozást illetően, ha a szívverésszámot csökkentő gyógyszert nem lehet abbahagyni, akkor legalább az egész éjszaka át tartó monitorozás javasolt. **Terhesség és szoptatás:** A kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi tesztet kell végezni. A kezelés ideje alatt a nőknek nem szabad terhessé esnie, és aktív fogamzásgátlás alkalmazása javasolt. Ha egy nő a Gilenya szedése alatt esik teherbe, a Gilenya abbahagyása javasolt. A Gilenya-t kapó nők nem szoptathatnak. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** A Gilenya nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a Gilenya-kezelés elkezdésekor esetenként szédülés vagy álmoság fordulhat elő. A Gilenya-kezelés megkezdésekor a beteg 6 órán át tartó megfigyelése javasolt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon gyakori: influenza vírus okozta fertőzés, fejfájás, sinusitis köhögés, hasmenés, hátfájás, emelkedett májenzimszintek (emelkedett ALT-, gamma-glutamilttranszferáz-, illetve aszpartát transzaminázszint). **Gyakori:** herpes vírus okozta fertőzés, bronchitis, tinea versicolor, hipopónia, leukopénia, depresszió, szédülés, migrán, homályos látás, bradycardia, hypertónia, atrióventrikuláris blokk, dyspnöe, ekzéma, alopecia, pruritus, gyengeség, emelkedett triglicerid szint. **Nem gyakori:** pneumónia, depressziós hangulat, macula oedéma, csökkent neutrophil-szám. **Megjegyzés:** A forgalomba hozatall engedély száma: EU/1/11/770/01-05. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását (2014.03.28.) Oroszországi kategória: „SZ” forgalmazott kezelés: 28x. EU/100 53b/16. F. Fog. 493056 Ft. Fog. 451527 Ft. Tár. díj: 300 Ft. A forgalomba hozatall engedély jogosultja: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Nagy-Britannia. Forgalmazó: Magyarországi képviselője: Novartis Hungaria Kft., H-1114 Budapest, Bartók Béla u. 43-47.

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2014. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

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

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 Gosztonyi 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
Támogatóink névsorát 2014. utolsó lapszámában, illetve az
online felületen jelezzük
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



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

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatása agyi érbetegségekben és dementiában: Bónusz a vérnyomáscsökkentésén túl 149
Kovács Tibor

EREDETI KÖZLEMÉNY

Az Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőív szignifikáns javulást mutat a gyógyszerterápiával társuló fejfájás kezelése után: próbavizsgálat 169
Gyüre Tamás, Csépany Éva, Hajnal Boglárka, Kellermann István, Balogh Eszter, Nagy Zsolt, Manhalter Nóra, Bozsik György, Ertsey Csaba

SZERKESZTŐSÉGI MEGJEGYZÉS 177
Szok Délia

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egyes idegvezetési paraméterek hőmérsékletfüggése diabeteses polyneuropathiában 178
Hidasi Eszter, Diószeghy Péter, Káplár Miklós, Mechler Ferenc, Bereczki Dániel

A Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter létrehozása és felhasználási területei 187
Horváth András, Farkas Viktor, Langmár Zoltán, Bach Rezső, Nagy Zsolt B

A sürgősségi ellátásban szédüléssel jelentkező betegek adatainak elemzése 193
Varga Csaba, Nagy Ferenc, Drubits Katalin, Lelovics Zsuzsanna, Varga Györfi Krisztina, Oláh Tibor

Károsodnak az aorta elasztikus tulajdonságai fiatal migrénes nők esetében 201
Faruk Akturk, Mehmet Erturk, Baris Topcular, Ayca Altinkaya, Neslihan Behrem, Gunay Gul, Murat Orten, Ahmet Arif Yalcin, Fatih Uzun

ESETISMERTETÉS

LADA-típusú diabetes, coeliakia, cerebellaris ataxia és stiff-person-szindróma. Autoimmun hátterű betegségcsoport ritka társulása 205
Soós Zsuzsanna, Salamon Mónika, Erdei Katalin, Kaszás Nóra, Folyovich András, Szücs Anna, Barcs Gábor, Arányi Zsuzsanna, Skaliczki József, Vadasdi Károly, Winkler Gábor

GYÓGYSZERVIZSGÁLATOK

A natalizumabkezelés hatékonysága és biztonságossága sclerosis multiplexben – A TOP (Tysabri Observational Program) vizsgálat első öt éves adatainak ismertetése 211
Simó Magdolna

REVIEW ARTICLE

The effect of angiotensin receptor blockers in cerebrovascular disorders and dementia: Bonus in addition to the antihypertensive effect 149
Tibor Kovács

ORIGINAL ARTICLE

The Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire shows significant improvement after withdrawal treatment in medication overuse headache: a pilot study 169
Tamás Gyüre, Éva Csépany, Boglárka Hajnal, István Kellermann, Eszter Balogh, Zsolt Nagy, Nóra Manhalter, György Bozsik, Csaba Ertsey

EDITORIAL COMMENT 177
Délia Szok

ORIGINAL ARTICLES

Temperature sensitivity of some nerve conduction parameters in diabetic polyneuropathy 178
Eszter Hidasi, Péter Diószeghy, Miklós Káplár, Ferenc Mechler, Dániel Bereczki

Organization of National Neurofibromatosis Register and fields of its application 187
András Horváth, Viktor Farkas, Zoltán Langmár, Rezső Bach, Zsolt B Nagy

Analysis of patients applying for emergency treatment with vertigo related symptoms 193
Csaba Varga, Ferenc Nagy, Katalin Drubits, Zsuzsanna Lelovics, Krisztina Varga Györfi, Tibor Oláh

Impaired aortic elastic properties in young females with migraine 201
Faruk Akturk, Mehmet Erturk, Baris Topcular, Ayca Altinkaya, Neslihan Behrem, Gunay Gul, Murat Orten, Ahmet Arif Yalcin, Fatih Uzun

CASE REPORT

LADA type diabetes, celiac disease, cerebellar ataxia and stiff person syndrome. A rare association of autoimmune disorders 205
Zsuzsanna Soós, Mónika Salamon, Katalin Erdei, Nóra Kaszás, András Folyovich, Anna Szücs, Gábor Barcs, Zsuzsanna Arányi, József Skaliczki, Károly Vadasdi, Gábor Winkler

SUMMARY OF AN INTERNATIONAL TRIAL

Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: data from the first five years of TOP (Tysabri Observational Program) study 211
Magdolna Simó

Lapszámunk hirdetői:

Novartis Hungária Kft. (2. borítóoldal), Richter Gedeon Nyrt. (4. borítóoldal és 148. oldal), Biogen Idec Magyarország (210. oldal)

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



Kezesbárány a nap 24 órájában



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Kardiológiai Marketing Osztály: 431 - 5726, www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági osztály: 505 - 7032, drugsafety@richter.hu

Tanydon 40 mg filmtabletta, Tanydon 80 mg filmtabletta ATC kód: C09CA07

HATÓANYAG: Tanydon 40mg, 80mg filmtabletta: 40mg, 80mg telmizartán tablettánként. **JAVALLAT:** Hypertonia: Esszenciális hypertonia kezelése felnőtteknél. Kardiiovaszkuláris prevenció: A kardiiovaszkuláris morbiditás csökkentése a következő betegségekben szenvedő betegeknél: manifeszt atherothrombotikus kardiiovaszkuláris betegség vagy II. típusú diabetes mellitus bizonyított célszerv károsodással. **ADAGOLÁS:** Esszenciális hypertonia: Naponta egyszer 20-40 mg, mely a maximális napi egyszeri 80 mg-ra emelhető. Kardiiovaszkuláris prevenció: A javasolt dózis naponta egyszer 80 mg. **ELLENJAVALLATOK:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A terhesség második és harmadik trimesztere. Az epeutak obstruktív rendellenességei. Súlyos májkárosodás. **LEGFONTOSABB GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK:** káliummegtartó vízhatók vagy káliumpótló készítmények, lítium, nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, tiazid- vagy kacsdiuretikumok. Egyidejű alkalmazáskor figyelembe veendő: egyéb vérnyomáscsökkentő szerek, kortikoszteroidok. **TERHESSÉG, SZOPTATÁS:** Terhesség: Alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében. Szoptatás: a készítmény alkalmazása ezen időszak alatt nem javasolt. **MELLEKHATÁSOK:** Nem gyakori: anaemia, hyperkalaemia, bradycardia, hypotonia, dyspnoe, vesekárosodás. Ritka: thrombocytopenia, tachycardia, májműködési zavar/májbetegség. Nem ismert: sepsis, eosinophilia, anafilaxiás reakciók. (Csak a legsúlyosabb mellékhatások). **Rendelhetőség:** csak vényre adható ki. Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt. Forgalmahozatali engedély száma: OGYI-T-21835/05, OGYI-T-21835/08. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el annak részletes előírását!

Tanydon HCT 40 mg/12,5 mg tableta, Tanydon HCT 80 mg/12,5 mg tableta, Tanydon HCT 80 mg/25 mg tableta ATC kód: C09DA07

HATÓANYAG: Tanydon HCT 40 mg/12,5 mg tableta, Tanydon HCT 80 mg/12,5 mg tableta, Tanydon HCT 80 mg/25 mg tableta: 40 mg illetve 80 mg telmizartán és 12,5 mg illetve 25 mg hidroklorotiazid tablettánként. **JAVALLAT:** Esszenciális hypertonia kezelése felnőtteknél. **ADAGOLÁS:** Napi egy Tanydon HCT 40 mg/12,5 mg tableta adható, ha 40 mg telmizartánnal nem normalizálható a beteg vérnyomása. Napi egy Tanydon HCT 80 mg/12,5 mg tableta adható, ha 80 mg telmizartánnal nem normalizálható a beteg vérnyomása. Napi egy Tanydon HCT 80 mg/25 mg tableta akkor adható, ha a Tanydon HCT 80 mg/12,5 mg tablettával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása, vagy ha a beteg állapota korábban telmizartán és külön adott hidroklorotiazid mellett stabilizálódott. **ELLENJAVALLATOK:** A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenység. A terhesség második és harmadik trimesztere. Cholestasis és az epeutak obstruktív rendellenességei. Súlyos májműködési zavar. Súlyos veseműködési zavar (kreatinin-clearance <30 ml/perc). Refrakter hypokalaemia, hypercalcaemia. **LEGFONTOSABB GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK:** Együttes adása nem ajánlott: lítium. Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás: szérum káliumszintet befolyásoló gyógyszerek, NSAID, digitálisz glikozidok, antiarrhythmikumok, metformin, béta-blokkolók. **TERHESSÉG, SZOPTATÁS:** Alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében. Szoptatás alatt történő alkalmazása nem javasolt. **EGYÉB:** Gépjárművezetékör vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentővel történő kezelés során olykor szédülés vagy álomság léphet fel. A LEGGYAKORIBB, ILLETVE LEGSÜLYOSABB MELLEKHATÁSOK: A leggyakrabban jelentett mellékhatás a szédülés volt. A súlyos angiooedema a ritkán ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/100\,000$) előforduló mellékhatások között szerepel. Nem gyakori: hypokalaemia, szorongás, syncope, paraesthesia, vertigo, tachycardia, arhythmia, hypotonia, orthostaticus hypotonia, dyspnoe, hasmenés, szájszárazság, flatulencia, erectilis dysfunctio, hátfájás, izomgörcs, myalgia, mellkasi fájdalom, emelkedett húgysavszint a vérben. Nem ismert: anafilaxiás reakciók. A készítmény összetevőinek önálló alkalmazása során korábban megfigyelt mellékhatások a Tanydon HCT tablettát szedő betegeknél is előfordulhatnak. **Rendelhetőség:** csak vényre adható ki. Forgalmahozatali engedély jogosultja: Richter Gedeon Nyrt. Forgalmahozatali engedély száma: OGYI-T-22459/01, OGYI-T-22459/02, OGYI-T-22459/03. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el annak részletes előírását!

RGD:78862/HU Lezárás dátuma: 2014. 05. 14.

Készítmény megnevezése	Bruttó fogyasztói ár	Normatív támogatás	Térítési díj normatív támogatás esetén	Közgyógyi keretre adható-e
TANYDON 40 MG FILMTABLETTA	2240 Ft	1121 Ft	1119 Ft	IGEN
TANYDON 80 MG FILMTABLETTA	2918 Ft	1459 Ft	1459 Ft	IGEN
TANYDON HCT 40 MG/12,5 MG TABLETTA	1717 Ft	944 Ft	773 Ft	IGEN
TANYDON HCT 80 MG/12,5 MG TABLETTA	1888 Ft	1038 Ft	850 Ft	IGEN
TANYDON HCT 80 MG/25 MG TABLETTA	1888 Ft	1038 Ft	850 Ft	IGEN

AZ ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK HATÁSA AGYI ÉRBETEGSÉGEKBESEN ÉS DEMENTIÁBAN: BÓNUSZ A VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉSEN TÚL

KOVÁCS Tibor

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS IN CEREBROVASCULAR DISORDERS AND DEMENTIA: BONUS IN ADDITION TO THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT

Kovács T, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(5–6):149–168.



A hypertonia és a dementia egyaránt gyakori betegség (illetve szindróma), emellett mindkettő incidenciája nő az életkorral, illetve a hypertonia fokozza a kognitív károsodás kockázatát is, míg a hypertonia kezelése (az antihypertenzív szerek használata) csökkenti azt. A hypertonia az agyi érbetegségek legfontosabb kockázati tényezője is. A renin-angiotenzin rendszer (RAS) a hypertonia kialakulásában különleges szerepet játszik, emellett a leggyakoribb dementiaforma, az Alzheimer-kór patogenezisében is érintett. A RAS gátlásán alapszik az angiotenzinkonvertáz (ACE) -gátló és az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) antihypertenzívumok hatása is. Az ARB-k azonban nem csökkentik az angiotenzin képződését, csak az AT_1 -receptoron kifejtett káros hatásait blokkolják, míg engedik a pleiotrop hatású AT_2 -receptorok aktivációját. Preklinikai, epidemiológiai és klinikai terápiás vizsgálatok utalnak erre a járulékos kedvező hatásra. Ezeket tárgyalja ez az összefoglaló közlemény.

Kulcsszavak: hypertonia, dementia, Alzheimer-kór, angiotenzinreceptor-blokkolók, angiotenzinkonvertáz-inhibitorok

Hypertension and dementia are frequent disorders or rather syndromes. Their incidence is growing with advancing age and hypertension is increasing the risk of cognitive impairment too, while treating hypertension (i.e. the use of antihypertensive medications) is decreasing it. In addition, hypertension is the most important risk factor for stroke. The renin-angiotensin system (RAS) has a special role in the development of hypertension and also involved in the pathogenesis of the most frequent dementia form, namely Alzheimer's disease. The effect of angiotensin convertase inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) is based on the inhibition of the RAS, but the ARBs do not inhibit angiotensin formation, just blocking its harmful effects on the AT_1 receptor, while allowing the activation of AT_2 receptors with pleiotropic effects. Preclinical, epidemiological and clinical therapeutic studies suggest this additional effect of ARBs and these are summarized in this review.

Keywords: hypertension, dementia, Alzheimer's disease, angiotensin receptor blockers, angiotensin convertase inhibitors

Levelezési cím (correspondence): Dr. KOVÁCS Tibor, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (06-1) 210-0330, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. december 1. Elfogadva: 2014. január 30.

www.elitmed.hu

A hypertonia és a dementia egyaránt gyakori betegségek, az életkorral együtt nő az előfordulási arányuk. Gyakoriságuk miatt mindkettő igen fontos több orvosi szakterület számára is. A neurológusok gyakran kezelnek demens hypertóniás beteget, illetve a belgyógyászok és a családorvosok gyakorlatában is jelentős a hypertóniás beteg társuló dementiája.

A dementia kifejlődése egy folyamat végállomá-

sa, annak tüneteit évekkel korábban megelőzik az enyhébb kognitív jelek; a tünetcsoport leírását az enyhe kognitív károsodás (mild cognitive impairment, MCI) fogalmának megalkotásával próbálták meghatározni.

A rövid távú memória károsodása a dementia mint szindróma alaptünete. A dementia kritériumait el nem érő, elsődlegesen memóriazavarral járó MCI-t amnesztikus típusú MCI-ként (aMCI) emlí-

RÖVIDÍTÉSEK

ACCESS: Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study
 ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack
 ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
 COGNIPRES: Cognitive Function and Blood Pressure Control Study
 E-COST: Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial
 EPESE: East Boston Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly
 EVA: Epidemiology of Vascular Aging
 GEMS: Gingko Evaluation of Memory Study
 HAAS: Honolulu-Asia Aging Study
 HOPE : Heart Outcomes Prevention Evaluation
 HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial
 IST: International Stroke Trial
 LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension
 MOSES: Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention
 MPP: Malmö Prevention Project
 NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III
 ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
 OPTIMA: Oxford Project to Investigate Memory and Aging
 OSCAR: Observational Study on Cognitive Function and Systolic Blood Pressure Reduction
 PATH: Personality and Total Health Through Life Study
 PRoFESS: Prevention Regimen of Effectively Avoiding Secondary Strokes
 PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
 REGARDS: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study
 SCAST: Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial
 SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
 SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program
 SMART-MR: Second Manifestations of Arterial disease-Magnetic Resonance
 SPRINT-MIND: Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Memory and Cognition in Decreased Hypertension
 Syst-EUR: Systolic Hypertension in Europe
 TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease
 TROPHY: Trial of Preventing Hypertension
 VALUE: Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
 WHICAP: Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project

tik. A dementia alaptünetei között szerepelnek még a lebenytünetek: az afázia, az apraxia, az agnózia és a prefrontális lebeny károsodását jelző végrehajtási funkciók zavara¹.

A dementia tehát szindróma, számos betegség okozhatja; messze leggyakoribb oka az Alzheimer-kór (AK), ami az esetek 60%-át teszi ki. Gyakoriságban a vascularis dementia (VaD) követi, körülbelül 20%-os arányával², azonban a VaD definíciója az elmúlt években jelentősen megváltozott. Felismerésre került, hogy sok esetben a dementia diagnosztikai feltételének nem felelnek meg a nyilvánvalóan kiterjedt kognitív tüneteket mutató betegek, emiatt született meg a vascularis kognitív károsodás vagy a vascularis kognitív betegség fogalma³. Az AK-val ellentétben a VaD esetében a neuropatológiai leírás sem egységes, nem létezik standardizált értékelési módszer az agyi vascularis károsodások leírására⁴. Jelenleg a vascularis kognitív károsodás spektrumát szélesen értelmezik: abba

beletartozik a klinikai stroke vagy szubklinikus agyi vascularis károsodással együtt előforduló, legalább egy kognitív doménben jelentkező tünettel járó minden szindróma, a vascularis eredetű MCI-től a VaD-ig⁵. Meg kell említeni azonban a definícióban szereplő szubklinikus vascularis agyi károsodás fogalmában jelentkező bizonytalanságot.

Érdekes módon a két leggyakoribb dementiaforma, az AK és a VaD esetében a kockázati tényezők nagyon hasonlóak. Ezek közül kiemelendők a cardiovascularis betegségek, azok közül is a hypertonia mint a legjelentősebb önálló kockázati tényező. Kiterjedt adatok támasztják alá, hogy a hypertonia kezelése csökkenti a dementia kockázatát, mely mind a VaD, mind az AK esetében megvalósul⁵. A VaD és az agyi érbetegségek kapcsolata nyilvánvaló, azonban AK-ban is számos agyi vascularis eltérés igazolható. Patológiai vizsgálatok igazolják, hogy AK-val gyakran társul vascularis patológia, illetve az AK-ra jellemző amyloid patológia is

1. táblázat. Az angiotenzinreceptorok tulajdonságai³²

	AT ₁	AT ₂	AT ₄
Hatásaik	sejtprolifráció szimpatikus facilitáció vasoconstrictio endothelium-diszfunkció oxidatív stressz apoptózis gyulladások nátrium- és vízretenció	sejtregeneráció sejtdifferenciáció vasodilatatio proliferációellenes gyulladásokcsökkentő apoptózis nátrium- és vízüritést fokoz	kognitív funkciók javítása nitrogén-oxid (NO) -termelés vasodilatatio citokinprodukción glükózfelvétel javítása
Mechanizmus	G-proteinek; foszfolipáz C, D, A2		IRAP (insulin-regulated aminopeptidase)
Előfordulásuk	minden szövetben kiterjedten	endothelium, myocardium, idegrendszer; szövetsérülés után upreguláció	agy, vese, szív, endothel

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatásai agyi érbetegségekben

A hypertonia és a kognitív károsodás közötti kapcsolat egyik lehetséges magyarázata a krónikus hypertonia következtében kialakuló agyi hipoperfúzió: a krónikus hemodinamikai stressz indukálja az erek falának megvastagodását, lumenének csökkenését és rugalmasságának elvesztését, csökkent agyi perfúzióhoz vezetve¹⁶. A hipoperfúzió diffúz vagy fokális, mikroszkópikus vagy képkalkító vizsgálatokkal ábrázolható méretű ischaemiát, neurodegeneratív folyamatokat okoz, melyek idegsejtpusztuláshoz, ezáltal a kognitív teljesítmény romlásához, végül dementiához vezethetnek¹⁷. A hipoperfúzió enyhülése a kognitív folyamatokat is javíthatja¹⁸.

A hypertonia következtében csökkenő agyi vérátáramlást kétdimenziós fáziskontraszt-MR-angiográfiás technikával is igazolták¹⁹, valamint közel négyéves követéses vizsgálatban (SMART-MR vizsgálat) kimutatták, hogy hypertóniásokban az agyi vérátáramlás csökkenése progresszív folyamat²⁰. Az antihipertenzív szerek különböző csoportjainak [β -blokkolók, diuretikumok, kalciumcsatorna-blokkolók (CCB-k), ACEi-k, ARB-k] összehasonlítását is elvégezték a 469 beteg négyéves követése során: a felsorolt gyógyszer-csoportok közül csak az ARB-k esetében volt változatlan az agyi vérátáramlás, minden egyéb csoportban csökkent. A hypertóniások csökkent agyi vérátáramlásának ARB-kezelés melletti javulását intervenciós, nem véletlen besorolásos vizsgálatokban is igazolták^{21, 22}.

Állatkísérletes adatok szerint agyi ischaemiában megnő az AII mennyisége, neurotoxikus hatású és ez a hatás a vérnyomás-emelkedés mértékétől füg-

getlen²³. A káros hatás mediátora az AT₁-receptor, miközben az AT₂-receptor stimulációja az ischaemia kiterjedését csökkenti²⁴. Az ARB-k antiischaemiás hatása nemcsak a kezelés során, hanem a kezelés befejeztét követően is fennmarad, melyet a valsartan esetében állatkísérletben igazoltak, azt részben a megnövekedett kapillárisűrűséggel magyarázták²⁵. A TROPHY vizsgálat szerint²⁶ praehypertóniában adott candesartan a kezelés befejeztét követően is csökkentette a hypertonia kifejlődését, mely emberben is utalhat „előkezelés” jellegű hatásra.

A hypertonia az agyi érbetegségek (stroke) legjelentősebb önálló kockázati tényezője^{27, 28}. A hypertonia okozta kiterjedt hemodinamikai zavarok mellett ischaemiás stroke-ban a hypertonia miatti endothelkárosodás okozhat thrombosit, elindíthatja az atheroscleroticus plakk képződését, a lipohyalinosis lacunaris infarktust okoz; vérzéses stroke-ban a végartériás ellátású területek (bazális ganglionok, thalamus, pons, cerebellaris mély magvak) arterioláinak lipohyalinosisa vezet az erek rupturájához, míg szubarachnoidális vérzésben a hypertonia fokozza az aneurysmazsák rupturájának az esélyét. A szisztolés vérnyomás emelkedésének minden 20 Hgmm-ével vagy a diasztolés 10 Hgmm-ével a cardiovascularis kockázat megduplázódik. A primer stroke-prevencióban a vérnyomás 10-12/5-6 Hgmm-rel történő csökkentése 38%-kal csökkenti a stroke kockázatát²⁹. Az első szekunder stroke-prevenációs vizsgálat, a PROGRESS eredményei szerint a perindopril és indapamid kombinációja 9/4 Hgmm vérnyomáscsökkenés mellett a stroke kockázatát 28%-kal csökkentette a négyéves követés során³⁰. A HOPE vizsgálat adatai azonban már arra is utalnak, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás mértékétől függetlenül is csökkenhet a stroke-kockázat,

2. táblázat. Az ARB-k stroke-protektív hatása

Vizsgálat	Betegek	Betegszám	Követési idő (év)	Kezelés	Hatás
LIFE ^{33,34}	hypertóniás betegek balkamra-hypertrophiával	9193	4,5	losartan vs. atenolol	25% ↓
Jikei Heart Study ¹³⁷	hypertóniás betegek coronariabetegséggel vagy szívelégtelenséggel	3081	3 korai termináció	valsartan vs. non-ARB	40% ↓
Kyoto Heart Study ¹³⁸	hypertóniások nagy kockázattal	3031	3,27 korai termináció	valsartan vs. non-ARB	45% ↓
LIFE-ISH ¹³⁹	idősek izolált szisztolés hypertóniával	1326	4,7	losartan vs. atenolol	40% ↓
SCOPE ³⁵	hypertóniások	4964	3,7	candesartan vs. egyéb	28% ↓
SCOPE-ISH ³⁶	idősek izolált szisztolés hypertóniával	1518	5	candesartan vs. egyéb	42% ↓
E-COST ¹⁴⁰	hypertóniások	2048	2	candesartan vs. egyéb	61% ↓ (hospitalizáció)
MOSES ³⁷	poststroke-hypertóniások	1405	2,5	eprosartan vs. nitrendipin	25% ↓
VALUE ³⁸	hypertóniások nagy kockázattal	15248	4,8	valsartan vs. amlodipin	25% ↓
ONTARGET ⁴²	hypertóniások nagy kockázattal	25620	4,7	ramipril vs. telmisartan vs. mindkettő	nincs
TRANSCEND ⁴¹	hypertóniások nagy kockázattal és ACEi-intoleranciával	5926	4,7	telmisartan vs. egyéb	nincs
PROFESS ⁸⁸	poststroke-hypertóniások	20332	2,5	telmisartan vs. egyéb	nincs

mivel az ACEi ramiprillel 32%-os relatív stroke-kockázat-csökkentést értek el placebóval szemben, miközben a vérnyomáscsökkenés átlagosan csak 3/2 Hgmm volt³¹.

A RAS gátlószerei közül az ARB-k esetében a stroke vonatkozásában érdekes hatásmechanizmus lehetősége merül fel. Az ACEi-ekkel ellentétben az ARB-k nem csökkentik az AII termelődését; stroke-protektív hatásai magyarázata lehet, hogy miközben az AT₁-receptorokon blokkolják az AII vasoconstrictió és cardiovascularis „remodelling” hatását, addig lehetővé teszik az AII kötődését az AT₂- és AT₄-receptorokhoz, vasodilatációt és az agyi vérátáramlás fokozódását okozva. Ezt a mechanizmust kiterjedt állatkísérletes adatok bizonyítják³².

AZ ARB-k stroke-kockázatra kifejtett előnyös hatását több klinikai vizsgálat eredménye is igazolta (**2. táblázat**).

A LIFE vizsgálatban³³ hypertóniás és balkamra-hypertrophiás betegeket kezeltek véletlen besorolás alapján napi 50 vagy 100 mg losartannal, illetve β-blokkolóval [emellett szükség esetén – az esetek mintegy 70%-ában – a betegek kaphattak hydrochlorothiazidot (HCT-t) is]; az adagot a 140/90 Hgmm alatti vérnyomásérték elérésig titrálták. A két betegcsoport vérnyomásértékei között nem volt szignifikáns különbség, de a losartannal kezelt betegek között a stroke kockázata 25%-kal kisebb volt, mint az atenolollal kezelt betegek között. A LIFE izolált szisztolés hypertóniában szenvedő idős betegek körében végzett részvizsgálatában³⁴ ennél jelentősen nagyobb, 40%-os stroke-incidencia-csökkenést találtak. A SCOPE vizsgálat³⁵ hasonló eredményeket hozott (8 vagy 16 mg/nap candesartan- vs. egyéb kezelés): a candesartan 28%-kal csökkentette az egyéb antihipertenzív kezeléshez képest a stroke előfordulását és a hatás idős, izolált szisztolés hypertóniás betegek esetében még kifejezettebb (42%) volt³⁶. A CCB nitrendipinnel szemben az eprosartan a MOSES vizsgálatban szintén hasonló eredményeket mutatott³⁷.

A VALUE vizsgálat³⁸ eredményeinek értelmezésekor fontos kiemelni, hogy a vizsgálat korai szakaszában az amlodipinnel (napi 5–10 mg) kezelt betegek vérnyomása szignifikánsan jobban csökkent, mint a valsartannal (80–160 mg/nap) kezelt csoporté, ennek következtében az amlodipincsoport stroke-kockázata is nagyobb mértékben csökkent. A közel öt éves követés későbbi szakaszában a két csoport közötti vérnyomáskülönbség csökkent, így a valsartancsoport stroke-incidenciája 25%-kal kisebb lett, de a korábbi jelentősebb vérnyomáskülönbség miatt végül az amlodipincsoport stroke-incidenciája a teljes követés során a valsartancsoportnál 15%-kal jobb volt. A valsartannal kezelt

csoportban a vizsgálat kezdeti szakaszában tapasztalt kisebb mértékű vérnyomáscsökkenésnek az oka a valsartan maximális dózisének (160 mg) elégtelensége lehetett, mivel a 10 mg amlodipinnek 320 mg valsartan felelhetett volna meg. Azt is meg kell jegyezni, hogy a betegeknek azokban a csoportjaiban, ahol a célvérnyomást valsartan- vagy amlodipin-monoterápiával sikerült elérni, nem volt különbség a két csoportban keletkezett cerebrovasculáris és myocardialis infarktus események gyakorisága között.

Az is ismert, hogy nem minden vizsgálatban igazolódott a RAS-gátláshoz köthető kedvező hatás más gyógyszerekhez hasonlítva. Így például az ALLHAT vizsgálatban³⁹ ötéves követés során az ACEi lisinoprillal kezelt körében a stroke kockázata 15%-kal nagyobb volt, mint a diuretikummal (chlorthalidonnal) kezelt csoportban. Ez a különbség minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy a lisinoprillal kezelt szisztolés vérnyomása 2 Hgmm-rel magasabb volt, mint a chlorthalidonnal kezelté. A PROfESS vizsgálat⁴⁰ egyik karján szekunder stroke-prevencióban a clopidogrelt és az acetilszalicilsav + dipiridamolt, másik karján a telmisartant placebóval hasonlították össze. Az elsődleges végpont az ismétlődő stroke, míg a másodlagos a stroke, myocardialis infarktus és vascularis eredetű halál összesítve, az újonnan kifejlődő vagy romló pangásos szívelégtelenség és az újonnan megjelenő 2-es típusú diabetes mellitus volt. A 20 332 beteg közel 40%-át a stroke után 10 napon, 70%-át 30 napon belül sorolták be véletlenszerűen. A betegeknek csak 74%-a volt hypertoniás. A legnagyobb problémát a PROfESS eredményeinek értékelésében a kezeléshez szabadon hozzáadható egyéb antihipertenzív szerek jelentették, azoknak a használata a placebokaron gyakoribb volt, mint a telmisartankaron, különösen a 36 hónapos követési idő végére (telmisartan vs. placebo: diuretikumok 22,6 vs. 28,2%; ACEi-k 28,4 vs. 33,9%; CCB-k 26,5 vs. 30,9%; β -blokkolók 22,3 vs. 25,4%). Ugyanakkor a telmisartancsoportban a kezelés mellett a vérnyomáscsökkenés nagyobb mértékű volt. Az elsődleges végpont vonatkozásában a vizsgálatban nem találtak különbséget a telmisartan- és a placebocsoport között (8,7 vs. 9,2%, 95% CI 0,86–1,04). Másfél évvel a véletlen besorolás után azonban a kockázati görbék kezdtek elválni egymástól a telmisartan javára, a hatodik hónap után a telmisartankezelés szignifikánsan csökkentette a stroke kockázatát [HR 0,88 (0,78–0,99), $p=0,042$].

A TRANSCEND vizsgálatban a telmisartankezelést hasonlították össze placebóval ACEi-intoleráns, nagy kockázatú cardiovascularis betegségben vagy 2-es típusú diabetesben a vascularis halál,

myocardialis infarktus, stroke vagy kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség megelőzésében⁴¹. A vizsgálat nem hozott szignifikáns különbséget a stroke (telmisartan vs. placebo = 3,8 vs. 4,6% HR 0,83, 95% CI 0,64–1,06) tekintetében. A vizsgálatban a placebo szintén aktív cardiovascularis gyógyszereket, antihipertenzívumokat jelentett.

Az ONTARGET vizsgálatban⁴² telmisartant, ramiprilt vagy mindkettőt együtt kapták a nagy kockázatú cardiovascularis betegségben, illetve 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek a TRANSCEND vizsgálathoz hasonló végpontokat elemezve. A 4,7 éves követés után a csoportok között nem volt különbség a stroke tekintetében, a kombinációs kezelés sem jelentett előnyt, sőt, a vesevégpontokat (akut dialízisek gyakorisága), a hyperkalaemiát és a hipotenzió gyakoriságát tekintve egyértelműen hátrányos volt.

A PROfESS, ONTARGET és TRANSCEND vizsgálatokban a nem szignifikáns stroke-incidencia-különbségeket a kiindulási alig emelkedett vérnyomással (a hypertonia nem volt beválasztási szempont), a placebokaron kiterjedten használt egyéb cardiovascularis (beleértve az antihipertenzív) gyógyszerek hatásával magyarázzák⁴³. Emellett a PROfESS esetében a követési idő rövid volt, a stroke után a beválasztásig rövid idő telt el, és a betegek terápiahűsége is gyenge volt⁴³.

A 11 véletlen besorolásos ARB-vizsgálat metaanalízise szerint az ARB-k placebóhoz képest szignifikánsan csökkentik a stroke kockázatát. Más antihipertenzívumokkal összehasonlítva hatásuk nem különbözött az ACEi-ktől (hat vizsgálat alapján) vagy a CCB-ktől (négy vizsgálat adataiból). A metaanalízis eredménye igazolta, hogy az alacsonyabb elért vérnyomásérték alacsonyabb stroke-kockázattal jár, egyben ez lehet a nehézsége a vizsgálatok összehasonlításának is⁴⁴.

A stroke-prevenció krónikus kezelést jelent. Akut ischaemiás stroke-ban azonban nem ismert, milyen módszerrel és milyen célértéken tartott vérnyomás lenne hasznos. Az International Stroke Trial adatai szerint mind a magas, mind az alacsony vérnyomás rontotta a kimenetelt⁴⁵. Akut stroke után az ARB-k használatával kapcsolatban kedvező eredményeket igazolt az ACCESS vizsgálat⁴⁶, ahol az első 24 órában 200/100 Hgmm-nél magasabb, vagy a 24–48 órával a stroke után 180/105 Hgmm-nél magasabb vérnyomású betegek candesartankezelése javíthatta a túlélést és csökkenthette a visszatérő stroke kockázatát. A lényegesen nagyobb betegszámú SCAS vizsgálatban⁴⁷ a (stroke-ot követő 30 órán belül mért) 140 Hgmm vagy annál magasabb szisztolés értékű betegeket kezelték véletlen besorolás alapján hét napig candesartannal

3. táblázat. Az ARB-k indikációs területei

	Adag (mg)/nap	esszenciális hypertonia	Hypertonia + diabeteses nephropathia	+ stroke- prevenció balkamra- hypertrophiában	Nagy kockázatú cardiovascularis állapot*	Szívelégtelen- ség vagy bal- kamra-disz- funkció
Losartan	25–100	•	•	•		•
Valsartan	80–320	•				•
Irbesartan	150–300	•	•			
Candesartan	8–32	•				•
Eprosartan	400–800	•				
Telmisartan	40–80	•			•	
Olmesartan	20–40	•				
Azilsartan	40–80	•				

*Diabetes célszervkárosodással, atherothromboticus cardiovascularis betegség (coronariabetegség, stroke, perifériás érbetegség)

vs. placebóval. A hetedik napon a candesartannal kezelt csoport vérnyomása 5/2 Hgmm-rel volt alacsonyabb a placebocsoporténál, a candesartankezelés ekkor káros hatású volt. A hatodik hónap végén azonban a túlélés-, visszatérő stroke- vagy szívinfarktus-végpontokban nem volt különbség. A 140 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás tehát ronthatta a stroke prognózisát, illetve a hat hónapos candesartankezelés nem javította a betegek kognitív funkcióját és életminőségét sem⁴⁸. A stroke és a vérnyomás között J alakú görbe mutathatja az összefüggést, így a 140 Hgmm alatti kedvezőtlen hatás torzíthatja a magasabb értékeknél előforduló kedvező effektust³².

Az ARB-k a hypertonia mellett számos egyéb indikációban használhatók, melyek a stroke kockázatát közvetve, a stroke egyéb kockázati tényezőin, például az atherosclerosis gátlásán keresztül csökkenthetik. A mindennapi gyakorlatban ARB-kezelés javasolt hypertoniában, mono- és kombinációs terápiában is⁴⁹, különösen az alábbi társuló betegségekben/állapotokban: balkamra-hypertrophia, balkamra-diszfunkció, myocardialis infarktus után, szívelégtelenség, stroke-prevenció, stroke utáni állapot, krónikus veseelégtelenség, diabetes mellitus, metabolikus szindróma, elhízás, hyperuricaemia, alkoholizmus, depresszió, idős kor, atrioventricularis vezetési zavar, izolált szisztolés hypertonia, dyslipidaemia, ACE-gátló kontraindikáció esetén vesepótló kezelésben, perifériás verőérbetegségben és szorongásban (lásd <http://www.hypertension.hu/protokollok.aspx>). Az egyes ARB-k ezeken belüli indikációs területeit a **3. táblázat** foglalja össze^{50, 51}.

A széles körű alkalmazhatóság mellett az ARB-k emellett kedvező mellékhatásprofiljukról is ismertek; miközben hatékonyságuk az ACEi-khoz

hasonló, mellékhatások tekintetében azoknál jobbak⁵².

A placebóhoz hasonló mellékhatásprofil lehet részben az oka annak, hogy populációs vizsgálatban a betegek antihipertenzív kezelésekor az ARB-khez való perzisztencia volt a legmagasabb, majd sorrendben az ACEi-k, CCB-k, BB-k és a diuretikumok következtek⁵³.

Az ARB-k kedvezőtlen hatásaként felvetett fokozott tumorkockázatot és mortalitást számos nemzetközi tanulmány mellett magyar szerzők összefoglalói is cáfolták^{54, 55}.

A hypertonia és a kognitív folyamatok kapcsolata

Az életkorral együtt exponenciálisan nő a dementia, illetve az azt megelőző MCI előfordulása. Hasonlóan ehhez, a hypertonia gyakorisága is az életkorral nő, a 65 évesnél idősebbek 65–75%-ában fordul elő. Mindkét folyamat hosszú ideig tart, lassan kifejlődő morfológiai elváltozásokkal jár. Egymással fennálló kapcsolatuk pontos mechanizmusa nem ismert, abban a hipoperfúzió és a neurodegeneratív folyamatok is szerepet játszhatnak. A kognitív folyamatok számára „ideális” vérnyomásértékről még nincs biztos adat.

Jól ismert, hogy hypertoniában az agyi autoreguláció görbéje jobbra tolódik, a vérnyomás, illetve az agyi vérátáramlás kapcsolata egyre inkább lineárisá válik, így a perfúzió vérnyomásfüggő lesz⁵⁶. A krónikus hypertonia csökkenti az agyi perfúziót⁵⁷. A hypertonia miatt a mély perforáló erek falában hyalinos degeneráció alakulhat ki, emiatt az erek merevsége fokozódik, lumenük szűkül; ezek vezethetnek a krónikus hipoperfúzióhoz, végeredmény-

ben a végartériák ellátási területében a fehérállomány degenerációjához. Emellett a lumenszűkület az ér elzáródásához, illetve valószínűleg ritkán intraluminalis thrombosishoz vezethet, az ellátási területben lacunaris infarktust okozva. Emellett a hypertonia a vér-agy gát károsodását is okozza (gyulladásos mechanizmussal, vazóaktív molekulák agyba jutásával, az oxidatív stressz fokozásával), aminek következtében az idegsejtek citotoxikus molekulák kiváltotta pusztulása következik be, kognitív károsodáshoz vezetve⁵⁸.

Máig nem tisztázott kérdés, hogy a képzelt vizsgálatokkal látott leukoaraiosisnak mi a szerepe, illetve a mechanizmusa. Tény, hogy az öregedéssel együtt elsősorban MR-vizsgálattal igen gyakran, akár minden emberben lehet igazolni fehérállományi jelzavart (WMH: white matter hyperintensity), illetve számos betegségben, így Binswanger-betegségben, Alzheimer-kórban, normal pressure hydrocephalusban is megjelenhet az⁵⁹. Az úgymond egészségesekben kimutatható WMH esetében érzékeny neuropszichológiai tesztekkel gyakran kimutatható a végrehajtási funkciók zavara; a WMH-k leggyakrabban egyébként is a frontális subcorticalis körök működészavarát okozzák⁶⁰. A WMH-k a diasztolés és szisztolés vérnyomással, a pulzusnyomással és az artériás középnyomással is összefüggést mutatnak, de emellett kapcsolatban állhatnak a vér-agy gát zavarai, illetve az amyloid angiopathiával is^{60–62}. A hypertonia kezelése a WMH mennyiségét is csökkenti, melyet a SCOPE és PROGRESS MR-alvizsgálatai is igazoltak^{63, 64}. A SCOPE vizsgálatban a candesartankezeléssel az agyi atrófia mértéke is lassult, a kezelt betegeké a normotóniás és placebóval kezelt betegeké közé esett⁶³.

Epidemiológiai megfigyeléses vizsgálatok igazolják, hogy elsősorban a középkorúakban mért magas szisztolés vérnyomás fokozza az időskori dementia kockázatát (**4. táblázat**), de már a 18–46 éves életkor között mért hypertonia is rontja a 20 évvel későbbi kognitív funkciókat⁶⁵. A Framingham vizsgálat adatai szerint a hypertonia és az elhízás társulása okozott végrehajtási és vizuomotoros funkciózavart, de memóriakárosodást nem igazoltak⁶⁶. Szintén a Framingham vizsgálat adatai agyi érbetegségben nem szenvedő 55–88 év közötti betegek 20 éves követése során igazolták a figyelmi és memóriefunkciók fordított arányát a kiinduláskor mért vérnyomással⁶⁷. Az ARIC vizsgálat szerint a hypertonia mellett a diabetes is a végrehajtási funkciók zavarát okozta⁶⁸. A REGARDS adatai szerint a szisztolés vérnyomás 10 Hgmm-es növekedése a kognitív károsodás kockázatának 7%-os fokozódását okozta⁶⁹. A HYVET vizsgálatban az idős (>80 év) korban az alacsonyabb MMSE-értékekhez

magasabb szisztolés és alacsonyabb diasztolés vérnyomásérték társult. Ugyanakkor a vérnyomáscsökkentő kezelés nem csökkentette a dementia incidenciáját, ami a vizsgálat rövid követési idejének terhére felróható eredmény⁷⁰. A COGNIPRES vizsgálat eredményei arra is felhívták a figyelmet, hogy az idős betegek körében rossz az adherencia a vérnyomáscsökkentő kezeléshez; ezt a betegek harmadában tapasztalták⁷¹. A Baltimore Longitudinal Study of Aging prospektív adatai emellett igazolták, hogy a pulzusnyomás és a pulzushullám sebességének növekedése összefüggésben áll a kognitív teljesítmény, elsősorban a prefrontális funkciók romlásával⁷². A középkorban mért hypertonia az évtizedekkel később kifejlődő, AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások mennyiségét, illetve az agyi atrophia mértékét is fokozza⁷³.

Az időskori és az élet delén megfigyelt hypotonia fokozza a dementia kockázatát^{74–76}. Az ortosztatikus hypotonia – az MPP vizsgálat eredményének kivételével⁷⁷ – fokozza a kognitív károsodás kockázatát (**4. táblázat**). Ezek az adatok arra utalnak, hogy mind az alacsony, mind a magas vérnyomás káros a kognitív folyamatokra, tehát a dementia és a vérnyomás közötti összefüggés nem lineáris, hanem J vagy U alakú görbével írható le; a legkisebb kockázattal a 130–139 Hgmm közötti tartomány jár, míg alatta és felette is nő⁷⁸.

Power és munkatársainak vizsgálata⁷⁹ alapján úgy tűnik, hogy a hypertonia bármely életkorban kezdődve rontja a kognitív funkciókat, hatása egyértelműen fennállásának idejétől függ; a rövid betegségtartammal magyarázzák, hogy néhány időskori hypertóniásokkal foglalkozó vizsgálatban nem igazolták a hypertonia káros kognitív hatását.

Tovább bonyolítja a képet, hogy a hypertonia mellett más faktorokat is figyelembe kell venni a dementia kifejlődésénél, így például Schneider és munkatársainak⁸⁰ vizsgálata szerint hatéves követés során az antihipertenzív kezelés csak azokban az MCI-betegekben csökkentette az AK kifejlődését, akiknek a kiindulási pitvari natriureticus peptid markerének (midregional proatrial natriuretic peptide) szintje emelkedett volt.

Longitudinális, megfigyeléses vizsgálatok adatai szerint az antihipertenzív szerek használata csökkenti a dementia és a kognitív károsodás kockázatát. Az egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek közül a diuretikumok, a CCB-k és az ARB-k esetében valószínűsíthető előnyösebb hatás, míg a vér-agy gáton átjutó β -blokkolók (BB) hatása egyértelműen káros, az ACEi-k hatása pedig kétes, illetve hosszú távon valószínűleg elnyertelen⁸¹. Meg kell azonban jegyezni, hogy idős férfiak csoportjában a

4. táblázat. *A vérnyomás és a kognitív funkciók, illetve dementia összefüggése*

Epidemiológiai vizsgálatok	Vizsgált személyek életkora (év)	Követési idő (év)	Kapcsolat/Eredmény
<i>Középkorúakban mért hypertonia és a kognitív funkciók</i>			
Framingham Heart Study ⁶⁶	40–69	8–12	végrehajtási funkciók romlásával igen, memórizavarral nem
PATH ¹⁴¹	60–64	4	MCI progressziójával kapcsolatban áll
REGARDS ^{69,142}	45 felett	keresztmetszeti vizsgálat	igen (a diasztolés érték is)
ARIC ¹⁴³	60	14	végrehajtási funkciók romlásával
NHANES III ¹⁴⁴	30–59	keresztmetszeti vizsgálat	igen
Whitehall II ¹⁴⁵	46–68	12	igen
EVA ¹⁴⁶	59–71	4	igen
<i>Időskori hypertonia és a kognitív funkciók</i>			
HYVET és HYVET-COG ^{70, 147}	80-nál idősebb	32	igen
Northern Manhattan Study ¹⁴⁸	75-nél idősebb	~5	aMCI nem, összes MCI igen
COGNIPRES ⁷¹	60-nál idősebb	keresztmetszeti vizsgálat	igen
WHICAP ¹⁴⁹	átlagosan 75	5	igen
Helsinki Ageing Study ¹⁵⁰	75–85	10	nem
Gothenburg Study ¹⁵²	70	15	igen
<i>Hypotonia és a kognitív funkciók</i>			
ARIC ⁶⁸	50–60	12	igen
Helsinki Ageing Study ¹⁵⁰	75–85	10	igen
MPP ⁷⁷	50–55	20	nem
<i>Vérnyomás és dementia</i>			
Baltimore Longitudinal Aging Study ⁷⁸	53–84	keresztmetszeti vizsgálat	AK kockázata nő 130 Hgmm szisztolés érték felett és 70 Hgmm diasztolés érték alatt
OPTIMA ¹⁵¹	60 felett	5	AK progressziója és a diasztolés vérnyomás között U alakú görbe; szisztolés vérnyomással nem függ össze
Honolulu-Asia Aging Study, Honolulu Heart Program ¹⁵³	45–65	32	Szisztolés vérnyomással középkorúakban és időskorúakban, szisztolés vérnyomáscsökkenéssel időskorban. Az asszociáció erősebb VaD-dal, mint AK-val. Az antihipertenzívumok használata megszünteti a kockázatnövekedést
US Veteran Affairs ¹¹⁹	65 felett	4	igen

HAAS friss adatai szerint csak a β -blokkolók csökkentették a kognitív károsodás kockázatát (a betegek átlagéletkora azonban igen magas, 77 év volt a vizsgálat kezdetén)⁸². Az antihipertenzív szerek hatásának mértéke egyenes arányban áll az alkalmazás idejével, amire a Rotterdam vizsgálat adatai egyértelműen utalnak, illetve idősebb korban kezdeti kezelés esetében a hatás kevésbé kifejezett. A HAAS eredményei alapján az antihipertenzív kezelés csökkenti a későbbi hippocampalis atrófia mértékét is [OR 1,7 (95% CI 1,12–2,65)]⁸³.

Az antihipertenzív kezelés már egy év után is mérhető javulást okoz a hypertóniás betegek kognitív funkcióiban, amellett, hogy carotisokban mért

intima-media vastagságot és a carotisstiffness-értéket is kedvezően befolyásolja⁸⁴.

Az antihipertenzív kezelés hatását a dementiaira a PROGRESS, SCOPE, HOPE, SHEP, Syst-Eur, HYVET és PROfESS véletlen besorolásos vizsgálatok ellentmondó adatai mutatják. A SHEP (β -blokkoló $\pm$ diuretikum vs. placebo)⁸⁵ és a SCOPE (ARB vs. placebo)³⁵ vizsgálatokban nem igazolódott különbség az aktív és a placebokezelés között. A Syst-Eur vizsgálatban a CCB nitrendipin 50%-kal csökkentette a dementia (elsősorban az AK) megjelenését a rövid, kétéves követési idő során⁸⁶. A nyílt követéses szakaszban (Syst-Eur 2)⁸⁷ is igazolták ezt a hatást. A PROGRESS vizsgálatban³⁰

(ACEi $\pm$ diuretikum vs. placebo) az összes demencia vonatkozásában nem igazolódott szignifikáns hatás, a korábban stroke-ot szenvedett betegek között azonban szignifikáns mértékben csökkent a kifejlődött demencia aránya a korábban stroke-ban nem szenvedett betegekkel összehasonlítva. A HYVET vizsgálatban⁷⁰ (diuretikum $\pm$ ACEi vs. placebo) nem volt szignifikáns (14%, $p=0,2$) különbség a két csoport között, bár a vizsgálatot a stroke és mortalitás tekintetében megfigyelt kedvező hatás miatt korábban befejezték. A PROfESS vizsgálat⁸⁸ sem igazolt különbséget a kifejlődő demencia, illetve az MMSE-skálán mért romlás tekintetében. A SCAST vizsgálatban a kognitív funkciók változatlanok maradtak hat hónapos candesartankezelés után, hasonlóan az életminőséghez⁴⁸.

A demencia és az antihipertenzív kezelés összefüggése véletlen besorolások vizsgálatának közös hátulütői voltak. A demencia megjelenésének szempontjából mindegyik követési ideje rövid volt. A demencia diagnosztikai kritériumait eltérő módon használták, a PROfESS vizsgálatban például a klinikai impresszió alapján minősítették, illetve diagnosztizálták a demenciát⁸⁸. A vizsgálatok egy részében (SHEP, SCOPE és PROfESS) a demencia típusát (AK vagy VaD) sem határozták meg. A részt vevő betegek átlagéletkora (a HYVET és részben a SCOPE kivételével) alacsony volt a demencia életkori megjelenéséhez viszonyítva, így a vizsgálatok során a demencia incidenciája is kicsi maradt, emiatt a vizsgálatok statisztikai ereje lett elégtelen. A vizsgálatokból kieső betegek aránya eltérő lehetett a csoportok között (különösen a SHEP esetében), illetve a betegek gyógyszereszedésének megbízhatósága is gyenge volt (elsősorban a PROfESS esetében). Mindezeket a hibákat a vizsgálatok metaanalízisei sem küszöbölték ki, illetve egyik sem foglalta magában a felsorolt vizsgálatok mindegyikét⁸⁹.

A folyamatban lévő SPRINT vizsgálat alcsoportjában (SPRINT-MIND) tervezik vizsgálni, hogy a jelenlegi ajánlás (140 Hgmm) vagy az annál alacsonyabb (120 Hgmm) érték alá csökkentett szisztolés vérnyomás hatása kedvezőbb-e a kognitív folyamatokra (www.sprintrial.org). (A vizsgálat elnevezése nem szerencsés, összekeverhető a Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial elnevezéssel.) A 2013-ban elkezdett ESH-SHOT vizsgálatban is célul tűzték ki a stroke után elérendő optimális vérnyomás, illetve koleszterinszint meghatározását⁹⁰.

A már kifejlődött dementiában (AK-ban) az antihipertenzív kezelés szignifikáns mértékben lassította a betegség progresszióját⁹¹. Átlagosan 34,1 $\pm$ 6 hónapos követés után az antihipertenzív kezelést kapó csoport MMSE-értéke szignifikánsan

nagyobb volt a vérnyomáscsökkentő kezelést nem kapó csoporténál (természetesen azonos kiindulási MMSE-értékek mellett). A különbség az eltelt idővel arányosan nőtt. Ez a vizsgálat megerősítette Rozzini és munkatársainak⁹² eredményeit, akik kolinészteráz-gátló kezelés mellett igazolták, hogy a vérnyomáscsökkentőt is szedő betegek MMSE-értéke kismértékben javult a 40 hetes követés során, míg antihipertenzív kezelés nélkül a betegek állapota stagnált. Fordított összefüggésre is találunk adatot, eszerint a kolinészteráz-gátló rivastigmin hatása kifejezettebb volt azokban az AK-s betegekben, akik még hypertóniások is voltak (a nem hypertóniás AK-s betegekkel összehasonlítva)⁹³. Az antihipertenzív kezelés az AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások mértékét is csökkentette⁹⁴.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatásmechanizmusának magyarázata lehet az AK-val gyakran társuló vascularis laesiók kockázatának csökkentése, a WMH progressziójának mérséklése, a vér-agy gát funkciójának a javítása és a hipoperfúzió csökkentése is⁹⁵.

Az antihipertenzív gyógyszer-csoportoknak az AK neuropatológiai markereire kifejtett hatását hasonlították össze Hajjar és munkatársai⁹⁶. Az ARB-t szedett AK-s és nem AK-s betegek körében is igazolták, hogy az amyloid és a neurofibrillaris kötegek lerakódásának mértéke más antihipertenzívum-csoportokhoz képest szignifikánsan kisebb volt, illetve a neuropatológiai elváltozások mennyisége a kezeletlen hypertóniásokkal összehasonlítva is kisebb volt. Az ARB-használók között nagyobb volt a nagyérinfarktuszok és vérzések aránya, ugyanakkor a beválasztott betegek között az ARB-csoportban nagyobb volt a stroke-betegek aránya.

Mindezeket is figyelembe véve, az AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) jelenlegi állásfoglalása szerint⁵ stroke-betegek esetében a vérnyomás csökkentése hatékony a poststroke demencia kockázatának csökkentésében, illetve középkorúak és kevésbé idősök esetében az antihipertenzív kezelés valószínűleg csökkenti az időskori demencia kockázatát. Fontos azonban kiemelni, hogy az ESH (European Society of Hypertension) 2013-as ajánlása alapján időskorban (80 év felett) csak a 160 Hgmm-nél magasabb vérnyomást kell kezelni, a célérték pedig 140–150 Hgmm közötti⁴⁸.

A vascularis tényezők, a RAS és az ARB-k összefüggései Alzheimer-kórban

Az AK oka ismeretlen. Patomechanizmusának magyarázataként az elmúlt évtizedekben az amylo-

id és a kolinerg hipotézis terjedt el leginkább. Az amyloid hipotézis alapja az amyloid prekursor protein (APP) kóros hasításakor keletkező β -amyloid peptid kialakulása, mely oligomerizálódva fejtheti ki neurotoxikus hatását és a szenilis plakkokban rakódik le az agyban. A kolinerg elmélet szerint a bazális előagyi kolinerg magvak idegsejtjeinek pusztulása, a kérgi kolinerg beidegzés csökkenése lehet az elsődleges mechanizmus; ez az alapja a kolinészteráz-gátlók klinikai használatának. A két hipotézis között kiterjedt összefüggés lehetséges⁹⁷.

A neuropatológiailag tiszta AK tulajdonképpen nem is olyan gyakori; igen gyakran, akár az esetek közel 60%-ában is társulhatnak vascularis elváltozások az AK-patológiához⁹⁸. Valószínű, hogy a két betegség nem csak az életkor, stroke és dementia hármias véletlen társulásának következtében keveredik egymással, hanem számos azonos kockázati tényezőjük miatt is⁹⁹.

Az AK és a vascularis kockázati tényezők összefüggésének jellegzetes példája, talán legismertebb vizsgálata a Nun Study¹⁰⁰, amelyben az Amerikai Egyesült Államokban élő katolikus apácákat (School Sisters of Notre Dame) követtek éveken keresztül kognitív tesztvizsgálatokkal, majd halálukat követően neuropatológiai vizsgálatot is végeztek. A neuropatológiailag AK-ként diagnosztizált betegek kognitív teljesítménye rosszabb volt akkor, ha agyi infarktus is előfordult, mint azoknál, akiknél nem. A dementia szintjét elérő kognitív zavarban szenvedők aránya is nagyobb volt azoknál, akiknél agyi infarktust is kimutattak (az AK neuropatológiai diagnózisának megfelelően olyan betegek is, akiknél klinikai dementia nem volt jelen; az ilyen betegeknek a társuló agyi infarktusok növelték a dementia megjelenését). Különösen jelentős hatást tapasztaltak a bazális ganglionokban, a thalamusban és a mély fehérállományban előforduló lacunaris infarktusok esetében (OR 20,7; 95% CI 1,5–288,0). A klinikai dementia megjelenéséhez a subcorticalis infarktusok mellett kevesebb AK-ra jellemző neuropatológiai eltérésnek kellett jelen lennie. Valószínűsíthető, hogy nem a fél cm átmérőjű subcorticalis lacuna az önmagában, ami ezt a hatást okozza, sokkal inkább a lacuna kifejlődéséhez vezető mechanizmusok károsíthatják az agyat. Ennek elegáns bizonyítéka *Suter* és munkatársainak vizsgálata¹⁰¹, akik kimutatták, hogy AK-ban az esetek harmadában a dorsalis határzónában corticalis mikroinfarktusok voltak kimutathatók, míg a kontrollcsoportban csak 2,5%-ban fordultak elő. A határzónákban megjelenő infarktusokat hipoperfúzió okozza, így ez a megfigyelés is alátámasztja a krónikus hipoperfúzió kockázati szerepét. Van olyan nézet is, hogy az AK tulajdonképpen vas-

cularis eredetű betegség, oka a krónikus agyi hipoperfúzió (critically attained threshold of cerebral hypoperfusion, CATCH)^{17, 102, 103}. A vascularis elmélet szerint a vér-agy gát szerepe különösen fontos vagy akár elsődleges is lehet¹⁰⁴. Érdekes összefüggés igazolható abban, hogy a neurofibrillaris kötegek megjelenése és sűrűsége fordítottan arányos a nagy hemisphaerialis artériák eredésétől mért távolsággal, mely azt jelzi, hogy az agyalapi ciszternákban a pulzáló nagyerek és a liquorból agyba jutó ágensek kapcsolatban állnak a neurofibrillaris kötegek kifejlődésével^{105, 106}.

Egészséges középkorú emberek esetében a hypertonia fokozott β -amyloid-lerakódással jár az agyban, amit PET-vizsgálattal [a β -amyloidhoz kötődő izotóppal jelölt Pittsburgh compound B (PiB) használatával] sikerült igazolni¹⁰⁷. Szöveti vizsgálatokban is igazolták, hogy az antihipertenzív kezelés csökkenti az AK-ra jellemző neuropatológiai elváltozások (szenilis plakkok és neurofibrillaris kötegek) mennyiségét⁹⁴, illetve az antihipertenzívumok közül az ARB-k hatása kiemelkedik e tekintetben⁹⁶.

A RAS idegrendszeri hatásainak és az AK-nak érdekes összefüggése ismert. Az ACE-t kódoló gén, az *ACEI* esetében a 16. intron inzerció (I) / delécio (D) alléljeinek polimorfizmusa okozza részben a plazma ACE-szintjének variabilitását: a DD homozigótákban a legmagasabb, az II homozigótákban a legalacsonyabb az ACE-szint, az ID heterozigótáké a kettő közé esik¹⁰⁸. Úgy tűnik, hogy az I allél hordozása fokozza az AK kockázatát. Az intronális I allél fenotípus-eltérésekkel is társul, így leírták összefüggését a β -amyloid₄₂ szintjével, a β -amyloid_{42/40} aránnyal, az AK fiatalabb életkori megjelenésével, a liquor ACE-szintjével (hasonlóan a szérumban megfigyelthez) és nők esetében kisebb hippocampus- és amygdala-térfogattal; ugyanakkor nem minden vizsgálat eredménye igazolta az I allél kockázatt növelő hatását¹⁰⁹.

AK-ban az agyi ACE-aktivitás is fokozott, az a β -amyloid-tartalommal arányos¹⁰⁹. Érdekes, hogy a fokozott ACE-aktivitással járó emelkedett AII-szint vasoconstrictió hatásának eredménye krónikus hipoperfúzió lehet: a mechanizmust emberben is igazolták (a liquor emelkedett ACE-szintje arányos volt a parietalis kéreg hipoperfúziójával)¹¹⁰.

A RAS gátlása csökkenti a kognitív károsodás mértékét. A vér-agy gáton átjutó ACEi-ekkel (perindopril, captopril) történt egyéves kezelés során az enyhe és közepes súlyos AK-s betegek dementiájának progressziója lassult, míg a vér-agy gáton át nem jutó enalaprilal, illetve CCB-ekkel történő kezelés nem befolyásolta azt; eközben a vérnyomáscsökkentő hatás a csoportok között azonos volt¹¹¹. Az

ACEi-k szerepe azonban biokémiai vizsgálatok alapján kettős lehet. A β -amyloid lebontásában az ACE is részt vesz, az ACEi-k pedig így emelik a β -amyloid szintjét¹¹². Emellett az ACE a β -amyloid₄₂- β -amyloid₄₀ hasítást is végzi, így az ACE gátlása a toxikusabb β -amyloid₄₂ felszaporodását okozhatja¹¹³. Ugyanakkor ezzel ellentétes irányú biokémiai hatások is ismertek, így például az ACE inaktiválja a neprilizint, ami a β -amyloid lebontásában is részt vesz; az ACEi-k így a neprilizin aktivitásának növelésével fokozhatják a β -amyloid lebontását¹¹⁴. A folyamatok összessége azonban arra utal, hogy a tartós ACEi-kezelés az AK szempontjából előnytelen⁸¹, bár egyéves kezelés során a vér-agy gáton átjutó ACEi-t szedő betegcsoportban a dementia progressziója lassabb volt a vér-agy gáton át nem jutó betegcsoporthoz képest¹¹⁵.

Az ARB-knek az AK patomechanizmusában bizonyított szerepe van¹¹⁶. Állatkísérletes adatok szerint az ARB-k csökkentik a β -amyloid peptid oligomerizációját, illetve az AII fokozza az amyloid termelődését^{117, 118}. Mivel a vérnyomáscsökkentő kezeléssel általában igazolódott, hogy csökkenti az neuropatológiai elváltozások mennyiségét, az elméleti adatok alapján várható, hogy az ARB-knek legalább ilyen vagy még jelentősebb hatásuk lehet. *Hajjar* és munkatársai⁹⁶ kimutatták, hogy az ARB-vel kezelt hypertóniás AK-s betegek esetében az AK-ra jellemző szenilis plakkok és neurofibrillaris kötegek száma csökkent a más antihipertenzívummal (ACEi, α - és β -blokkolók, CCB-k vagy diuretikumok) kezelt AK-s betegekhez, illetve a nem kezelt hypertóniás AK-s betegekhez képest. A hatás független volt a vérnyomástól, az APOE-genotípustól vagy a korábbi agyi érbetegségtől, ugyanakkor a társuló agyi vascularis laesiók gyakoribbak voltak az ARB-vel kezelt csoportban, ami a beteganyag szelekciójából származó hiba lehetett. Ha az antikoagulánsok használatát is figyelembe vették, a különbség már nem volt szignifikáns.

Az ARB-k kiemelt klinikai hatását igazolták *Li* és munkatársai¹¹⁹, akik az Amerikai Egyesült Államok veteránellátásában részt vevő, emiatt elsősorban férfi (98%-ban) betegek adatainak prospektív vizsgálatát végezték. Közel 820 000, 65 évesnél idősebb, cardiovascularis betegségben szenvedő beteget követtek négy éven át. A betegeket három csoportba sorolták (ARB-t, lisinoprilt, illetve más cardiovascularis gyógyszereket használók). Elsődleges végpontként az AK vagy más dementia megjelenését, illetve a vizsgálat kezdetén már AK-ban vagy más dementiában szenvedők esetében az ápolási otthonba kerülés vagy a halálozás idejét vizsgálták. Az ARB-csoportban a kifejlődő dementia relatív kockázata 0,76 (95% CI 0,69–0,84) volt

az egyéb cardiovascularis gyógyszereket használó csoporthoz és 0,81 (95% CI 0,73–0,90) a lisinopril-csoporthoz képest. Az ARB-t használó, a vizsgálat kezdetén már AK-ban vagy dementiában szenvedő betegek esetében az ápolási otthonba kerülésig vagy a halálig terjedő idő szignifikánsan hosszabb volt az egyéb cardiovascularis gyógyszereket szedők csoportjában találtnál. Az ARB-k esetében a hatás a dózistól függött (különösen a vér-agy gáton átjutó candesartan esetében volt jelentős), illetve ARB és ACEi együttes szedésekor additív hatást tapasztaltak.

Davies és munkatársai¹²⁰ az Egyesült Királyságban az alapellátásban felírt antihipertenzívumok csoportjaival (ARB, ACEi, egyéb) történő kezelést és a dementia okainak (AK, VaD, egyéb) összefüggéseit vizsgálták. Eredményeik szerint az ARB-kezelés során 54%-kal, ACEi-kezelés során pedig 24%-kal kevesebb AK fejlődött ki, mint egyéb antihipertenzívumokkal történt kezelés során. A VaD előfordulása is kisebb volt az ARB- és ACEi-csoportban, azonban az ARB-csoport esetében az AK kockázatának a csökkentése jelentősebb volt, mint a VaD-é; az ACEi-k esetében a hatás hasonló volt az AK és a VaD tekintetében.

A Ginkgo Evaluation of Memory Studyban¹²¹ a *Ginkgo biloba* extraktumának hatástalanságát igazolták MCI-ben, azonban a jól kivizsgált populációban lehetővé vált az antihipertenzívumok hatásának vizsgálata az újonnan kifejlődő AK kockázatának tekintetében. Összesen 1928, kognitív károsodásban nem szenvedő és 320, MCI-vel diagnosztizált, 75 évesnél idősebb beteg közül, átlagosan 6,1 éves követés során 180, illetve 110 beteg esetében alakult ki AK. A kognitív károsodás nélküli beteg körében az AK kifejlődésének kockázata (az antihipertenzívumot nem szedő csoporttal összehasonlítva) a diuretikumokat szedőknél 0,51 (95% CI 0,31–0,82), az ARB-t szedőknél 0,31 (95% CI 0,14–0,68), az ACEi-t szedőknél 0,50 (95% CI 0,29–0,83), a CCB-t szedőknél 0,62 (95% CI 0,35–1,09), míg a β -blokkolókat szedőknél 0,58 (95% CI 0,36–0,93) volt. A hatás minden antihipertenzív csoportban független volt attól, hogy a betegek szisztolés vérnyomása 140 Hgmm-nél magasabb vagy alacsonyabb volt. MCI-ben kifejlődő AK vonatkozásában csak a diuretikumok csökkentették szignifikáns mértékben a kockázatot (0,38, 95% CI 0,20–0,73), de az ARB-k és az ACEi-k esetében is erre utaló trend látszott, csak az esetszám elégtelen volt a szignifikancia eléréséhez¹²¹. *Li* és munkatársainak vizsgálatával¹¹⁹ szemben a GEMS vizsgálatban az ARB-k hatása nem múlta felül az ACEi-k hatását, aminek részben az ARB-t szedő betegek csekély aránya lehetett az oka, másrészt azonban az

is, hogy Li és munkatársainak vizsgálatában az ACEi-készítmény döntően lisinopril volt, míg az Italian Longitudinal Study on Aging eredményei szerint az enalapril csökkentette az MCI kifejlődését, míg a lisinopril nem¹¹⁹.

A kognitív funkciókat is mérő stroke-vizsgálatok mellett kevés prospektív, véletlen besorolásos, kettős vak vizsgálat ismert, melyben az antihipertenzív kezelés hatását vizsgálják a kognitív folyamatokra **(5. táblázat)**. Hajjar és munkatársainak vizsgálatában¹²³ egyéves kezelés során hasonlították össze az ARB candesartan, az ACEi lisinopril és a diuretikum HCT hatását a transcranialis Doppler-vizsgálattal mért agyi véráramlási sebességre és a végrehajtási funkciókra (Trail Making B teszt). Eredményeik szerint a candesartannal kezelt csoportban az agyi véráramlás sebessége nőtt a másik két csoporthoz képest, mely az eleve kis véráramlási sebességű betegek esetében szignifikáns mértékű különbséget jelentett. A prefrontális funkciókat mérő Trail Making B tesztben az ARB-vel kezelt csoport javulása (a teszthez szükséges idő csökkenése) 17,1 másodperc volt (az egy év során progresszíven javult), míg a HCT-vel kezelt csoportban a csökkenés 4,2 másodpercet ért el. A lisinoprillel kezelt csoportban a teszt ideje 14,4 másodperccel romlott. A candesartannal kezelt betegek cerebrovascularis rezervkapacitása a vizsgálat egy éve során stabil volt, a másik két csoporté romlott. A vérnyomáscsökkentő hatás mértéke nem különbözött a csoportok között, így a hatás nem annak mértékétől függött. A SCOPE vizsgálat eredményei is hasonlóak: a candesartannal kezelt hipertóniások a figyelmi funkciója és epizodikus memóriája kevésbé romlott¹²⁴.

Kis betegszámú (69) véletlen besorolásos vizsgálatban¹²⁵ a losartan hatását HCT-vel hasonlították össze 26 hónapos követés során. A betegeket 60 év alatti és feletti (itt a 24 pont alatti kiindulási MMSE-értékű betegek aránya 65% volt) csoportokba sorolták. A losartannal kezelt betegek MMSE-értéke szignifikáns mértékben javult mindkét csoportban, míg a HCT-csoporté nem változott.

A losartan hasonlóan hatékonynak bizonyult atenolollal szemben idős hipertóniás betegek kognitív funkcióinak javításában¹²⁶, miközben a vérnyomáscsökkentő hatásban nem volt különbség. A losartannal kezelt betegek eredménye a szóterjedelemtesztben (word recall) nagyobb mértékben javult, mint az atenolollal kezelt betegeké¹²⁶.

A valsartan az enalaprilhoz képest 16 hetes kezelés során a memóriatesztben szignifikáns javulást okozott idős hipertóniás betegek esetében. A hatás értékelésekor meg kell jegyezni, hogy a valsartan-csoport vérnyomáscsökkenése nagyobb volt, mint

az enalaprilcsoporté ($18,6 \pm 4,6/13,7 \pm 4,0$ vs. $15,6 \pm 5,1/10,9 \pm 3,9$ Hgmm; $p < 0,01$)¹²⁷, ami hozzájárulhatott a különbséghez.

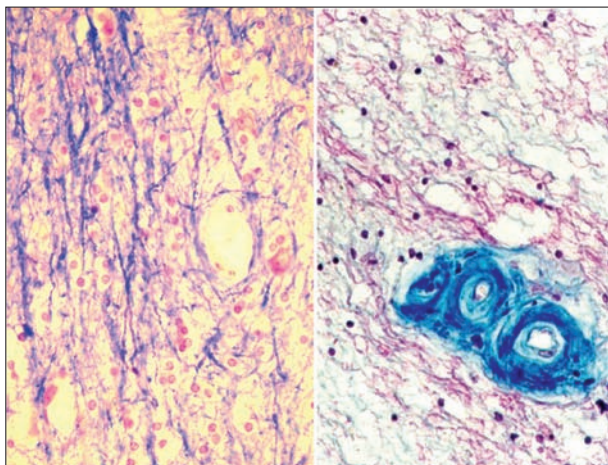
Az eprosartan megfigyeléses vizsgálatában (OSCAR)¹²⁸ MMSE-teszt használatával igazolódott az ARB-kezelés kedvező hatása, a kezelt betegek MMSE-értéke a hat hónapos követési időszakban 0,8 ponttal javult.

A telmisartan olyan ARB, mely a peroxiszóma-proliferátoraktivált-receptor- γ (PPAR- γ) agonistája is¹²⁹. A PPAR- γ -agonisták inzulinszenzitizáló hatásúak, AK-ban kedvező kognitív hatásuk lehet¹³⁰. Az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) hatásának sejtszintű gátlása több, az AK patomechanizmusában szerepet játszó folyamatban játszhat szerepet: fokozza a τ -fehérje hiperfoszforilációjában részt vevő kinázok aktivitását, az amyloid prekursor protein expresszióját, az oxidatív stresszmechanizmusokat, a mitochondriumok funkciózavarát, valamint a gyulladásos és sejthalálhoz vezető folyamatokat¹³¹. AK-ban a betegség súlyosságával is arányban álló kiterjedt inzulindeficit és inzulinrezisztencia igazolható, mely mechanizmusában a diabeteshez hasonlít, emiatt az AK-t 3-as típusú diabetes mellitusként is említik¹³¹.

A telmisartan, mint az inzulin hatását fokozó PPAR- γ -agonista, az ARB-k kedvező hatása mellett ezen a mechanizmuson keresztül is kedvező lehet. Rövid követéses vizsgálatban igazolták, hogy hypertóniájuk miatt napi 40–80 mg telmisartannal kezelt AK-s beteg esetében a telmisartankezelés előtt PET-vizsgálattal a szaglórendszerben, a trigonum olfactorium környékén leírt csökkent glükózfelvétel 12 hetes kezelés után megszűnt¹³². A telmisartan/HCT kombináció 24 hetes kezelés során javulást okozott a memória- és prefrontális tesztekben, míg a lisinopril/HCT kombináció esetében nem észleltek változást. Az ABPM-mérések során a telmisartannal kezelt csoport vérnyomáscsökkenése azonban nagyobb volt, mint a lisinoprilcsoporté¹³³. Az ONTARGET vizsgálat eredményei szerint nem szignifikáns mértékben ($p = 0,006$, OR 0,90; 95% CI 0,80–1,01), de úgy tűnt, hogy a telmisartan hatására a kognitív károsodás kockázata csökken ramiprillel összehasonlítva, amit a TRANSCEND vizsgálatban nem sikerült igazolni (itt telmisartan- vs. placebokezelés során)¹³⁴. Mindkét vizsgálat vonatkozásában azonban jelentős kritikák fogalmazhatók meg¹³⁵. Elsősorban azt kell megjegyezni, hogy egyikben sem különítették el a dementia altípusait, tehát nem vizsgálták az AK-ra és a VaD-ra kifejtett eltérő jellegű és mértékű hatásokat. Különösen fontos ez amiatt, hogy a vizsgálatokban nagy cardiovascularis kockázatú betegek vettek részt, akiknek átlagos életkora alacsony volt (65 év körüli) az AK

5. táblázat. Az antihipertenzív kezelés és a dementia/kognitív károsodás kapcsolata

Vizsgálat	Életkor (év)	Követési idő (év)	Antihipertenzív kezelés hatása (95% CI)	Antihipertenzív szer típusa
<i>Hosszmetszeti vizsgálatok</i>				
Baltimore Longitudinal Study of Aging ¹⁵⁴	60≤	19	AK: RR 0,3–0,82	dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkoló AK RR 0,30 (0,07–1,25) nem dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkoló AK RR 0,82 (0,37–1,83)
Canadian Study of Health and Aging ¹⁵⁵	65≤	5	AK: RR 0,91 (0,64–1,30)	nincs különbség a csoportok között
Cache County Study ¹⁵⁶	65≤	3	AK: RR 0,64 (0,41–0,98)	elsősorban káliumspóroló diuretikumok
EPESE ¹⁵⁷	65≤	4	AK: RR 0,66 (0,68–2,61)	nincs különbség a csoportok között
EVA ¹⁴⁶	59–71	4	4,3 (95% CI 2,1–8,8) vs. 1,9 (95% CI 0,8–4,4)	nincs definiálva
Honolulu Asia Aging Study ¹⁵⁸	72≤	5	dementia: HR/kezelési év 0,94 (0,89–0,99) AK: HR/kezelési év 0,96 (0,93–0,99)	nincs definiálva
Kungsholmen-projekt ^{159, 160}	75≤	3 5	dementia: RR 0,7 (0,6–1,0) dementia összesen: RR 0,8 (0,6–1,0)	elsősorban diuretikumok
Murray et al, 2002 ¹⁶¹	65≤	5	AK: RR 0,7 (0,5–0,9) 38% (OR 0,62; 95% CI 0,45–0,84)	nincs definiálva
Rotterdam Study ^{162, 163}	55≤	2,2 13	dementia együttesen: RR 0,76 (0,52–1,12) VaD: RR 0,33 (0,1–0,99); AK: RR 0,87 (0,56–1,37) dementia: HR/kezelési év 0,95 (0,91–0,99) AK: HR/kezelési év 0,94 (0,90–0,99)	nincs különbség a csoportok között
US Veteran Affairs ¹¹⁹	65≤	4	HR dementia: ARB vs. egyéb 0,76 (0,69–0,84); ARB vs. lisinopril 0,81 (0,73–0,90); lisinopril vs. egyéb 0,94 (0,91–0,97)	ARB
<i>Randomizált vizsgálatok</i>				
SHEP ⁸⁵	71,6	4,5	nem szignifikáns csökkenés	chlorthalidon és/vagy atenolol vagy rezerpin
Syst-EUR ⁸⁶	69,9	2	50% (0–76), szignifikáns	nitrendipin ± enalapril ± HCT
PROGRESS ¹⁶⁴	64	4	nem szignifikáns csökkenés; dementia + rekurrens stroke: 34% (3–55), szignifikáns	perindopril ± indapamid
HOPE ¹⁶⁵		4,5	41% (95% CI 6–63%)	ramipril
SCOPE ³⁵	76,4	3,7	nem szignifikáns növekedés	candesartan és/vagy diuretikum
HYVET ⁷⁰	83,5	2,2	nem szignifikáns csökkenés	indapamid ± perindopril
PROFESS ⁸⁸	66,1	2,4	nincs változás	telmisartan vs. bármi nem ARB



2. ábra. Egészséges (balra) és hypertóniás microangiopathiás fehérállomány képe. Jól láthatók a vastag hyalinos degenerált falú erek, illetve a fehérállomány felritkulása

kialakulásának szempontjából. A vizsgálatok rövid követési ideje is növelte a negatív asszociáció esélyét. Mindezek miatt az AK kockázata eleve alacsony lehetett ezekben a vizsgálatokban. Ezeket a szempontokat a metaanalízisek¹³⁶ sem küszöbölték ki.

Összefoglalás

A hypertonia és a dementia összefüggését epidemiológiai és patológiai-kórélettani adatok igazolják. Az agyi vérátáramlás szerepe a vascularis dementia mellett AK-ban is egyértelmű. Bizonyítottak a fordított összefüggés, amely sze-

rint az antihipertenzív kezelés csökkenti a dementia kifejlődését, illetve annak tüneteit is. Az antihipertenzív gyógyszercsoportok között az ARB-k szerepe megkülönböztetett, mivel a RAS gátlását úgy végzik, hogy az agyi AT_2 -receptorokon keresztül lehetővé teszik az AII kedvező hatásait. A bizonyítékon alapuló orvoslás feltételeinek megfelelő vizsgálatokat azonban nehéz lesz tervezni, az antihipertenzív kezelés dementiára kifejtett hatásának vizsgálataiban a nyilvánvaló metodikai problémákat szükséges lesz megoldani. A vizsgálatokat elég hosszú követési idővel kell tervezni ahhoz, hogy a lassan kifejlődő dementia esetén is megfelelő statisztikai erővel rendelkezzenek. A hosszú követési idő miatt az idős betegek között jelentős a vizsgálatból való kiesések száma, emiatt nagy betegszám szükséges. Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján a hosszú követési idejű vizsgálatokban a placebo használata etikátlan, így aktív hatóanyaggal kell összehasonlítani az eredményeket; emiatt szintén a követési idő és a betegszám növelése szükséges. Szintén előnyös lenne a dementia kifejlődésének szempontjából nagy kockázatú betegeket vizsgálni, hogy a vizsgálat során a dementia incidenciája nagyobb legyen. Emellett az eddigi vizsgálatokban a kognitív funkciók nem elsődleges végpontként szerepeltek, így az alkalmazott tesztek érzékenysége nem mindig volt megfelelő. Különösen fontos a dementia típusának meghatározása is, legalábbis az AK bizonyítása, emiatt MR-vizsgálatra, esetleg biomarker-meghatározásra is szükség lehet a későbbi vizsgálatokban.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet illeti prof. dr. Farsang Csabát (Szent Imre Egyetemi Oktatókórház) a kézirat kritikai áttekintésért.

IRODALOM

1. Kovács T. Development of the diagnostic criteria of Alzheimer's disease. *Lege Artis Medicinae* 2013;23:263-70 [Hungarian].
2. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:2-7.
3. de Haan EH, Nys GM, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Op Neurol* 2006;19:559-64.
4. Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, Jellinger K, Munoz DG, Ogata J, Palumbo V. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: A survey among neuropathological services. *Stroke* 2006;37:1005-9.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
6. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2003;34:335-7.
7. Rosivall L. A renin-angiotenzin rendszer és a hypertonia. In: Farsang C (ed.) A hypertónia kézikönyve. Budapest: Medintel; 2002. p. 81-106.
8. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264: 224-36.
9. Mergenthaler P, Dimagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis* 2004;19:151-67.
10. Horiuchi M., Iwanami J, Mogi M. Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clin Sci* 2012;123:193-203.

11. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, Godefroy O, Achard JM, Faure S, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT₁-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1413-31.
12. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, Mazouz H, Wang J, Messerli FH, et al. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007;25:1543-53.
13. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1195-202.
14. Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, Berthelet F, Bernard M, Mounmdjian R, et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci* 2007;27:9032-42.
15. Saavedra JM. Angiotensin II AT₁ receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci* 2012;123:567-90.
16. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology* 2003;60:1657-63.
17. de la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2000;21:331-42.
18. Valikovics A. Investigation of the effect of vinpocetine on cerebral blood flow and cognitive functions. *Ideggyogy Sz* 2007;60:301-10 [Hungarian].
19. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Vrooman HA, Hofman A, et al. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:412-9.
20. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WPT, Geerlings MI. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART-MR Study. *Ann Neurol* 2012;71:825-33.
21. Zhang R, Witkowski S, Fu Q, Claassen JA, Levine BD. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. *Hypertension* 2007;49:1149-55.
22. Nagata R, Kawabe K, Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:236-40.
23. Mogi M, Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 2 receptor on stroke, cognitive impairment and neurodegenerative diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:13-8.
24. Mogi M, Horiuchi M. Remote control of brain angiotensin II levels by angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2010;33:116-7.
25. Li JM, Mogi M, Iwanami J, Min LJ, Tsukuda K, Sakata A, et al. Temporary pretreatment with the angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevents ischemic brain damage through an increase in capillary density. *Stroke* 2008;39:2029-36.
26. Julius S, Nesbitt SD, Egan B, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
27. Dubow J, Fink ME. Impact of hypertension on stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:298-305.
28. Bereczki D. Hypertonia és az agy. In: Farsang C (ed.) *Hypertonia és cardiovascularis prevenció kézikönyve*. Budapest: Medintel; 2013. p. 253-71.
29. MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J Hypertens* 1996;14:S39-S46.
30. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
31. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
32. Chrysant SG. The role of angiotensin II receptors in stroke protection. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:202-8.
33. Dahlöf B, Devereux RB, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
34. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
35. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
36. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeld D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175-80.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
38. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
39. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
40. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
41. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
42. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
43. Diener H-C. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. *J Hypertens* 2009;27:S31-S36.

44. Lu G-C, Cheng J-W, Zhu K-M, Ma X-J, Shen F-M, Su D-F. A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. *Stroke* 2009;40:3876-8.
45. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315-20.
46. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.
47. Sandset EC, Bath PW, Boysen G, Jatuzis D, Kórv J, Lüders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011;371:741-50.
48. Hornslien AG, Sandset EC, Bath PM, Wyller TB, Berge E, Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial Study Group. Effects of candesartan in acute stroke on cognitive function and quality of life: results from the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial. *Stroke* 2013;44:2022-4.
49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
50. Siragy HM. Comparing angiotensin II receptor blockers on benefits beyond blood pressure. *Adv Ther* 2010;27:257-84.
51. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:605-22.
52. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.
53. Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire J-P. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005;19:607-13.
54. Farsang C. On the safety of angiotensinreceptor blockers - a new attack on this drug class. *Lege Artis Medicinæ* 2010;20:473-7 [Hungarian].
55. Nagy V, Wichmann B. A bölcsek köve és az arany: egy ACE-gátló-ARB metaanalízis margójára. *Orvostovábbképző Szemle* 2013;20:78-83.
56. Novak V, Hajjar J. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:686-98.
57. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke* 2007;38:1766-73.
58. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H1598-H1614.
59. Kovács T, Szirmai I, Papp M. Clinico-pathology and differential diagnosis of Binswanger's disease. *Ideggyogy Sz* 2005;58:78-87 [Hungarian].
60. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA, Masotti G, Marchionni N, Di Bari M. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci* 2007;257:166-73.
61. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:7-10.
62. van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension and cerebral white matter lesions: the CASCADE study. *Hypertension* 2004;44:625-30.
63. Firbank M, Wiseman RM, Burton EJ, Saxby BK, O'Brien JT, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *Brain atrophy, WMH change and blood pressure. J Neurol* 2007;254:713-21.
64. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Boussier M-G, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644-50.
65. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? *Hypertension* 2004;44:631-6.
66. Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasan RS, Seshadri S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:111-6.
67. Elias ME, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64.
68. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006;114:630-6.
69. Wadley VG, McClure LA, Howard VJ, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke* 2007;38:1143-7.
70. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-9.
71. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3331-9.
72. Waldstein SR, Rice C, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008;51:99-104.
73. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W. Midlife blood pressure and neuritic plaques, tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging* 2000;21:57-62.
74. Skoog I. Antihypertensive treatment and dementia prevention. *Lancet Neurol* 2008;7:664-5.
75. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-99.
76. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009;8:61-70.
77. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J Hypertens* 2010;28:551-9.
78. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2005;45:374-9.
79. Power MC, Tchetgen Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J,

- Weisskopf MG. Blood pressure and cognition. Factors that may account for their inconsistent association. *Epidemiology* 2013;24:886-93.
80. Schneider P, Buerger K, Teipel S, Uspenskaya O, Hartmann O, Hansson O, et al. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry* 2011;70:145-51.
 81. Gorelick PB, Nyenhuis D, On behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:309-15.
 82. Gelber RP, Webster Ross G, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013;81:888-95.
 83. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004;44:29-34.
 84. Csiba L, Kovács KR. The effect of hypertension and its therapy on cognitive performance of asymptomatic hypertensive patients. *Ideggyogy Sz* 2013;66:205-6 [Hungarian].
 85. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
 86. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebocontrolled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
 87. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
 88. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebocontrolled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-84.
 89. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD004034.
 90. Banach M, Aronow WS. Blood pressure j-curve: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:556-66.
 91. Duron E, Rigaud AS, Dubail D, Mehrabian S, Latour F, Seux ML, et al. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Hypertens* 2009;22:1020-4.
 92. Rozzini L, Vicini Chilovi B, Bellelli G, Bertoletti E, Trabucchi M, Padovani A. Effects of cholinesterase inhibitors appear greater in patients on established antihypertensive therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:547-51.
 93. Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *Int J Clin Pract* 2003;57:756-60.
 94. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, Beeri MS, Purohit DP, Grossman HT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology* 2009;72:1720-6.
 95. Duron E, Hannon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline and dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;20:903-14.
 96. Hajjar I, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 2012;69:1632-8.
 97. Pákási M, Kálmán J. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2008;53:103-11.
 98. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Intl J Stroke* 2012;7:61-73.
 99. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137-52.
 100. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
 101. Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R, Straubel J, Darekar P, Khalili K, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke* 2002;33:1986-92.
 102. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:196-215.
 103. Zádori D, Datki Z, Penke B. The role of chronic brain hypoperfusion in the pathogenesis of Alzheimer's disease – facts and hypotheses. *Ideggyogy Sz* 2007;60:428-37.
 104. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:103-13.
 105. Papp MI, Komoly S, Szirmai IG, Kovács T. Similarities between CSF-brain extracellular transfer and neurofibrillary tangle invasion in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006;27:402-12.
 106. Papp MI, Kovács T. Progression of Alzheimer-type neurofibrillary tangles is related to the proximodistal segments of the hemispheric arteries. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:818-28.
 107. Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. *Neurobiol Aging* 2011;33:827-e11-e19.
 108. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-6.
 109. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensins in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci* 2009;32:619-28.
 110. Janciauskiene SM, Erikson C, Warkentin S. A link between sICAM-1, ACE and parietal blood flow in the aging brain. *Neurobiol Aging* 2009;30:1504-11.
 111. Ohnishi T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004;63:1324-5.
 112. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem* 2005;280:37644-50.
 113. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, et al. Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2009;284:31914-20.
 114. Carson JA, Turner AJ. Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metalloproteases? *J Neurochem* 2002;81:1-8.

115. Guo Y, O'Caoimh R, Healy L, Kerins DM, Eustace J, Guyatt G, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open* 2013;3:e002881. doi:10.1136/bmjopen-2013-002881
116. Kurinami H, Shimamura M, Sato N, Nakagami H, Morishita R. Do Angiotensin Receptor Blockers Protect Against Alzheimer's Disease? *Drugs Aging* 2013;30:367-72.
117. Zhu D, Shi J, Zhang Y, Wang B, Liu W, Chen Z, et al. Central angiotensin II stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One* 2011;6(1):e16037.
118. Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al. Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007;117:3393-402.
119. Li N-C, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:b54-65.
120. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia and other dementias. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;26:699-708.
121. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *Ginkgo Evaluation of Memory Study*. *Neurology* 2013;81:896-903.
122. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age (Dordr)* 2013;35:441-53.
123. Hajjar I, Hart M, Chen Y-KL, Mack W, Novak V, Chui HC, Lipsitz L. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:194-201.
124. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008;70:1858-66.
125. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12:1130-4.
126. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Derosa G, Pasotti C, Fogari E, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2003;17:781-5.
127. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:863-8.
128. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L, Goch JH, Nádházi Z, Petrella R, et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertens* 2008;26:1642-50.
129. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002.
130. Landreth G. Therapeutic use of agonists of the nuclear receptor PPAR γ in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:159-64.
131. de la Monte S. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:35-66.
132. Imabayashi E, Matsuda H, Yoshimaru K, Kuji I, Seto A, Shimano Y, et al. Pilot data on telmisartan short-term effects on glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. *Brain Behav* 2011;1:63-9.
133. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:177-85.
134. Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger T, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011;10:43-53.
135. Odili AN, Richart T, Staessen JA. Methodological issues in the assessment of cognitive decline in ONTARGET and TRANSCEND. *Lancet Neurol* 2011;10:22-24.
136. Staessen JA, Thijs L, Richart T, Odili AN, Birkenhager WH. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011;57:e6-e7.
137. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369:1431-9.
138. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H, for the Kyoto Heart Study. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009;30:2461-9.
139. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: A Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
140. Suzuki H, Kanno Y; Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:307-14.
141. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, Jacomb P, Eastaugh S, Christensen H, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:47-55.
142. Tsigoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009;73:589-95.
143. Selim M, Jones R, Novak P, Zhao P, Novak V. The effects of body mass index on cerebral blood flow velocity. *Clin Auton Res* 2008;18:331-8.
144. Pavlik VN, Hyman DJ, Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24:42-50.
145. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005;58:1308-15.
146. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Neurology* 1999;53:1948-52.
147. Peters R, Beckett N, Geneva M, Tzekova M, Lu FH, Poulter R, et al. Sociodemographic and lifestyle risk fac-

- tors for incident dementia and cognitive decline in the HYVET. *Age Ageing* 2009;38:521-7.
148. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1734-40.
 149. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-51.
 150. Kähönen-Väre M, Bruni-Hakala S, Lindroos M, Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:147-52.
 151. Razay G, Williams J, King E, Smith AD, Wilcock G. Blood pressure, dementia and Alzheimer's disease: the OPTIMA longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:70-4.
 152. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-5.
 153. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009;54:233-40.
 154. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005;26:157-63.
 155. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156:445-53.
 156. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006;63:686-92.
 157. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001;58:1640-6.
 158. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165-70.
 159. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999;56:991-6.
 160. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003;60:223-8.
 161. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, Hendrie H. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002;162:2090-6.
 162. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001;22:407-12.
 163. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009;72:1727-34.
 164. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
 165. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.

THE COMPREHENSIVE HEADACHE-RELATED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE SHOWS SIGNIFICANT IMPROVEMENT AFTER WITHDRAWAL TREATMENT IN MEDICATION OVERUSE HEADACHE: A PILOT STUDY

Tamás GYÜRE¹, Éva CSÉPÁNY², Boglárka HAJNAL³, István KELLERMANN³, Eszter BALOGH³, Zsolt NAGY³, Nóra MANHALTER⁴, György BOZSIK², Csaba ERTSEY²

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

²Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

³Department of Neurology and Faculty of General Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴Rosenhügel Rehabilitation Centre, Vienna, Austria

AZ ÁTFOGÓ FEJFÁJÁSSAL KAPCSOLATOS ÉLETMINŐSÉG-KÉRDŐÍV SZIGNIFIKÁNS JAVULÁST MUTAT A GYÓGYSZERTÚLHASZNÁLATTAL TÁRSULÓ FEJFÁJÁS KEZELÉSE UTÁN: PRÓBAVIZSGÁLAT

Gyüre T, MD; Csépany É, MD; Hajnal B, MD; Kellermann I, MD; Balogh E, MD; Nagy Zs, MD; Manhalter N, MD; Bozsik Gy, MD; Ertsey Cs, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(5-6):169-176.



Background and purpose – Medication overuse headache (MOH) is a common form of disabling headache presenting in as much as 30% of the patients seen in headache subspecialty practice. Quality of life (QOL) is frequently used as a secondary endpoint in headache trials. In MOH, previous trials of QOL focused mostly on generic QOL. We report the results of a pilot study that examined the feasibility of using a new QOL questionnaire, the 23-item Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ), as an indicator of treatment response in MOH.

Patients and methods – Fifteen patients (13 women and two men; mean age: 39.7 ± 12.5 years) suffering from MOH were enrolled in a complex treatment programme consisting of acute medication withdrawal, preventive pharmacological treatment, structured advice and lifestyle intervention. The clinical data were collected using a detailed headache diary. CHQQ was completed before and after the treatment programme.

Results – MOH patients had low QOL values at baseline which was comparable to the QOL of episodic migraine patients. The treatment programme resulted in significant reductions of the number of headache days and attacks, headache severity and analgesic consumption. The dimensions and total score of CHQQ showed a significant increase after the treatment period. Seventeen of CHQQ's 23 individual items also improved significantly.

Conclusion – In this study the new headache-specific quality of life instrument CHQQ was able to demonstrate significant improvements after adequate treatment of MOH. This result indicates that the CHQQ may be an

Bevezetés – A gyógyszer-túlhasználattal társuló fejfájás gyakori, súlyos korlátozottsággal járó fejfájástípus: előfordulása a fejfájás-ambulanciák betegei között akár 30% is lehet. Az életminőség a fejfájások kezelésével kapcsolatos vizsgálatokban gyakran szerepel végpontként. A gyógyszer-túlhasználattal társuló fejfájás kapcsán eddig elsősorban az általános életminőséget vizsgáló eszközöket használták. Közleményünkben próbavizsgálat eredményeiről számolunk be, melyben a 23 kérdést tartalmazó Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-Kérdőív használhatóságát vizsgáltuk gyógyszer-túlhasználattal társuló fejfájás kezelésének során.

Betegek és módszer – A vizsgálat során 15 beteg (13 nő és két férfi, átlagéletkor: $39,7 \pm 12,5$ év) komplex kezelési programban vett részt, mely a fájdalomcsillapítók megvonását, fejfájás-profilaktikus kezelés beállítását, illetve a betegségükkel kapcsolatos strukturált felvilágosítást és tanácsadást foglalta magában. A klinikai adatokat részletes fejfájásnapló segítségével gyűjtöttük. Az életminőség-kérdőívet a kezelés előtt és után töltötték ki a betegek.

Eredmények – A gyógyszer-túlhasználattal társuló fejfájásban szenvedő betegek életminősége kiinduláskor összevethető volt az epizodikus migréneselek életminőségével. A kezelési program szignifikáns javulást eredményezett az összes klinikai végpontban (a fejfájásrohamok, illetve a fejfájással töltött napok száma, a fájdalom intenzitása, a rohamgyógyszerek mennyisége). Az életminőség-kérdőív dimenziói és összpontszáma szignifikánsan javultak a kezelés után; a kérdőív 23 kérdéséből 17-nél szintén szignifikáns javulást észleltünk.

Correspondent (levelező szerző) (to whom galley proofs and reprint requests should be sent): Csaba ERTSEY MD, Department of Neurology, Semmelweis University; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Phone: (+36-1) 210-0330 ext 51233; (+36-20) 825-0361 (mobile), Email: csaba.ertsey@gmail.com

Érkezett: 2013. október 5. Elfogadva: 2014. február 18.

www.elitmed.hu

adequate tool for assessing quality of life in headache treatment trials.

Keywords: *Comprehensive Headache-related Quality of Life Questionnaire, medication overuse headache, pilot study; quality of life*

Medication overuse headache (MOH) affects 1 to 2% of the population¹, and may be found in as many as 30% of patients seen at tertiary headache centres². It hallmarks are frequent headache, and the presence of medication overuse, the latter being instrumental in the development or worsening of the headache³. MOH is notoriously difficult to treat. There is a growing consensus that the basic requirement of its treatment is detoxification (withdrawal therapy) supplemented by adequate preventive measures⁴. Depending on the pharmacological type of overused medication and also on the organization of the healthcare facility, both in-, and outpatient treatment programmes have been advocated. The current evidence suggests that both settings may be adequate. There is moderate evidence that topiramate is an effective prophylactic option for MOH, while corticosteroids and amitriptyline are possibly effective⁴. Recently, a subgroup analysis of medication overusers among chronic migraine patients participating in the PREEMPT study demonstrated that onabotulinum toxin was also effective⁵, a finding that had also been substantiated in an independent Italian study⁶.

The impact of a given medical condition can be studied both by objective and subjective indicators, the latter often referred to as patient-reported outcomes (PROs). In the field of headache research, objective indicators such as number of days with headache, or analgesic consumption, have increasingly been supplemented by subjective indicators, such as quality of life (QOL), disability, or headache impact. Studying QOL is an established means of assessing the burden of headache from the perspective of the headache sufferer. In headache drug trials, both generic QOL instruments such as the SF-36⁷, and condition-specific QOL instruments such as the Migraine-specific Quality of Life Questionnaire (MSQ2.1)⁸, the Migraine-Specific Quality of Life measure (MSQOL)⁹, and the French Qualité de Vie et Migraine (QVM) questionnaire¹⁰ were successfully used. As their name suggests,

Következtetés – A vizsgálatban az Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőív szignifikáns életminőség-javulást mutatott ki a gyógyszerátúlhasználattal társuló fejfájás megfelelő kezelése után. Eredményünk szerint a kérdőív megfelelő eszköz lehet az életminőség megítélésére a fejfájások kezelési lehetőségeinek vizsgálata során.

Kulcsszavak: *Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőív, gyógyszerátúlhasználattal társuló fejfájás, gyorsvizsgálat, életminőség*

these instruments were originally developed for studying the effect of migraine. The 6-item Headache Impact Test (HIT-6) measuring a concept strongly related to QOL¹¹, was validated in patients with episodic or chronic migraine¹² and was also successfully used as an endpoint in trials.

The Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) is a new 23-item headache-specific QOL instrument¹³. The Hungarian version of the CHQQ has been validated in migraine and also in tension type headache patients¹⁴; the English version is currently being validated.

Medication overuse headache is associated with a poor health-related quality of life. As reviewed by *Lantéri-Minet* consistently showed lower scores for patients with chronic daily headache (CDH) and medication overuse compared to patients with CDH but without medication overuse or patients with episodic headache in both patients recruited from headache specialty centres and also in samples from the general population¹⁵. It was also demonstrated that the SF-36 and the headache-related disability tool, MIDAS were sensitive to the effect of treatment¹⁶. Two studies found that low SF-36 scores may be predictors of treatment outcome. In an Austrian study of an inpatient withdrawal programme, poor mental SF-36 composite scores at baseline correlated with frequent headaches at follow-up¹⁷. A Norwegian study following 80 MOH patients for one year found that lower scores on the Bodily Pain and General Health Perception domains of the SF-36 were associated with poor outcome¹⁸. It was suggested that the SF-36 may be used as a predictor of outcome of withdrawal therapy in MOH.

Headache-specific QOL instruments were employed less frequently in MOH, mostly in longitudinal studies about the effect of treatment^{5, 19, 20}. In a placebo-controlled randomized study about topiramate as a preventive agent of chronic migraine, 78% of the patients met the criteria of MOH. In this

study, various PROs including the MSQ2.1, HIT-6 and MIDAS (Migraine Disability Assessment Score) were used. From an intent-to-treat population of 59, only 38 patients finished the study. Topiramate significantly reduced the mean number of monthly migraine days. MIDAS showed improvement in the verum group, but there were no significant differences between the two groups' HIT-6 and MSQ2.1 scores¹⁹. In a small randomized, double-blind, active-controlled, crossover trial, nabilone proved superior to ibuprofen in reducing the severity and frequency of headache, the quantity of analgesic intake and in increasing the quality of life as measured by the generic SF-36 QOL questionnaire and also decreasing headache impact measured by the HIT-6. The changes in SF-36 and HIT-6 scores were small but statistically significant²⁰. Finally, in a subgroup analysis of the PRE-EMPT trial database, the effect of onabotulinumtoxin A on chronic migraine patients with acute headache medication overuse was studied. The endpoints included changes in HIT-6 and MSQ2.1. Both instruments showed significant improvement in the active group as compared to the placebo group⁵.

Objective

The aim of the present study was to assess the feasibility of using CHQQ as an outcome indicator in a group of patients suffering from medication overuse headache. Our main hypotheses were the following:

1. The questionnaire will show low QOL values before treatment of MOH. These values will be lower than those of episodic migraine patients studied in the same headache centre.
2. The patients' headache characteristics will improve after the treatment.
3. The patients' quality of life (individual items as well as domains and total score) will also improve after the treatment.
4. The improvement of quality of life will show mild to moderate correlations with the improvement of headache characteristics.

Patients and methods

PATIENTS

Consecutive patients with headaches fulfilling the diagnostic criteria of MOH3, regularly attending the Headache Service of the Department of Neurology,

ABBREVIATIONS

CHQQ: Comprehensive Headache-related QOL Questionnaire
 EM: episodic migraine
 HIT-6: Headache Impact Test™
 ICHD-II: International Classification of Headache Disorders 2nd Edition
 IHS: International Headache Society
 MOH: medication overuse headache
 MSQ2.1: Migraine-specific Quality of Life Questionnaire version 2.1
 MSQOL: Migraine-Specific Quality of Life measure
 PROs: patient-reported outcomes
 QOL: quality of life
 QVM: Qualite de Vie et Migraine
 SF-36: Short Form Health Survey
 VAS: visual analogue scale

Semmelweis University, were involved. Headache diagnoses had been made by headache specialists during outpatient visits.

Patients with significant somatic or mental diseases were excluded. Mild to moderate depression was not an exclusion criterion, but due to the small number of patients was not taken into consideration as a grouping variable. On the whole, our sample consisted of 15 MOH patients. The quality of life of the MOH patients at baseline was compared to our previously obtained QOL values of 177 patients suffering from episodic migraine (EM). The demographic and selected clinical data of the MOH patients and the control group of episodic migraineurs are summarized in **Table 1**.

DESCRIPTION OF THE CHQQ INSTRUMENT

The Comprehensive Headache-related QOL Questionnaire (CHQQ) is a 23-item headache-specific quality of life questionnaire developed and validated by our Headache research Group^{13, 14}. The questions examine the patients' quality of life in detail, covering the last four weeks before the data recording. Questions are answered on a 5-point Likert scale, ranging from the absolute absence of restriction to maximal restriction. After scoring, the values are transformed to a 0-100 point scale, the absence of restriction being equal to 100 points and the full restriction to 0 points¹⁴. A total score and the three dimensions (physical, mental and social) are calculated; they are the mean values of the relevant transformed item scores, ie. the item scores are not weighted. Individual items can also be examined,

Table 1. Demographic and clinical data of the study participants and of the control group of episodic migraineurs. Data are presented as mean $\pm$ SD if not otherwise indicated

	MOH patients	Episodic migraineurs
Mean age (years)	39.7 $\pm$ 12.5	34.9 $\pm$ 11.2
Gender (F/M)	female: 13 male: 2	female: 156 male: 21
Primary headache type	migraine without aura: 13 tension type headache: 2	migraine without aura: 139 migrane with aura: 38
Mean number of headache days per month	24.3 $\pm$ 5.7	4.4 $\pm$ 2.2
Mean pain intensity (VAS)	67 $\pm$ 13.6	70.7 $\pm$ 18.0
Number of patients overusing different types of analgesics	simple NSAID: 6 combined NSAID: 2 triptan: 7	not applicable
Mean analgesic dose per month (therapeutic units)	simple NSAID: 59.6 $\pm$ 44.6 combined NSAID: 28.5 $\pm$ 9.2 triptan: 19.3 $\pm$ 5.0	not recorded

VAS: Visual analogue scale

especially if one focuses on the differences between the various headache types.

TREATMENT / INTERVENTION

The patients were enrolled to a complex treatment programme consisting of acute medication withdrawal, preventive pharmacological treatment, structured advice and lifestyle intervention. All patients were offered the possibility of an in-patient first phase: seven of them opted for it, the others were exclusively treated as outpatients. For those who preferred it, the inpatient period lasted seven to ten days. The demographic and clinical data of the inpatient and outpatient groups were not significantly different (**Table 2.**).

Prophylactic medications were chosen according to the primary headache type, the patients' previous experience with headache prophylactics, and individual contraindications or allergies. The most commonly used prophylactics were valproic acid and tricyclic antidepressants (amitriptyline or clomipramin); onabotulinum toxin was administered to three. Controlled quantities of naproxen and/or paracetamol were used as acute medications.

Structured advice was given about the patients' headache, the role of medication overuse in the chronicization of headaches in general, the importance of the withdrawal, the possibilities of acute and prophylactic medication use during the study period, and the possible difficulties of the withdrawal phase. Lifestyle intervention was aimed at helping the patients establish a more balanced daily and weekly rhythm (of work, meals, sleep and

leisure activities) and identifying and reinforcing individual strategies of coping.

DATA COLLECTION AND STATISTICS

Clinical data were collected using a detailed headache diary which is routinely used in our Headache Service. Patients were asked to record all their headaches, regardless of the severity or length of the attacks. Information was requested about the duration, quality and severity of the head pain, about the accompanying symptoms, and also about the type and dose (therapeutical units) of acute pain medications. As the patients had already been followed at our outpatient service before the actual study, the patients' diaries also contained the relevant clinical data from the month before the actual treatment. The average headache severity was assessed by the patient (VAS; Visual Analogue Scale 0-100 mm continuous version) on a sheet accompanying the CHQQ, and also by the headache specialist during the clinical interview (International Headache Society Rating scale, 0=pain free, 1=mild, 2=moderate, 3=severe). The CHQQ was completed at the beginning of the treatment period and at the end of the second month of treatment.

The statistical analyses were performed using Graphpad Prism 4.0. As some of the data were not following a normal distribution, we used nonparametric tests throughout the study (Mann-Whitney tests for comparing the MOH and EM group, Wilcoxon tests for the comparison of baseline and post-treatment clinical and QOL values, and Spearman's tests to look for correlations between

Table 2. The clinical characteristics and baseline QOL values of the in-, and outpatient groups. There were no significant differences in this sample (Mann-Whitney tests or Fisher's exact tests)

	Inpatients	Outpatients	p value
Mean age (years)	43.6±12.4	36.4±12.3	0.3244
Gender (F/M)	female: 5 male: 2	female: 8 male: 0	0.2000
Primary headache type	migraine without aura: 6 tension type headache: 1	migraine without aura: 7 tension type headache: 1	1.000
Mean number of headache days per month	26.4±5.4	22.4±5.6	0.2147
Mean number of attacks per month	25.9±5.1	21.8±6.3	0.2408
Mean pain intensity (VAS)	69.1±13.2	63.6±14.1	0.3541
Number of patients overusing different types of analgesics	simple NSAID: 3 combined NSAID: 1 triptan: 3	simple NSAID: 3 combined NSAID: 1 triptan: 4	1.000
Mean analgesic dose per month (therapeutic units)	50±40.2	20.2±5.7	0.0822

Table 3. The quality of life of medication overuse headache (MOH) patients compared to patients suffering from episodic migraine (EM). Data are presented as mean ± SD. With the exception of the physical domain, MOH patients had lower values; the difference was significant only for the mental domain (Mann-Whitney tests)

	CHQQ scores			
	Physical	Mental	Social	Total
MOH	41.6±8.7	39.3±8.9	41.5±9.5	40.6±5.5
EM	39.2±17.3	47.6±15.4	45.6±19.9	44.2±14.4
p value	0.3252	0.0315	0.3930	0.2593

the change in clinical characteristics and QOL). When analyzing the correlations between the improvement of clinical variables and QOL, the improvement was expressed as the percentage of the baseline value, ie. improvement = (baseline value – post-treatment value) x100. The level of significance was set to 0.05 in all analyses.

The study was approved by the Regional and Institutional Committee of Science and Research Ethics of Semmelweis University (No. 204/2011).

Results

BASELINE CHQQ VALUES AND COMPARISON TO EPISODIC MIGRAINE PATIENTS

The headache-specific quality of life of MOH patients, as measured by the CHQQ instrument, was low as regards the physical, mental and social dimensions as well as the total score. With the exception of the physical dimension the values were numerically lower than those of episodic migraine (EM) patients; the difference was statistically significant for the mental dimension and the total score of the CHQQ (**Table 3.**). There was no difference between the baseline CHQQ values of the in-, and outpatient groups (**Table 4.**).

IMPROVEMENT OF THE CLINICAL CHARACTERISTICS AND QUALITY OF LIFE

The clinical characteristics of the patients' headaches and their quality of life before and after the treatment period are summarized in **Table 5.** After the treatment period most of the clinical characteristics of patients' headaches improved significantly. In particular, the mean number of headache days and of attacks decreased by almost 50%. A meaningful effect (defined as a 50% or greater decrease of headache frequency or attack frequency) was seen in five patients. There were no significant differences in the in-, and outpatient groups' results.

The quality of life also improved. All the individual items of the CHQQ questionnaire showed higher values (better quality of life) after treatment, which was significant in 16 of the 23 items (**Figure 1.**). The dimensions and total score of CHQQ also showed a significant increase after the treatment period; an increase of at least 50% of the CHQQ total score was observed in seven patients. In four of these seven patients a meaningful decrease of headache and attack frequency was also observed. The dimensions and total score of the CHQQ showed remarkably uniform changes in all patients (**Figure 2.**). Again, there were no significant differ-

Table 4. The baseline quality of life of MOH patients in the in-, and outpatient groups. Data are presented as mean $\pm$ SD. There were no significant differences between the groups (Mann-Whitney tests)

	CHQQ scores			
	Physical	Mental	Social	Total
Inpatients	38.8 $\pm$ 10.2	39.3 $\pm$ 8.3	40 $\pm$ 11.9	39.3 $\pm$ 4.4
Outpatients	44.1 $\pm$ 7.1	39.4 $\pm$ 10.1	42.9 $\pm$ 7.5	41.8 $\pm$ 6.4
p value	0.4150	0.9072	0.5586	0.3837

Table 5. The headache characteristics and quality of life before and after the treatment period. Data are presented as mean $\pm$ SD. Significant improvement was seen in all clinical variables as well as the CHQQ dimensions and total score. The p values reflect the results of Wilcoxon tests

		Baseline	Post-treatment	p value
Headache characteristics	number of headache days per month	24.3 $\pm$ 5.7	13.5 $\pm$ 8.7	0.0025
	number of attacks per month	23.7 $\pm$ 5.9	12.7 $\pm$ 9.2	0.0025
	headache severity (VAS)	66.2 $\pm$ 13.5	41.2 $\pm$ 20.9	0.0025
	headache severity (IHS)	2.1 $\pm$ 0.28	1.78 $\pm$ 0.38	0.0112
	duration of attacks (hours)	9.9 $\pm$ 4.6	7.3 $\pm$ 4.4	0.0023
	analgesic dose per month	36.2 $\pm$ 32.6	12.2 $\pm$ 8.9	0.0002
Quality of life	CHQQ physical dimension	41.6 $\pm$ 8.7	63.7 $\pm$ 20.5	0.0021
	CHQQ mental dimension	39.3 $\pm$ 8.9	57.8 $\pm$ 18.6	0.0041
	CHQQ social dimension	41.5 $\pm$ 9.5	67.7 $\pm$ 18.1	0.0011
	CHQQ total score	40.6 $\pm$ 5.5	62 $\pm$ 18.2	0.0011

ences between in-, and outpatient groups as regards the improvement in QOL.

CORRELATIONS BETWEEN THE CHANGES OF CLINICAL AND QOL DATA

As the data in **Table 5** show, the significant improvement of the clinical outcome variables was paralleled by a significant improvement of headache-specific QOL. Most of the correlations between the change in clinical characteristics and that of CHQQ's dimensions and total score were mild to moderate (Spearman's r 0.2-0.4 and 0.4-0.6 respectively) (**Table 6.**). With the exception of the correlations between the improvement of headache severity (VAS) and the improvement of the total CHQQ score, the correlations were not significant.

Discussion

This pilot study was conducted to evaluate the feasibility of using the Comprehensive Headache-related QOL Questionnaire, a novel headache-specific quality of life instrument, as an outcome measure in a prophylactic treatment trial of medication overuse headache. At baseline, patients were found to have low headache-related quality of life

that was comparable to the QOL of EM patients. Acute medication withdrawal and prophylactic treatment resulted in the improvement of the headache characteristics and also the QOL of patients. The highly significant changes in QOL indicate that the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire may be useful in monitoring the QOL in MOH patients undergoing headache prophylaxis.

In this study, the baseline QOL of MOH patients was not significantly different from the QOL of a large group of patients with EM. This is in contrast with previous studies where MOH patients had lower generic QOL values than EM¹⁵. Our findings might be explained partly by the limited number of MOH patients (ie. it is not sure whether the sample was representative of Hungarian MOH patients). Another plausible explanation is that during the chronification of the headache, the severity of pain and the accompanying symptoms usually decrease; moreover patients with frequent migraines tend to use abortive treatments in the early phase of attacks when the pain and accompanying symptoms are usually mild³ and therefore their direct effect on QOL may be less robust.

We observed highly significant improvements of both the clinical data/external measures of headache and headache-specific QOL after the treatment.

This is not a common finding. A PubMed search on 30 January 2014 identified 53 papers using the keywords ‘medication overuse headache’ and ‘quality of life’. Only six of these used QOL instruments as clinical endpoints in determining the effect of withdrawal treatment; headache-specific instruments were used in just three studies. Of these three studies, one did not find any significant effect of the treatment on QOL¹⁹. So, to our knowledge this is the 3rd study where the clinical improvement was paralleled by significant improvements of headache-specific QOL. Condition-specific QOL instruments are developed to better reflect the effect of a certain condition and its treatment on QOL. The present study, showing that the CHQQ reflected the expected changes in QOL as the external measures of headache improved, is a small but important step about exploring the feasibility of using CHQQ in clinical trials.

We found mild to moderate, but nonsignificant correlations between measures of clinical improvement and QOL improvement. The chance of finding significant correlations in any given study depends heavily on the number of subjects. While significant correlations would certainly add further support to the criterion validity of the CHQQ, it was very unlikely that they would be encountered in such a small sample.

A high-quality QOL instrument is required to demonstrate content, criterion and construct validity²¹. During the validation study of the CHQQ¹⁴, its validity was formally assessed by measuring its criterion, convergent and discriminative validity. The dimensions and total score showed significant correlations with the patients’ headache characteristics (criterion validity), and were also significantly correlated with the SF-36 domains (convergent validity). The total score and dimensions were significantly lower in migraineurs than in patients with tension-type headache (discriminative validity). The present study provides further evidence for the discriminative validity of the CHQQ, as there were significant differences between the pre-, and post-treatment values (dimensions, total score and also the majority of items). As the number of patients was small, most of the correlations between the changes in CHQQ values and headache characteristics were not significant. Nevertheless, the fact that in most patients the improvement of headache-related QOL was paralleled by a similar improvement of clinical variables may provide further evidence for the criterion validity of the CHQQ.

This study has a number of limitations, such as the small sample size, the lack of psychological profile of the patients, the short data collection period

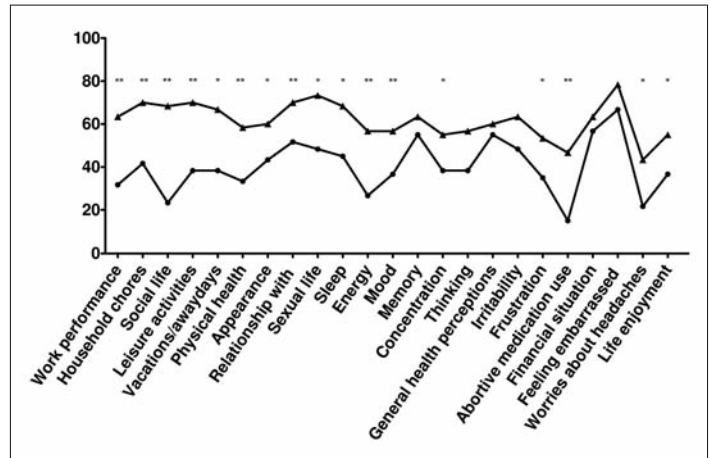


Figure 1. Baseline and post-treatment means of individual CHQQ items. The asterisks mark the items where the improvement was statistically significant

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, Wilcoxon tests

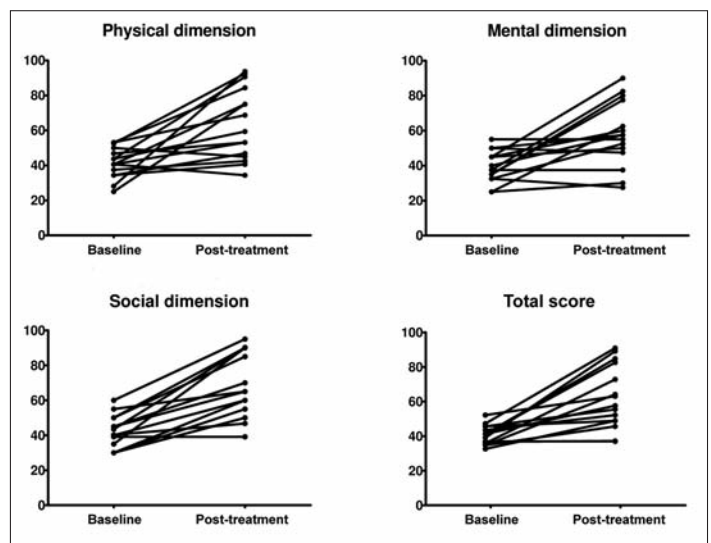


Figure 2. Individual baseline and post-treatment CHQQ results: dimensions and total score. Higher values represent better QOL

and lack of follow-up information. Because of the small number of patients the study is not able to answer whether in-, or outpatient withdrawal is more feasible, or the various prophylactic drugs we used are equally effective. Due to the lack of a longer follow-up period this study is not suited to examine whether the promising results we obtained remain stable over time. On the other hand, the present study confirmed the CHQQ’s ability to discern the improvement of MOH patients’ quality of life after successful treatment and therefore may be useful as an endpoint in headache trials. This study also cor-

Table 6. Correlation between the improvement of the patients' headache characteristics and quality of life (dimensions and total score). Most correlations were mild to moderate. Significant correlation was only found between the improvement of headache severity (VAS) and the increase in CHQQ's total score ($p=0.037$, Spearman's test)

	CHQQ			
	Physical	Mental	Social	Total
Number of headache days per month	0.176	0.108	0.075	0.152
Number of attacks per month	0.179	0.101	0.072	0.149
Duration of attacks (hours)	0.178	0.190	0.097	0.135
Headache severity (VAS)	0.307	0.459	0.217	0.541
Headache severity (IHS)	0.002	0.122	0.216	0.134
Analgesic dose per month	0.419	0.132	0.327	0.327

roborates our previous hypothesis¹⁴ that the CHQQ may be useful in measuring QOL in headaches other than migraine or episodic tension type headache. Formal validation studies in MOH and other headaches are necessary to clarify this issue.

FUNDING

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

REFERENCES

- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review. *Cephalalgia* 2013 Nov 29. [Epub ahead of print] DOI: 10.1177/0333102413512033
- Jensen R, Bendtsen L. Medication overuse headache in Scandinavia. *Cephalalgia* 2008;28:1237-39.
- Headache Classification Committee: Olesen J, Boussier M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJA, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD & Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-6.
- Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-21.
- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003.
- Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina F, Sances G, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain* 2011;12(4):427-33. doi: 10.1007/s10194-011-0339-z.
- D'Amico D, Grazzi L, Usai S, Leonardi M, Raggi A. Disability and quality of life in headache: where we are now and where we are heading. *Neurol Sci* 2013;34(Suppl 1):S1-5. doi: 10.1007/s10072-013-1378-9.
- Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. *Quality of Life Research* 2007;16:1231-7.
- Garcia-Monco JC, Foncea N, Bilbao A, Ruiz De Velasco I, Gomez-Beldarrain M. Impact of preventive therapy with nadolol and topiramate on the quality of life of migraine patients. *Cephalalgia* 2007;27(8):920-8.
- Géraud G, Valette C. Sumatriptan nasal spray 20 mg: Efficacy, tolerance and quality of life in migraine patients. *Revue Neurologique* 2000;156:646-53.
- Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware Jr JE, Garber WH, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Quality of Life Research* 2003;12:963-74.
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011;31:357-67.
- Manhalter N, Palásti Á, Bozsik G, Áfra J, Ertsey C. Examining the psychometric properties of a new quality of life questionnaire in migraineurs. *Ideggyogy Sz* 2010;63:305-13.
- Manhalter N, Bozsik Gy, Palásti Á, Csépanyi É, Ertsey C. The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia* 2012;32(9):668-2.
- Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 2011;31(7):837-50. doi: 10.1177/0333102411398400
- D'Amico D, Usai S, Grazzi L, Rigamonti A, Solari A, Leone M, Bussone G. Quality of life and disability in primary chronic daily headaches. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl 2):S97-100.
- Zebenholzer K, Thamer M, Wöber C. Quality of life, depression, and anxiety 6 months after inpatient withdrawal in patients with medication overuse headache: an observational study. *Clin J Pain* 2012;28(4):284-90. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182321d35.
- Bøe MG, Salvesen R, Mygland A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 2009;16(6):705-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02571.x.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27(7):814-23.
- Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I, et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain* 2012;13(8):677-84. doi: 10.1007/s10194-012-0490-1.
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34-42.



GYÜRE TAMÁS, CSÉPÁNY ÉVA, HAJNAL BOGLÁRKA, KELLERMANN ISTVÁN, BALOGH ESZTER,
NAGY ZSOLT, MANHALTER NÓRA, BOZSIK GYÖRGY, ERTSEY CSABA

THE COMPREHENSIVE HEADACHE-RELATED QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE SHOWS SIGNIFICANT IMPROVEMENT AFTER WITHDRAWAL TREATMENT IN MEDICATION OVERUSE HEADACHE: A PILOT STUDY

című munkájához

A szerzőktől (Ertsey Csaba és munkacsoportja) – a korábbi évekhez hasonlóan – ismét magas színvonalú klinikai munka látott napvilágot a fejfájások életminőségre gyakorolt hatásáról. A szerzők 23 kérdést tartalmazó Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőív segítségével mérték fel 15, gyógyszerátúlhatalással társuló fejfájásban szenvedő beteg kezelésének kimenetelét próbavizsgálat során. A szerzők 2012-ben publikálták a kérdőív validálását a *Cephalalgia* című folyóiratban.

A krónikus fejfájások jelentős részét az ICHD-3 (beta verzió) alapján a másodlagos (tüneti) fejfájáscsoportba sorolt gyógyszerátúlhatalással társuló fejfájások teszik ki. Ezeknek a fejfájásoknak az előfordulási gyakorisága igen nagy: az össznépeség 1-2%-át érintheti és 20–30% közöttire tehető az összes fejfájástípusra vonatkoztatva. Egy 27 vizsgálat adatait összegző közleményben felnőttek körében a prevalenciáját 0,5–7,2% közöttinek találták. A gyógyszerátúlhatalással társuló fejfájások szinte valamennyi primer fejfájáshoz (úgy mint krónikus migrén, krónikus tenziós fejfájás, krónikus trigemino-autonóm fejfájások) társulhatnak, súlyosbítva az egyébként is intenzív tartós fájdalmat. Az ICHD-3 beosztás szerint a túlalkalmazott (havonta 10-15 alkalommal használt) akut fájdalomcsillapító szerek lehetnek: minor analgetikumok (paracetamol, acetilszalicilsav, egyéb nemszteroid gyulladásgát-

lók), major analgetikumok (opioidok) vagy ezek kombinációi, valamint speciális primer fejfájásham elleni szerek (ergotamin, triptánok).

Minden, fájdalommal járó – főként krónikus – állapot jelentős negatív hatást gyakorol a fájdalommal küzdő beteg mindennapjaira, életminőségére. A kezelőorvos feladata, hogy a minél hamarabbi korrekt diagnózis felállítását követően haladéktalanul elkezdje az adekvát hatékony terápiát a fájdalom csökkentése, illetve megszüntetése céljából. Amennyiben a diagnózis krónikus fejfájás gyógyszerátúlhatalással kombinálva, ilyen esetekben a kezelés nem könnyű, a beteg és kezelőorvosa közti szoros együttműködést igényel.

Tekintettel arra, hogy a fájdalom szubjektív panasz, így mérése nehézkes. Fájdalomértékelő, -becslő skálák segíthetnek a szubjektív érzet objektivizálásában. Különösen fontos lehet ez az alkalmazott kezelés hatékonyságának megítélésében.

A szerzők által validált, fejfájásra specifikus életminőség-kérdőív alkalmas eszköznek bizonyult a gyakori krónikus, gyógyszerátúlhatalással társuló fejfájások kezelés előtti és utáni jellemzőinek felmérésére, és ezáltal hasznos visszajelzés lehet a terápiás kimenetelt illetően.

Dr. Szok Délia

Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Neurológiai Klinika, Szeged

IRODALOM

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:628-808.
2. Manhalter N, Bozsik G, Palasti A, Csepány E, Ertsey C. The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia* 2012;32:668-82.
3. Ertsey C, Manhalter N, Bozsik G, Afra J, Jelencsik I. Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2004;24:188-96.
4. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review. *Cephalalgia* 2013 Nov 29. [Epub ahead of print]

TEMPERATURE SENSITIVITY OF SOME NERVE CONDUCTION PARAMETERS IN DIABETIC POLYNEUROPATHY

Eszter HIDASI¹, Péter DIÓSZEGHY², Miklós KÁPLÁR³, Ferenc MECHLER¹, Dániel BEREZCKI⁴

¹University of Debrecen, Health Science and Medical Center, Department of Neurology, Debrecen

²Jósa András County Hospital, Department of Neurology, Nyíregyháza

³University of Debrecen, Health Science and Medical Center, 1st Department of Internal Medicine, Debrecen

⁴Semmelweis University, Department of Neurology, Budapest



Background – We tested whether in diabetic polyneuropathy the temperature dependence of the median nerve conduction parameters reflects the severity of neuropathy.

Methods – We validated an electrophysiological score against clinical signs of polyneuropathy. Electroneurography was performed at temperatures from 20–40 °C in diabetic patients with mild, moderate and severe neuropathy and controls.

Results – The electrophysiological score reflected the clinical severity of polyneuropathy. At room temperature there were significant differences among groups in almost all parameters. In thermal sensitivity studies were significant differences in distal and proximal motor and sensory areas and in sensory conduction velocities. These four parameters normalized to 1 °C change in temperature also significantly differed among the four groups and were largest in controls and smallest in severe polyneuropathy.

Conclusions – The use of an integral parameter – areas are essentially amplitudes integrated over time – increases the probability of detecting decreased thermal sensitivity of peripheral nerves in diabetes.

Keywords: diabetes, neuropathy, scoring, electroneurography, temperature

EGYES IDEGVEZETÉSI PARAMÉTEREK HŐMÉRSÉKLET-FÜGGÉSE DIABETES POLYNEUROPATHIÁBAN

Hidasi E, MD; Diószeghy P, MD, PhD; Káplár M, MD, PhD;

Mechler F, MD, DSc; Berezcki D, MD, PhD, DSc, FESO

Ideggyógy Sz 2014;67(5–6):178–186.

Célkitűzés – Arra kerestük a választ, hogy diabeteses polyneuropathiában a nervus medianus vezetési paramétereinek hőmérsékletfüggése tükrözi-e az idegi károsodás mértékét.

Módszerek – Elektroneurográfias pontozóskálát validáltunk, mely során azt vizsgáltuk, hogy az elért pontszám tükrözi-e a neuropathia klinikai vizsgálattal meghatározott súlyosságát. Az elektroneurográfia 20–40 °C közötti hőmérsékleti tartományban enyhe, közepes, illetve súlyos diabeteses betegek és kontrollszemélyek esetében végeztük el.

Eredmények – Az elektrofiziológiai skála tükrözte a polyneuropathia klinikai súlyosságát. Szobahőmérsékleten a csoportok között szinte minden paraméterben szignifikáns volt a különbség. A hőmérséklet-érzékenységi vizsgálatok során a distalis és proximális motoros és szenzoros potenciálok területeiben, valamint a szenzoros vezetési sebességekben találtunk szignifikáns különbségeket. Ezen négy idegvezetési paraméter egységnyi hőmérséklet-változásra normalizált változásai szintén szignifikánsan különböztek a négy vizsgált csoportban. A legnagyobb különbséget a kontrollok esetében, a legkisebbet a súlyos polyneuropathiás csoportban találtuk.

Következtetések – A potenciálok területe integrált érték, két paramétertől függ: egyrészt a potenciál amplitúdójától, másrészt a tartamától. Így ez a paraméter sokkal stabilabb, pontosabban tükrözheti diabetesben a perifériás idegek csökkent hőmérséklet-érzékenységét.

Kulcsszavak: diabetes, neuropathia, pontozóskála, elektroneurografia, hőmérséklet

Correspondent: Eszter HIDASI MD, University of Debrecen, Health Science and Medical Center, Department of Neurology; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. Phone: (36-52) 415-176, fax: (36-52) 453-590. E-mail: hidasi@med.unideb.hu

Érkezett: 2013. február 27. Elfogadva: 2013. április 15.

www.elitmed.hu

Diabetes affects 1-4% of the world population, and according to the statistics of the WHO the prevalence of the disease doubled from 1995 to 2010. In accordance with the prognosis there will be approximately 366 million diabetic patients in the world in 2030¹. The most common complications of the disease are retinopathy, nephropathy and polyneuropathy. The prevalence of polyneuropathy is approximately 50% in diabetic patients.

The relationship of polyneuropathy to the type of diabetes is controversial. Polyneuropathy was reported to be more frequent in the insulin dependent (type I)², as well as in non insulin dependent (type II) diabetic patients³ and no statistically significant difference between the two groups was also found⁴. It is generally agreed that the severity of the peripheral nerve damage is first of all under the influence of the duration of diabetes, and the poorly controlled blood glucose level^{5,6}.

It is well known that the nerve conduction parameters alter with changing of temperature. The latency, amplitude, duration and area of the motor and sensory potentials increase, whereas the motor and sensory conduction velocity decreases with lower temperature⁷⁻⁹. This is not surprising, because many structures of the neuromuscular system, such as voltage-gated ion channels, or the acetylcholinesterase enzyme activity have temperature sensitivity. Each component shows a unique temperature profile, that's why the effects of cooling and heating can be complex⁸.

Recently it was reported that the electrodiagnostic studies are an objective outcome when evaluating neuropathy and the diagnostic accuracy is higher when individual findings are combined into a composite examination score¹⁰. Therefore we categorized our patients into groups of mild, moderate and severe neuropathy by the result of a complex electrodiagnostic score. We checked whether this electrophysiological score reflects the clinical severity of diabetic neuropathy. As recommended by England et al¹⁰ a simple clinical scoring was used to validate the electrophysiological score. Then, we performed a case-control study to test if thermal sensitivity of nerve conduction parameters change with the severity of neuropathy.

Patients and methods

STUDY SUBJECTS

Type I and II diabetic patients of the Diabetes Outpatient Service of the 1st Department of Internal Medicine, University of Debrecen, and diabetic

patients treated at the Department of Neurology, University of Debrecen were enrolled in the study. After explaining the study procedures all of them agreed to participate. Those who had any other diseases known to be associated with peripheral neuropathy were excluded from the study. During the study period 77 diabetic patients had an electrodiagnostic study. By the electrophysiological score the severity of polyneuropathy was categorized to mild, moderate and severe. Into the thermal sensitivity study the inclusion of the diabetic patients was consecutive. When we reached 10 patients in each group we stopped the inclusion to that group. Therefore in the thermal sensitivity study 10 patients had mild, 10 had moderate and another 10 had severe polyneuropathy. Healthy employees of the Department of Neurology of the University of Debrecen and their healthy relatives were analyzed as controls. The participants signed a consent form and the study was approved by the Ethics Committee of the University of Debrecen.

MOTOR AND SENSORY NERVE CONDUCTION STUDIES

Motor and sensory nerve conduction parameters were evaluated using a Dantec Keypoint (serial number: 431) EMG equipment.

Electroneurographic examinations and scoring the severity of polyneuropathy

Surface electrodes were applied to stimulate the nerves and to record the potentials. The motor and the sensory parameters of the median and ulnar nerves were recorded on one side, and those of the peroneal and sural nerves on both sides. Because we measured the electrophysiological parameters in two segments of the motor fibers of the ulnar and peroneal nerves and in one segment of the motor fibers of the median nerve and of the sensory fibers of the median, ulnar and sural nerves, we had 11 nerve segments altogether. We measured the conduction velocities and the amplitudes of the motor and the sensory potentials and the distal latency of the peroneal nerves (**Figure 1.**). The findings were compared with generally accepted normal values¹¹. To quantitate the severity of the electrophysiological abnormalities we used a score (**Table 1.**) applied in previous studies¹²⁻¹⁴ by evaluating the functional characteristics of the above mentioned 11 motor and sensory nerve segments. The severity of diabetic polyneuropathy was scored by a numerical value ranging from 0 to 79, which was calculated by summing the motor and sensory dysfunction indicator points of the items. If the conduction velocities,

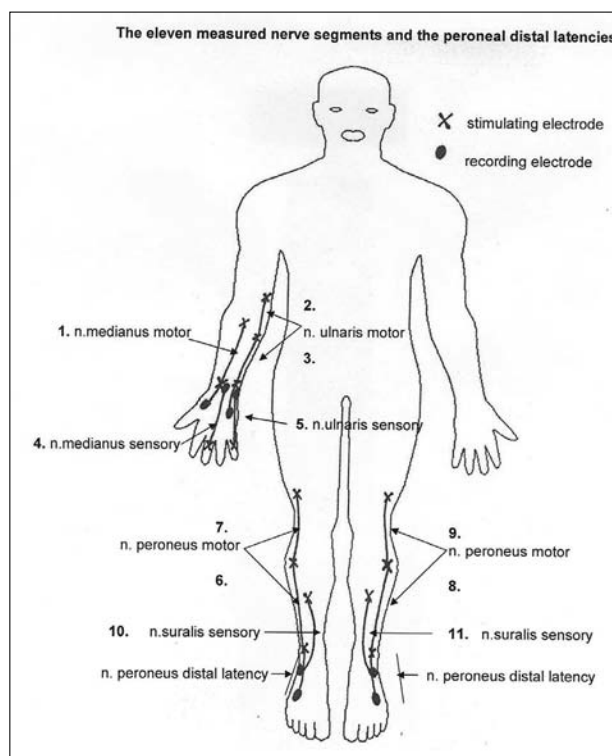


Figure 1. Sites of measurement to construct the neurophysiological score

amplitudes, distal latencies were normal on all nerves, then the score was 0, if there wasn't any motor and sensory answer on any of the nerves, then the maximal amount of points (79 points) were given. On the basis of the score we divided the electroneurographic grade of polyneuropathies into three groups: between 1 and 26 points the polyneuropathy is mild, between 27 and 52 points moderate and between 53 and 79 severe.

The clinical severity of neuropathy was assessed by the presence or absence of sensory signs, reflex alterations, and paresis/atrophy. Depending on the clinical findings, a score of either 0 or 1 was given for each of the three items, therefore a total clinical

score was 0 if neither sensory disturbance, nor hyporeflexia or paresis/atrophy was observed, and a clinical score of three meant that the patient had sensory disturbance as well as hypo-/areflexia and paresis/atrophy. The clinical and electroneurographic scorings were done by two independent observers. To confirm the validity of scoring, we compared the electrophysiological scores in five groups based on clinical signs of neuropathy: healthy controls, diabetics with no signs of polyneuropathy, diabetics with mild, moderate and severe clinical signs. We also used the Spearman rank order test to correlate the clinical score to the electrophysiological score.

Motor nerve studies of thermal sensitivity

The right median nerve was stimulated with a bipolar surface electrode using square wave pulses of 0.1 msec duration. The stimulus was delivered at the wrist (with a constant distance of 8 cm proximal to the recording electrode) and at the elbow. A surface recording disc electrode was attached over the endplate region of the abductor pollicis brevis muscle. The reference electrode was placed on the distal interphalangeal joint of the thumb.

The following motor nerve parameters were measured at all temperatures: distal latency (DL) from the stimulus artifact to the first deflection from the baseline after the stimulation of the median nerve in the region of the wrist; proximal latency (PL) from the stimulus artifact to the first deflection from the baseline after the stimulation in the region of the elbow; motor conduction velocity (MCV) was calculated for the nerve segment between elbow and wrist; amplitude of the negative component of the compound motor action potential (CMAP); duration of CMAP from the initial deflection from baseline to the first baseline crossing; area of the CMAP calculated as the integrated area between the negative peak and the baseline. The latency, amplitude, duration and area could be dis-

Table 1. The score for the evaluation of the degree of polyneuropathy based on the electroneurography

Conduction velocity	Point	Amplitude	Point	Distal latency	Point
normal value or above the normal limit	0	normal value or above the normal limit	0	normal range	0
75-99% of the normal value	1	50-99% of the normal value	1	increased latency or no answer	1
50-74% of the normal value	2	less then 50 % of the normal value	2		
less then 50 % of the normal value	3	no answer	3		
no answer	4				

tal and proximal depending on whether the stimulation site is at the wrist, or at the elbow.

Sensory nerve studies of thermal sensitivity

The right median nerve was stimulated orthodromically with a bipolar surface electrode using square wave pulses of 0.1 msec duration on the radial side of the third digit. The sensory potentials were recorded with bipolar surface felt pad electrodes at the same points as used for motor nerve stimulation at the wrist approximately 14-15 cm from the stimulation point.

The following sensory nerve parameters were measured at all temperatures: latency to the first positive peak, or if absent, to onset of the negative peak; amplitude is measured as a distance between the negative peak and the point of intersection of a vertical line through this peak and the line connecting the first and second positive peaks; duration between positive peaks; area is the integrated area between the negative peak and the the line connecting the first and second positive peaks; sensory conduction velocity (SCV) was calculated for the nerve segment between the third digit and the wrist.

The method of measurements at different temperatures

After obtaining the first motor and sensory records at room temperature the forearm including the elbow was cooled in a thermostated water bath at 20°C for 10 minutes. The upper extremity was then lifted from the bath and dried, the electrodes were reapplied over the marked points and the recording was performed again. Then the arm was immersed in the water again and the warming started. The water temperature was changed stepwise to 25, 30, 35 and 40 °C. At each temperature the arm was in the water bath for 10 minutes before the nerve conduction examinations.

MEASUREMENT OF SKIN TEMPERATURE

Because the temperature of the upper extremity after cooling and heating is changing outside the bath, measurements were completed within two minutes after the limb was removed from the thermostated water bath. In a separate measurement of five subjects we found that during 2 minutes after removing the limb from the bath the mean temperature change is less than 2 °C (1.6 ± 0.8 °C) (**Figure 2.**). The skin temperature was measured in all study subjects just before the stimulation at the site of the recording and stimulating electrodes at the wrist

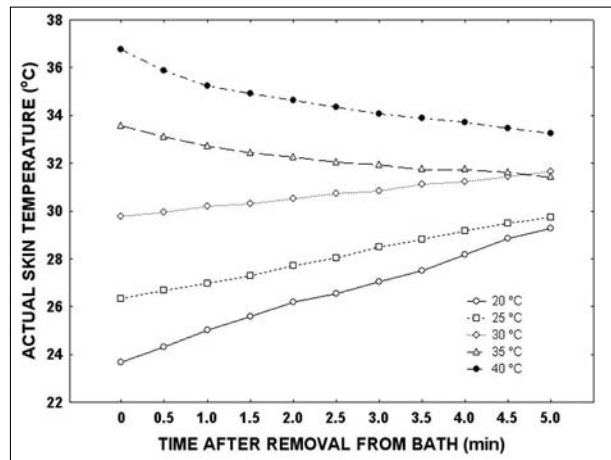


Figure 2. Change in skin temperature after removing from the thermostated bath at different temperatures. Each point is the mean of values from five healthy subjects

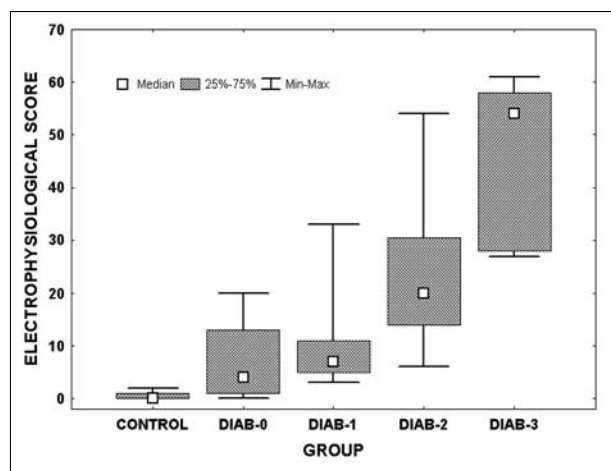


Figure 3. The distribution of the electrophysiological score by clinical signs in healthy subjects ($n=11$) and 77 diabetic patients. DIAB-0: diabetic patients with no clinical signs of neuropathy ($n=7$), DIAB-1: diabetic patients with one sign (sensory or reflex or motor) of neuropathy ($n=27$), DIAB-2: diabetic patients with two of the three signs of neuropathy ($n=32$), DIAB-3: diabetic patients with three signs of neuropathy ($n=11$). There are significant differences among groups (Kruskal-Wallis ANOVA $p<0.001$)

with a digital infrared thermometer (TFI 497 IR thermometer, Ebro Electronic, Ingolstadt). The thermometer had an accuracy of 0.5 °C. Its response delay was ≤ 1 sec.

STATISTICAL ANALYSIS

Normality of the continuous variables was checked by the Shapiro-Wilk test. Due to the normal distri-

Table 2. *Characteristics of the study groups*

Feature	Controls	Diabetic patients		
		mild [⊖]	moderate [⊖]	severe [⊖]
Number	13	10	10	10
Age (years, mean±SD, min.-max.)	47.46±12.75 22-75	43.9±10.8 22-59	52.4±7.36 39-66	58.8±6.92 50-75
Male: female	6:7	4:6	6:4	5:5
Disease duration (years, mean±SD)	N/A	6.3±4.2	10.1±4.0	15.2±3.8
Diabetes type (type 1:type 2)	N/A	5:5	3:7	4:6
Polyneuropathy score (mean±SD)	N/A	7.3±4.0	28.6±3.0	54.5±3.3
Clinical score (mean±SD)	N/A	1.3±0.67	2.3±0.48	2.7±0.48

N/A: not applicable.

⊖ The severity of the polyneuropathy

bution of almost all measured parameters we used ANOVA to compare baseline values and we present mean and standard deviation of these values.

Repeated measure ANOVA was used to compare the three groups of diabetic patients (based on the electroneurographic score) and controls to test if the changes in nerve conduction parameters run parallel while heating the arm from 20 to 40 °C in patients and controls. For this analysis the temperature of the water bath was considered as points of measurement (i.e. 20-25-30-35-40 °C). In the final analysis we calculated the change in nerve conduction parameter per unit change in skin temperature in each subject between 20-40 °C, and these values were compared by the appropriate unpaired or paired t-test (i.e. between groups and within groups) and in case of non-normal distribution, with the Mann-Whitney or with the Wilcoxon matched pairs test. Statistical significance was assumed if $p<0.05$. Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, Tulsa, USA) was used for data analysis.

Results

VALIDATION OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL SCORING SYSTEM

To validate the electrophysiological score, first we tested whether the score differs in subjects with various clinical severity of diabetic neuropathy. **Figure 3.** shows that the electrophysiological score is higher in patients with more severe signs of neuropathy ($p<0.001$, Kruskal-Wallis ANOVA). The Spearman correlation also reflects that more severe clinical neuropathy is associated with higher electrophysiological score (Spearman $R=0.82$, $p<0.001$).

CHARACTERISTICS OF THE STUDY SUBJECTS

In the case-control part of our study we examined 30 diabetic patients (15 male, 15 female, mean age: 51.7 years, min.: 22, max: 75 years, 12 type I and 18 type II diabetic patients) and 13 control subjects (six male, seven female, mean age: 47.4 years, min.: 29, max: 75 years). Characteristics of the study groups are given in **Table 2**.

BASIC ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE MEDIAN NERVE AT ROOM TEMPERATURE

First we performed between-group comparison of the electrodiagnostic tests performed on the median nerve at room temperature. We studied if there were any statistical significant differences among the control and the three diabetic groups. The conduction parameters of the median nerve at room temperature are presented in **Table 3**. There were statistically significant differences in practically all the measured parameters. The CMAP distal ($p=0.063$) and proximal ($p=0.059$) durations and the proximal areas ($p=0.082$) were on the margin of statistical significance.

The distal and proximal motor latencies, the sensory latencies and the duration of the sensory potentials were longer in diabetic patients compared to the controls, and the increases in these values were more prominent in patients with more severe polyneuropathy. The distal and proximal amplitude, duration, and area of the compound motor action potentials, the motor conduction velocities and the amplitude and area of the sensory potentials and the sensory conduction velocities were smaller in diabetic patients compared to the controls, and the decrease in these values were more prominent with more severe neuropathy.

Table 3. Conduction parameters of the right median nerve at room temperature

Feature	Controls	Diabetic patients			p among groups
		mild Θ	moderate Θ	severe Θ	
Motor latency distal (msec)	3.45 $\pm$ 0.37	4.04 $\pm$ 0.54	4.29 $\pm$ 0.76	5.68 $\pm$ 0.81	p<0.001*
CMAP amplitude distal (mV)	8.87 $\pm$ 2.74	7.8 $\pm$ 2.94	6.48 $\pm$ 2.83	3.38 $\pm$ 1.15	p<0.001*
CMAP duration distal (msec)	6.25 $\pm$ 0.72	5.86 $\pm$ 0.94	5.2 $\pm$ 0.26	4.95 $\pm$ 0.57	0.063
CMAP area distal (mVmsec)	30.26 $\pm$ 11.37	23.91 $\pm$ 9.36	19.9 $\pm$ 8.94	18.26 $\pm$ 5.32	0.015*
Motor latency proximal (msec)	7.2 $\pm$ 0.54	7.73 $\pm$ 1.01	8.62 $\pm$ 0.88	10.49 $\pm$ 1.87	p<0.001*
CMAP amplitude proximal (mV)	8.49 $\pm$ 2.96	7.62 $\pm$ 2.85	5.84 $\pm$ 2.59	3.24 $\pm$ 1.2	p<0.001*
CMAP duration proximal (msec)	6.21 $\pm$ 0.83	5.9 $\pm$ 1.16	5.46 $\pm$ 1.29	4.98 $\pm$ 0.79	0.059
CMAP area proximal (mVmsec)	27.63 $\pm$ 13.18	24.49 $\pm$ 9.12	19.72 $\pm$ 7.74	18.03 $\pm$ 4.48	0.082
Motor conduction velocity (m/sec)	55.02 $\pm$ 3.17	51.44 $\pm$ 3.2	47.62 $\pm$ 3.65	33.35 $\pm$ 8.46	p<0.001*
Sensory latency (msec)	3.42 $\pm$ 0.43	3.94 $\pm$ 0.45	4.19 $\pm$ 0.4	7.61 $\pm$ 1.73	p<0.001*
Sensory amplitude (μ V)	13.24 $\pm$ 5.36	6.22 $\pm$ 3.09	3.04 $\pm$ 1.21	1.12 $\pm$ 0.4	p<0.001*
Sensory duration (msec)	1.33 $\pm$ 0.24	1.51 $\pm$ 0.29	1.67 $\pm$ 0.18	2.17 $\pm$ 0.3	p<0.001*
Sensory area (μ Vmsec)	7.25 $\pm$ 2.29	4.11 $\pm$ 1.58	2.6 $\pm$ 0.68	2.37 $\pm$ 0.24	p<0.001*
Sensory conduction velocity (m/sec)	58.4 $\pm$ 4.59	48.44 $\pm$ 4.38	45.65 $\pm$ 5.39	22.64 $\pm$ 4.55	p<0.001*

Values are mean $\pm$ SD.

CMAP: compound motor action potential.

*: Statistically significant difference (p<0.05) among groups.

Θ The severity of the polyneuropathy

CHANGES IN MEDIAN NERVE CONDUCTION PARAMETERS RELATED TO CHANGES IN TEMPERATURE

Nerve conduction parameters were measured on the right median nerve at 5 °C increments, between 20–40 °C. The distal and proximal motor and sensory latencies, the amplitude, duration, and area of the motor and sensory potentials increased, the motor and sensory conduction velocities decreased with lower temperature levels both in the control and diabetic groups (nerve conduction parameters at the individual temperatures are not shown). Repeated measure analysis of variance was used to compare the reaction of various electrophysiological parameters during the course of temperature change in the three diabetic groups and in controls. Here the temperature of the thermostated water bath was used as a measure of environmental temperature. In this analysis the main effect of the group, the main effect of the environmental temperature, and their interaction were considered. If there is a significant group main effect, it means that after pooling the measurements at different temperatures the three diabetic groups and the controls differ from each other. If there is a significant temperature main effect, this means that after pooling patients and controls, the parameter differs among the various temperature points. If there is a significant group-temperature interaction, that means that the course of the given electrophysiological parameter does not run in parallel in controls and patients as

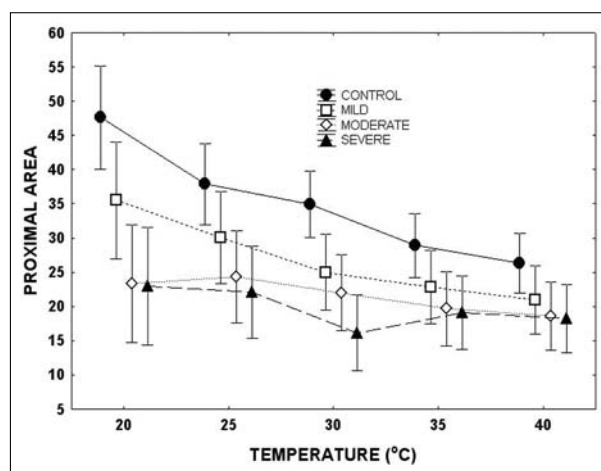


Figure 4. Changes in proximal motor area with changing temperature in controls and patients with mild, moderate and severe electrophysiological signs of neuropathy. Repeated measure ANOVA: group and temperature main effects: p<0.001, interaction: p<0.001

the temperature changes. There is a graphical example, for one parameter in **Figure 4**. The p values of the group main effect, the temperature main effect and the group-temperature interactions are presented in **Table 4**. We found significant group main effect and temperature main effect in all the measured parameters. There was significant group-temperature interaction in the distal and proximal motor areas (p<0.001 for both), in the sensory areas

Table 4. Group mean effect, temperature mean effect and the group-temperature interaction (*p* values)

Electrophysiological parameters	Group mean effect	Temperature mean effect	Group-temperature interaction
Motor latency distal (msec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.838
CMAP amplitude distal (mV)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.127
CMAP duration distal (msec)	0.016*	$p < 0.001^*$	0.977
CMAP area distal (mVmsec)	0.002*	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$
Motor latency proximal (msec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.153
CMAP amplitude proximal (mV)	0.005*	$p < 0.001^*$	0.060
CMAP duration proximal (msec)	0.006*	$p < 0.001^*$	0.813
CMAP area proximal (mVmsec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$
Motor conduction velocity (m/sec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.060
Sensory latency (msec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.096
Sensory amplitude (μ V)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.368
Sensory duration (msec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	0.070
Sensory area (μ Vmsec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$
Sensory conduction velocity (m/sec)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$

CMAP: compound motor action potential.

*: Statistically significant group and temperature mean effects and group-temperature interactions.

($p < 0.001$) and in the sensory conduction velocities ($p < 0.001$).

TEMPERATURE-NORMALIZED CHANGES IN MEDIAN NERVE CONDUCTION PARAMETERS

When analyzing changes in nerve conduction parameters normalized to 1 °C change in skin temperature in the 40-20 °C range, we performed between-group comparisons. We found statistical significant differences among groups in the same parameters as above in the group-temperature interactions analysis: in the distal and proximal motor areas ($p < 0.001$ for both), in the sensory areas ($p = 0.002$) and in the sensory conduction velocities ($p < 0.001$). The temperature-normalized nerve conduction parameters are presented in **Table 5**. There is a graphical example, for one parameter in **Figure 5**.

Conclusions

Polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes. In a case-control design we compared temperature sensitivity of conduction features of the right median nerve in 30 diabetic patients and 13 controls. We divided our patients into three groups depending on the grade of the nerve damage evaluated by a validated electroneurographic score.

At room temperature we found the most promi-

nent differences in the distal and proximal motor amplitudes, in the sensory amplitudes, and the motor and sensory conduction velocities of the median nerve. These values reflected most sensitively the severity of the diabetic polyneuropathy. In diabetic polyneuropathy the latency and the duration of the potentials increase, the amplitude, the area of the motor and sensory potentials, and the conduction velocity decrease compared with the healthy peripheral nerve functions. The increase in latency and the slowing in conduction velocity are due to the degeneration of the myelin sheath. The amplitude and the area of the potentials depend on the number of the functional axons. The decrement of the amplitude and the area are on the basis of the axonal injury and the temporal dispersion. The expansion in the duration of the potentials is attributed to the temporal dispersion, when the conduction velocities of the nerve fibers scatter in a pathological wide range¹⁵. The more severe is the nerve damage, the more prominent are the changes. At room temperature we found the same changes in the measured median nerve parameters.

We studied the changes in median nerve conduction parameters related to changes in temperature. We have found the same tendency in alteration of the nerve conduction parameters with the changing of environmental temperature, as it was published by others⁷⁻⁹. Cooling caused slowing of conduction velocity, prolongation of latency and increase in amplitude, duration and area of the recorded motor

Table 5. Temperature-normalized nerve conduction parameters (temperature change from 20 to 40 °C)

Normalized parameter	Controls	Diabetic patients			p among groups
		mildΘ	moderateΘ	severeΘ	
Motor latency distal (msec/°C)	-0.13±0.04	-0.13±0.03	-0.17±0.06	-0.14±0.05	0.267
CMAP amplitude distal (mV/°C)	-0.10±0.11	-0.07±0.14	0.04±0.12	-0.10±0.05	0.067
CMAP duration distal (msec/°C)	-0.15±0.21	-0.18±0.14	-0.18±0.13	-0.17±0.07	0.960
CMAP area distal (mVmsec/°C)	-1.67±0.81	-1.13±0.86	-0.53±0.61	-0.39±0.29	p<0.001*
Motor latency proximal (msec/°C)	-0.17±0.07	-0.21±0.13	-0.15±0.08	-0.16±0.06	0.454
CMAP amplitude proximal (mV/°C)	-0.13±0.10	-0.14±0.14	0.04±0.19	-0.10±0.06	0.083
CMAP duration proximal (msec/°C)	-0.23±0.10	-0.25±0.13	-0.24±0.15	-0.23±0.12	0.976
CMAP area proximal (mVmsec/°C)	-1.72±0.79	-1.37±0.97	-0.42±0.74	-0.42±0.32	p<0.001*
Motor conduction velocity (m/sec/°C)	0.52±0.40	0.76±0.34	0.44±0.40	0.59±0.19	0.208
Sensory latency (msec/°C)	-0.12±0.05	-0.10±0.02	-0.13±0.11	-0.12±0.15	0.139
Sensory amplitude (μV/°C)	0.02±0.33	-0.24±0.22	-0.06±0.15	-0.03±0.10	0.073
Sensory duration (msec/°C)	-0.05±0.05	-0.02±0.03	-0.06±0.03	-0.07±0.05	0.084
Sensory area (μVmsec/°C)	-0.42±0.26	-0.30±0.29	-0.14±0.16	-0.08±0.05	0.002*
Sensory conduction velocity (m/sec/°C)	1.76±0.69	1.27±0.59	1.40±0.54	0.68±0.28	p<0.001*

Values are mean±SD. Abbreviations: CMAP: compound motor action potential.

*: Statistically significant difference (p<0.05) among groups.

Θ The severity of the polyneuropathy

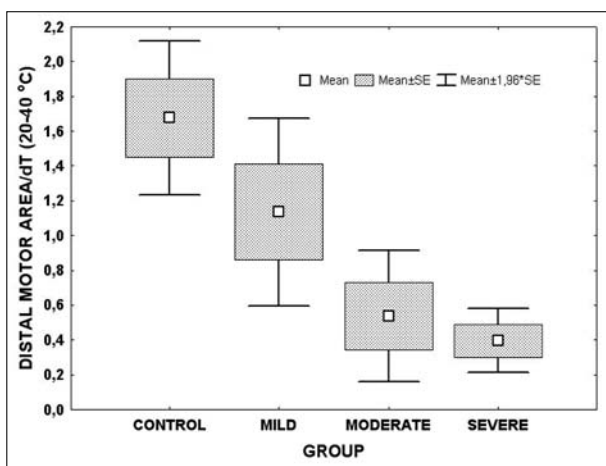


Figure 5. Changes in distal motor area normalized to unit change in temperature. The change in distal motor area per 1 °C change in temperature is smaller with increasing severity of neuropathy. There is significant difference among groups (ANOVA p<0.001)

and sensory potentials both in diabetic patients and controls.

The change in temperature primarily affects the kinetics of sodium channels. At lower temperature their opening time is longer, it takes longer for the outward current at the next nodal region to depolarize the nodal membrane to threshold. After cooling the sodium channels inactivation becomes slower, which will result in longer open-time of the channel. Consequently additional Na ions move into the cells, a larger depolarization occurs resulting in an

increase of amplitude, duration, area and rise time of the action potential^{7, 8}.

In the thermal sensitivity studies we compared the reaction of various electrophysiological parameters of the median nerve during the course of temperature change in the three diabetic groups and in controls. Then we analyzed changes in nerve conduction parameters normalized to 1 °C change of skin temperature in the 40-20 °C range with between-group comparisons. There were significant differences in the same electrophysiological parameters in group-temperature interactions and in the temperature-normalized values: in the distal and proximal motor areas, in the sensory areas and in the sensory conduction velocities.

The differences per unit change in skin temperature in the distal and proximal motor areas, in the sensory areas, and in the sensory conduction velocities were the largest in healthy controls and the smallest in the severe polyneuropathic group. According to some studies the variation per unit change in skin temperature in the conduction velocity ($\delta v/\delta T$) is smaller when the conduction velocity at room temperature is decreased because of nerve damage¹⁶. In our study we examined not only the median nerve conduction velocities, but also the distal and proximal latency, amplitude, duration, area of the motor action potentials and the latency, amplitude, duration, area of the sensory potentials.

The smaller differences of the electrophysiological parameters per unit change in skin temperature are not due to the lower basic values. In our hypothesis this reflects that the temperature sensitivity of

some nerve conduction parameters decreases with the severity of diabetic polyneuropathy. It is well known, that in diabetes the peripheral nerves have increased resistance to ischaemia because of a reduced energy requirement and an increased efficiency of anaerobic glycolysis¹⁷⁻¹⁹. In more severe diabetic polyneuropathy the ischaemic resistance is more prominent. This alteration could be parallel with the more prominent temperature resistance.

We found that the proximal and distal motor areas and the sensory areas show this temperature resistance most sensitively. As we mentioned above, the amplitude and the area of the potentials depend on the number of functional axons. In more severe polyneuropathy the number of functional axons is less. The amplitude of the motor and sen-

sory potentials is very variable. The area depends on two parameters: on the amplitude and on the duration of the potentials. So this parameter is much more stable and could reflect the axonal loss and the severity of the polyneuropathy more precisely. In addition, the areas could be seen as integral functions, as they are the integral of amplitude over time. Therefore, such simultaneous consideration of these two parameters might reflect the changes more sensitively.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was partially supported by grants DOTE MEC 15/99 and ETT 178/2006, TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR and the Öveges program of the NKTH No. OMFB-01458/2006.

REFERENCES

1. World Health Organization: Diabetes Programme. URL: www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html. Accessed 14/08/2006.
2. Sima AA. Pathological mechanisms involved in diabetic neuropathy: can we slow the process? *Cur Opin Invest Drugs* 2006;7:324-37.
3. Kästenbauer T, Irsigler P, Sauseng S, Grimm A, Prager R. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2004;18:27-31.
4. Vinik AI. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med* 1999;15:293-320.
5. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997;20:1162-7.
6. Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology* 2005;10:5-24.
7. Diószeghy P, Stalberg E. Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal and diseased nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:229-35.
8. Rutkove SB. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle Nerve* 2001;24:867-82.
9. Nelson R, Agro J, Lugo J, Gasiewska E, Kaur H, Muniz E, et al. The relationship between temperature and neuronal characteristics. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:209-16.
10. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: A definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199-207.
11. Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve conduction studies*. Baltimore: University Park Press; 1984. p. 93-112.
12. Hidasi E, Diószeghy P, Fülesdi B, Mechler F. Electro-neurographic examinations in insulin- and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:303.
13. Hidasi E, Káplár M, Diószeghy P, Bereczki D, Csiba L, Limburg M, et al. No correlation between impairment of cerebrovascular reserve capacity and electrophysiologically assessed severity of neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2002;16:228-34.
14. Hidasi E, Molnár M, Diószeghy P, Mechler F. Electroneurographic and electromyographic alterations in mitochondrial disorders. *Ideggyogy Sz* 2001;54:165-71.
15. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. *Peripheral neuropathy*. Vol I-II. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
16. Franssen H, Notermans NC, Wieneke GH. The influence of temperature on nerve conduction in patients with chronic axonal polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:933-40.
17. Kuriya N, Mori M, Miyake S, Takamori M, Nagataki S. Effect of ischaemia on peripheral nerve function in diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1986;2:277-82.
18. Masson EA, Church SE, Woodcock AA, Hanley SP, Boulton AJ. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988;31:762-5.
19. Hampton KK, Alani SM, Wilson JI, Price DE. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1303-5.

A NEMZETI NEUROFIBROMATÓZIS REGISZTER LÉTREHOZÁSA ÉS FELHASZNÁLÁSI TERÜLETEI

HORVÁTH András¹, FARKAS Viktor^{1, 2}, LANGMÁR Zoltán³, BACH Rezső¹, Nagy Zsolt B³

¹NF Magyarország, Budapest

²Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest

³Genetikával Az Egészségért Egyesület, Budapest

ORGANIZATION OF NATIONAL NEUROFIBROMATOSIS REGISTER AND FIELDS OF ITS APPLICATION

Horváth A; Farkas V, PhD; Langmár Z, PhD; Bach R; Nagy Zsolt B, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(5-6):187-192.



Háttér és cél – A neurofibromatózis ritka, veleszületett genetikai betegség, amely fokozott tumornövekedés mellett változatos szindrómák képében manifesztálódhat. A Nemzeti NF Regiszter a neurofibromatózis magyarországi szakértőinek felvetésére 2011-ben jött létre az NF Magyarország szervezésében.

Módszerek – A regiszter tartalmazza a beteg ellátóorvosának adatait, az ellátóhelyének adatait, továbbá a beteg törzsadatait, betegségére vonatkozó szakorvosi adatait. Ezeket az adatokat időben követve összegzi a regiszter (retrospektív adatfelvétel, prospektív követés), így megkönnyítve a progresszió követését. A regiszterben továbbá szerepelnek életmódi adatok (validált táplálkozás-, fizikai aktivitási és pszichológiai kérdőívadatok), amelyek lehetőséget adnak a klinikai adatokkal történő összehasonlító értékelésre.

Eredmények – Az NF Magyarország rendszerében jelenleg nyilvántartott 225 főből 37 személy tartozik az NF Nemzeti Regiszterbe is, mely létszám folyamatosan emelkedik az adatok bevitelével. A 37 fő nemi eloszlása: 22 nő (60%), 15 férfi (40%); 18 felnőtt (48%; 12 nő és hat férfi) és 19 kiskorú (52%; 10 lány és kilenc fiú) személy.

Összegzés, felhasználás – Az NF Regiszter alkalmas – a kutatási felhasználáson kívül – a neurofibromatózisos betegpopuláción belüli általános és specifikus következtetések levonására. Külön hangsúlyt fektet a morbiditási jellemzők (mikor manifesztálódik, betegségprogresszió, prognosztikai faktorok kutatása, prognózis felmérése) felderítésére, ezáltal elősegítheti a jövőbeni jobb betegtájékoztatót, a kooperáción alapuló orvoslás fejlődését. A regiszter a betegek felé is nyitott, ezáltal a betegek számára tájékoztatót tud adni a neurofibromatózis-kutatás jelenlegi állásáról, az új lehetséges gyógyító eljárásokról, a jelenleg elérhető életminőségjavító gyógyszeres kezelésekről.

Background and purpose – The neurofibromatosis is a rare genetic disease with increased tumor growing ability and different special symptoms (Riccardi-criteria). The National NF Register has been organized by NF Hungary in 2011. The idea was initiated by Hungarian neurofibromatosis experts.

Methods – The register contains data about the therapists, the hospitals and the patients. The data are recorded by retrospective method and followed in time, so the register can track progress. Furthermore the register has valid nutrition, physical activity and psychological data, so the users are able to make comparisons with the clinical information.

Results – 225 persons are registered in the system on NF Hungary and 37 patients belong to the NF National Register. The number of the patients, who are member of the register, is always increasing. From the 37 persons 22 are females (60%) and 15 males (40%), 18 adults (48%) and 19 underaged (52%).

Conclusion – NF Register is a very useful system to do research and to draw public health and population conclusions. The register enhances the morbidity details (time of manifestation, progression, prognostical factors, prognosis), thereby could improve the cooperation and the coverage of the patients. The system is open for the patients as well, so it can give information to the patients about new scientific results, new medical methods and current available medications.

Kulcsszavak: neurofibromatózis, Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter, NF Magyarország

Keywords: neurofibromatosis, National NF Register, NF Magyarország

Levelező szerző (correspondent): HORVÁTH András, Semmelweis Egyetem, ÁOK/NF Magyarország; 1095 Budapest, Páva u. 17., II/3. Telefon: (06-30) 542-1019, e-mail cím: andras.horvath.semmelweis@gmail.com

Érkezett: 2013. június 14. Elfogadva: 2013. július 31.

www.elitimed.hu

Az információs technika és a világháló fejlődésével párhuzamosan tendenciaszerűen emelkedik az orvosi regiszterek száma. A regiszter elnevezése a latin *registrum* (katalógus) szóból származtatható. Tulajdonképpen orvosi regiszter alatt olyan szisztematikus gyűjteményt érthetünk, amely adott betegcsoport egészségügyi adatait előre meghatározott céllal tárolja. A jó regiszter alkalmas epidemiológiai adatok (incidencia, prevalencia, morbiditás, mortalitás, demográfia, családi anamnézis), szimptomák bevétele mellett a diagnózis körülményeinek, a kezelések adatainak rögzítésére is¹. Ennek nagy előnye, hogy az adatbázis populációs szinten értelmezhető, így amennyiben helyesen járunk el az adatrögzítés során, alkalmassá válik bizonyítékok, következtetések levonására. Természetesen egy regiszternek állandóan frissülnie kell, hiszen bizonyos adatok elemzésére csak így nyílhat lehetőség (mortalitás, remisszió, prognózisértékelés, terápiás módok összehasonlítása). A regiszter létrehozásának alapvető céljait korán le kell fektetni, ezáltal kiválaszthatjuk, hogy kapott adataink milyen kritériumoknak kell, hogy eleget tegyenek. Használatuk akkor lehet igazán eredményes, ha az jogilag kötelező, centralizált, az adathozzáférés több szinten szabályozott és megfelelő minőség-ellenőrzés párosul ehhez²⁻⁴.

Látható az a tendencia, miszerint a nagy egészségügyi rendszerek fokozott figyelmet fordítanak jól működő betegregiszterek létrehozására. 2010-ben Obama elnök kezdeményezésére megalkották az Amerikai Egyesült Államokban a Health Care and Education Affordability Reconciliation Act nevű törvényt, amely kiemelt támogatást biztosít az orvosi regiszterek működtetésére⁵. Hazánkban elsőként a nagy népegészségügyi jelentőségű regiszterek jöttek létre (például Nemzeti Rákregiszter), amelyet jelentős számú egyéb regiszter is követett. Előtérbe kerültek a civil szervezetek által kezdeményezett, kisebb, de jelentős számú betegpopulációk-

RÖVIDÍTÉSEK

NF: neurofibromatózis

NNFR: Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter

ra irányuló kezdeményezések is (például Országos Marfan Regiszter)⁶.

A neurofibromatózisban szenvedők szintén jelentős szeletét adják a társadalomnak, annak ellenére, hogy ez a betegség a ritka betegségek közé sorolandó. A neurofibromatózis az egyik leggyakoribb genetikai eredetű betegség, amely kilenc különféle szindróma képében manifesztálódhat. Ezek előfordulása a populációban eltérő. Az NF-1 jelenléte 1:3000, az NF-2-é 1:30 000, a swannomatosisé 1:40 000 a népességben. A szindrómák részeként változatos tünetek jelenhetnek meg (Riccardi-kritériumok)⁷. Ezeket a tüneteket az **1. táblázatban** összegezzük. Jelenleg a neurofibromatózis betegcsoportba kilenc szindróma tartozik, gyakoriságuk folytán az NF-1-re és az NF-2-re térünk ki.

Az ilyen kórképekre irányuló regiszterek létrehozása segíthet feloldani azt a paradoxont, hogy bár a ritka betegségekkel az orvos külön-külön kevésbé gyakran találkozhat, ezáltal gyakran ellátási nehézséget is jelent, összességében mégis jelentős népegészségügyi tényezőként vannak jelen a hazai gyógyászatban is, hiszen együttes előfordulásuk 6-8%-ra tehető^{8, 9}. Ennek alátámasztója, hogy az Amerikai Egyesült Államokban az elmúlt években a betegség kutatására jelentős számú regiszter született (Neurofibromatosis Type 1 Registry, Washington)¹⁰.

Regiszterünk létrehozása során ezeket az alapvető elveket tartottuk szem előtt. A munkafolyamat során a hazai nagy, már funkcionáló regiszterek és

1. táblázat. Az 1-es típusú neurofibromatózis jellemzői, formái. A dőlten szedett rész egyúttal a Riccardi-kritériumoknak felel meg, amelyek közül kettő jelenléte szükséges a diagnózishoz. NF-2 esetén ezen tünetek megjelenése mellett általában bilaterális akusztikus neurinoma és fokozott intracranialis tumornövekedés egészíti ki a klinikai képet

1-es típusú neurofibromatózis Tünetcsoport	Megjelenési forma
Bőrtünetek	<i>Legalább hat café au lait folt; legalább két neurofibroma; szeplők jelenléte hónaljban, illetve lágyékhajlatban</i>
Idegrendszeri megjelenés	<i>Opticus glioma</i>
Szemészeti elváltozások	<i>Íriszcsoomó; legalább két íriszhamartoma (Lisch-féle csomó)</i>
Csontelváltozások	például scoliosis, corticalis dysplasia, csontcysták
Genetika	NF-1-jelenlét elsőfokú rokonnál

a nemzetközi rendszerek elemzésére is hangsúlyt fektettünk.

Anyag és módszer

BETEGEK

Az NF Magyarország rendszerében jelenleg 225 fő szerepel a nyilvántartásban. A 225 főből 37 fő tartozik az NF Nemzeti Regiszterbe, mely létszám a jövőben folyamatosan emelkedik az adatok bevitelével. A 37 fő nemi eloszlása: 22 nő (60%), 15 férfi (40%); 18 felnőtt (48%; 12 nő és hat férfi) és 19 kiskorú (52%; 10 lány és kilenc fiú) személy.

A REGISZTERBEN SZEREPLŐ SZAKORVOSI ADATOK

- általános adatok (életkor, testmagasság, testsúly, az nf formája);
- a klinikai diagnózis formája (komplett, inkomplett, forme fruste);
- szimptómák (bőrtünetek, mozgásszervi, szemészeti, cardiovascularis, hormonrendszert érintő, immunológiai, központi idegrendszeri manifesztációk);
- mentális állapot, pszichomotoros fejlődés gyermekek esetén;
- tumormanifesztációk (hisztológia, TNM, grade státusz);
- laboratóriumi adatok, genetikai vizsgálatok eredményei;
- radiológiai leletek (időben követve);
- invazív beavatkozások (időben követve).

A REGISZTERBEN SZEREPLŐ ÉLETMÓDI ADATOK

Fizikai aktivitás mérése (kérdőíves rendszerrel), amely a betegek átlagos fizikai aktivitását, valamint az életük során folytatott sporttevékenységét méri fel. A kérdőívvel a sportra, rendszeres fizikai aktivitásra irányuló motivációs tényezők megismerésére is lehetőség nyílik. A kérdőív tartalmaz a sportolás, fizikai aktivitás során esetlegesen fellépő kockázati tényezők kiszűrésére irányuló kérdéseket. A fizikai aktivitásra és sportra vonatkozó kérdőív a következő, nemzetközileg validált kérdőívek magyar nyelvű adaptációjára épül: International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)^{11, 12}, Exercise Motivations Inventory (EMI)^{13–15}, valamint a Lifetime Physical Activity Questionnaire¹⁶. A felsorolt kérdőívek, valamint az azokkal kapcsolatos validálási tanulmányok a Physical Activity Questionnaire Database-ben (PAQD) érhetők el¹⁷.

Táplálkozási felmérés és a tápláltsági állapot

szűrése: A betegek tápláltsági állapotát validált vizsgálati eszközzel (Mini Nutritional Assessment, MNA) mérjük fel¹⁸. A teljes MNA-kérdőív négy – az antropometriai, az általános, a táplálkozási és a szubjektív megítélésre vonatkozó – részből áll. Az általános kérdések a mozgási képesség, a betegségek, a neuropszichiátriai problémák, az önálló életvitel, a gyógyszeresedés vonatkozásában nyújtanak információt. A többi, tápláltsági állapotot meghatározó módszerrel ellentétben a táplálkozási szokások felvétele részletgazdag: így az étkezések száma és módja, valamint a folyadékfogyasztás, fehérje- és rostbevitel is szerepel a kérdések között. A szubjektív megítélés kérdéskörét az eszköz a tápláltsági és az egészségi állapot önértékelésével számszerűsíti.

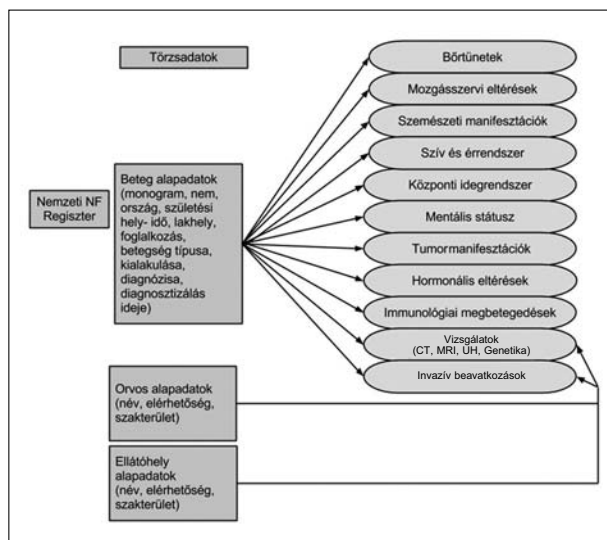
A személyiség működésével kapcsolatos felmérés: A személyiséget, illetve a mentális állapotot többféle teszt felvételével mérjük fel. Ennek megfelelően, egyrészt a Beck-depresszióskála magyar nyelvű, rövidített változata, másrészt a szorongás-szintet a *Spielberger* által kifejlesztett STAI kérdőív méri, amelynek magyar standardját *Sipos* és munkatársai készítették el^{19, 20}. A módszer kétféle szorongásformát különít el, a tudatos ingerfeldolgozásban szerepet játszó aktuális állapotsszorongást (state), és a szorongás iránti hajlam által meghatározott vonásszorongást (trait). Végezetül, az élettel való elégedettséget a Diener-féle, élettel való elégedettség kérdőívvel, valamint a Berni szubjektív jólét kérdőív segítségével mérjük fel^{21, 22}. A betegek hosszú távú céljai az Aspirációs kérdőív alapján vizsgálható, amelyet *Komlósi* és munkatársai validáltak magyar nyelvre^{23, 24}. A mérőeszköz az egyén külső és a belső céljait képes feltérképezni és csoportosítani.

Eredmények

A NEMZETI NF REGISZTER LÉTREHOZÁSA

A Nemzeti NF Regiszter (NNFR) a neurofibromatózis magyarországi szakértőinek felvetésére 2011-ben jött létre az NF Magyarország szervezésében. A program a betegek finanszírozásával valósult meg, ami hat hónap előkészítő és programozói munkát igényelt.

A szervezési munkákat, illetve a regiszter anyagi hátterének jelentős részét *Bach Rezső* és *Szalontai Erzsébet*, az NF Magyarország alapítói vállalták magukra. Az NNFR létrehozásának a célja 1. az országos, egységes, magas színvonalú NF-es ellátás megteremtésének elősegítése; 2. a szakemberek és kutatók segítése az adatok gyűjtésével, valamint rendszerezésével, illetve 3. statisztikák



1. ábra. A Nemzeti NF Regiszter felépítésének sematikus ábrája

készítése adatfeldolgozást biztosító internetalapú rendszerrel.

Az adatgyűjtés a kezelőorvosok által kitöltött adatbekérő íveken, illetve a betegek által beküldött leletek alapján történik, melyet a betegek írásbeli beleegyező nyilatkozatukkal láttak el. 2012-ben a tesztelési tapasztalatok alapján fejlesztették az NNFR-t, ennek anyagi háttérét pályázat és adományok biztosították. Az adatbázis kialakításánál a fő irányvonalakat az NNFR orvosszakmai vezetője határozta meg. Az adatbázis rugalmasan alakítható, az NF tekintetében jelenleg a világon a legteljesebb a kórkép felvitelére alkalmas regiszter.

A NEMZETI NF REGISZTER FELÉPÍTÉSE

A regiszter tartalmazza a beteg ellátóorvosának adatait, aki az adatok papíralapú rögzítését is elvégezheti, ellátóhelyének adatait, továbbá a beteg törzsadatát, betegségére vonatkozó szakorvosi adatait. Ezek az adatok időben követve összegződnek (retrospektív adatfelvétel, prospektív követés), így követve a progressziót. A regiszterben továbbá szerepelnek életmódi adatok (lásd előbb), amely lehetőséget ad a klinikai adatokkal történő összehasonlító értékelésre (**1. ábra**).

Megbeszélés

NEM KUTATÁSI CÉLÚ FELHASZNÁLÁS

Regiszterünk alkalmas lehet a neurofibromatózisos betegpopuláción belüli általános és specifikus

következtetések levonására. Külön hangsúlyt kívánunk fektetni a morbiditási jellemzők (mikor manifesztálódik, betegségprogresszió, prognosztikai faktorok kutatása, prognózis felmérése) felderítésére, ezáltal elősegítve a jövőbeni jobb betegtájékoztatást, a kooperáción alapuló orvoslás fejlődését⁶.

Regiszterünk a betegek felé is nyitott, ezáltal betegeink számára tájékoztatást kínálunk az NF-kutatás jelenlegi állásáról, az új lehetséges gyógyító eljárásokról, a jelenleg elérhető életminőségjavító gyógyszeres kezelésekről. A regiszter adatait felhasználva tanulmányozhatóak a hazai, NF-ben szenvedő betegcsoport ellátási körülményei, és az adatok ismeretében segíthető a gyógyító személyzet a kórkép mélyebb megismerésében, a betegutak jobb kiválasztásában, a diagnózis felgyorsításában és a multidiszciplináris ellátás javításában. Sarkalatosnak érezzük az adatokból nyert következtetéseink gyors és precíz eljuttatását betegeinkhez, az orvosokhoz és medikusokhoz egyaránt. A tényeken alapuló ellátási rendszer segítséget nyújt az orvosnak a diagnózis felállításától a beteg életútjának követésében, a betegségre jellemző tünetek gyógyszeres kezelésének hatékonyabb finanszírozási rendszerének kidolgozásában, a gyógyászati segéd-eszközök megválasztásában, a genetikai tanácsadás kérdéskörében. A NNFR külön hangsúlyt helyez a gyógytárgyak, rehabilitációs szakemberek bevonására, hiszen az idegrendszert is érintő kórképekben szenvedő gyermekek gyakran fejlődési nehézségekkel néznek szembe, aminek hatékony kezeléséhez elengedhetetlen a szakszemélyzet precíz ismerete a szindróma jelenségeiről.

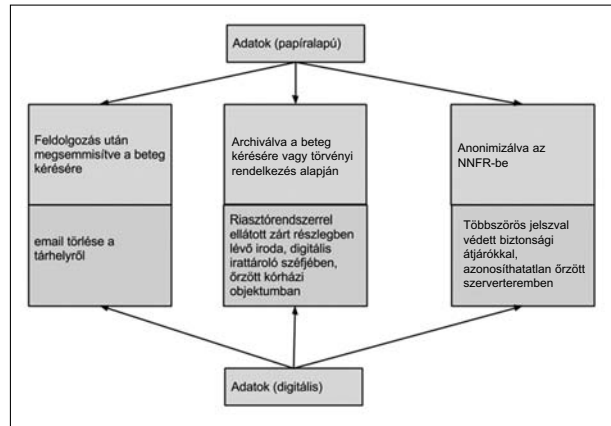
KUTATÁSI CÉLÚ REGISZTERFELHASZNÁLÁS

Az NNFR rendszer teljes epidemiológiai térképet képes létrehozni a magyar betegcsoportról, amely tartalmazza a mortalitási, morbiditási adatokat, a földrajzi különbségeket, családi halmozódást, ezáltal realisabb képet lehet kapni a hazai helyzetről. Az NNFR rendszer külön figyelmet szentel a betegek szemszögére, hogyan látják ők ellátási körülményeiket és milyen fejlesztéseket tartanak fontosnak. Az NNFR rendszerrel az NF-kutatók felgyorsíthatóak, az ismeretek szélesíthetők a kórkép etiológiai tényezőiről, hangsúlyt fektetve az esetleges újabb genetikai okok felderítésére, gyógyszer-támadáspontok és lehetséges biológiai terápiás módok feltérképezésére. A regiszterre épülő kutatásokkal alaposabban megismerhető a tünetek manifesztációjának gyakorisága, lehetséges ritka variánsok azonosíthatók, ezáltal segíthető a diagnosztika- ilag legkedvezőbb módszerek gold standardjának beállítása.

A populációs szintű adatok elemzésével a betegség progressziója alaposabban kutatható, valamint tervezhető, hogy a lehetséges beavatkozásra és diagnosztikus eljárásokra milyen időközönként és milyen betegségstádiumban kerüljön sor. Az adatbank lehetőséget kínálhat egyéb társbetegségek populációs szintű kutatására is (például társuló epilepsziászindrómák, tumornövekedés és -regresszió etiológiája).

ADATVÉDELEM ÉS ADATKEZELÉSI SZABÁLYOZÁS

Az adatokat a neurofibromatózisban szenvedő betegekről az orvosok gyűjtik, veszik fel, vagy a beteg kérésére, engedélye alapján a szervezet a leletei alapján rögzíti. Az érintettek önkéntesen szolgáltatnak adatot, betegtájékoztató-nyilatkozattal a betegek hozzájárulnak adataik kezeléséhez, feldolgozásához. Az orvosok, adatlap segítségével a regiszterbe küldik feldolgozásra az adatokat, ahol az NF Magyarországgal önkéntes szerződéses jogviszonyban álló személy dolgozza fel az adatkezelő utasítása alapján azokat. Minden szerződés mellékletét képezi a titoktartási nyilatkozat. A papíralapú anyagok (betegtájékoztató-nyilatkozat, leletek) őrzése kórházi objektumban valósul meg. Az objektum 24 órás őrzés alatt áll, az adatkezelési, -őrzési szint zárt, a kórház többi részétől elektronikus ajtó választja el. Az adatkezelési, -őrzési iroda az őrseget riasztó rendszerrel van ellátva, a helyiségben rögzített, elektronikus kódrendszerű, irattároló széf van elhelyezve. A papíralapú betegadatok



2. ábra. A Nemzeti NF Regiszter adatfelvételi és adatarchiválási rendszerének sematikus bemutatása

archiválása az irányadó rendelkezéseknek megfelelően történik. A NNFR az adatvédelem, adatkezelési, adattárolási elvárásoknak, szabályoknak maximálisan megfelel (**2. ábra**).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Nemzeti NF Regiszter létrehozását az Emberi Erőforrások Minisztérium Emberi Erőforrás Támogatáskezelő NEA-TF-12-M-0022 számú pályázata, FŐTÁV Zrt., valamint a Samsung, MOL Zrt., Raiffeisen Bank Zrt. támogatta. Külön köszönet Szalontai Erzsébetnek és a támogató NF-es sors társaknak a regiszter megszületéséhez nyújtott anyagi támogatásért.

IRODALOM

1. Arts DGT, de Keizer NF, Scheffer GJ. Defining and improving data quality in medical registries: A literature review, case study, and generic framework. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9:600-11.
2. Pronovost P, Angus DC. Using large-scale databases to measure outcomes in critical care. *Crit Care Clin* 1999; 15:615-31.
3. Rubenfeld GD, Angus DC, Pinsky MR, et al. Outcomes research in critical care: Results of the American Thoracic Society Critical Care Assembly Workshop on Outcomes Research. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:358-67.
4. Harlan LC, Hankey BF. The Surveillance, Epidemiology, and End-Results program database as a resource for conducting descriptive epidemiologic and clinical studies. *J Clin Oncol* 2003;21:2232-3.
5. Butler J, Kalogeropoulos A. Registries and health care quality improvement. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1290-2.
6. Horváth L. Present and future of the patient registers. *Betegregiszterek jelene és jövője. IME* 2012;11:1:40-7. [Hungarian]
7. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop* 2006;26:413-23.
8. State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force. Centres of Reference for rare diseases in Europe. 2006.
9. http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
10. Kimberly J, Johnson IH, Williams K, Santens R, Mueller NL, Gutmann DH. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 Patient registry. *Contemporary Clinical Trials* 2013;34-2:305-11.
11. Craig C, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
12. Hagstromer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006;9:755-62.
13. Ingledew DKI, Markland, D, Medley A. Exercise motives and stages of change. *J Health Psychol* 1998;3:477-89.

14. *Markland D, Hardy L.* The exercise motivations inventory: Preliminary development and validity of a measure of individuals' reasons for participation in regular physical exercise. *Personality & Individual Differences* 1993;15:289-96.
15. *Markland D, Ingledew DK.* The measurement of exercise motives: Factorial validity and invariance across gender of a revised exercise motivations inventory. *Br J Health Psychol* 1997;2:361-76.
16. *Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE.* The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:266-74.
17. Physical Activity Questionnaire Database.-<http://appliedresearch.cancer.gov/tools/paq/search.html>
18. *Lelovics Zs, Bozóné Kegyes R, Figler M.* Determining the nutritional status of elderly people in the medical praxis. Az idősek tápláltsági állapotának meghatározása a családorvosi praxisban. *Magyar Családorvosok Lapja* 2008;10: 35-8. [Hungarian]
19. *Kasser T, Ryan RM.* A dark side of the American dream: correlates of financial success as a central life aspiration. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:410-22.
20. *Kopp M, Skrabski Á, Czákó L.* Recommended methodology for comparing mental hygiene. Összehasonlító mentálhigiénés vizsgálatokhoz ajánlott módszertan. *Végeken* 1990;1:4-24. [Hungarian]
21. *Martos T, Szabó G, Rózsa S.* Psychometric characteristics of the Shortened Aspiration Index in Hungarian sample. Az Aspirációs Index rövidített változatának pszichometria jellemzői hazai mintán. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006;7:171-91. [Hungarian]
22. *Sallay H.* Entering the job market: belief in a just world, fairness and well-being of graduation students. In: *Dalbert C, Sallay H* (eds.). *The justice motive in adolescence and young adulthood: origins and consequences.* London: Routledge; 2004. p. 215-31.
23. *Sipos K, Sipos M, Spielberger CD.* The Hungarian version of State-Trait Anxiety Inventory (STAI). A State-Trait Anxiety Inventory (STAI) magyar változata. In: *Mérei F, Szakács F* (szerk.). *Pszichodiagnosztikai Vademecum. Explorációs és biográfiai módszerek, tünetbecslő skálák, kérdőívek. I/2. rész.* Budapest: Tankönyvkiadó; 1998. p. 123-35. [Hungarian]
24. *Komlósi A, Rózsa S, Bérdi M, et al.* Experiences of the application of the Aspiration Index on a Hungarian sample. Az Aspirációs Index hazai alkalmazásával szerzett tapasztalatok. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2006;61:237-50. [Hungarian]

A SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁSBAN SZÉDÜLÉssel JELENTKEZŐ BETEGEK ADATAINAK ELEMZÉSE

VARGA Csaba¹, NAGY Ferenc¹, DRUBITS Katalin¹, LELOVICS Zsuzsanna¹, VARGA GYÓRFI Krisztina², OLÁH Tibor¹

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár

²Gyalán Egészségügyi Szolgáltató Kft., Kaposvár

ANALYSIS OF PATIENTS APPLYING FOR EMERGENCY TREATMENT WITH VERTIGO RELATED SYMPTOMS

Varga Cs, MD; Nagy F, MD; Drubits K, MD; Lelovics Zs, MD; Varga Gyórfi K, MD; Oláh T, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(5-6):193-200.



Célkitűzés – A sürgősségi betegellátásban szédüléssel mint főpanasszal egy év alatt megjelenő betegek vizsgálati adatainak elemzése a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában.

Módszer – Retrospektív vizsgálatban azon betegek adatainak feldolgozása, akik a vizsgálatok elvégzése után a BNO-rendszer szerint szédüléssel kapcsolatos diagnózist kaptak.

Eredmény – A 2010. évben sürgősségi ambulancián közel 18 000 beteg jelentkezett, ebből 471 érkezett szédülés miatt, ami az összes eset közel 3%-a. A szédülés miatt érkezettek 46%-át mentő hozta. A betegek között kétszer több volt a nő, mint a férfi (71% vs. 29%). A szédüléssel panasszal érkező betegek 19%-a osztályos felvételre került, míg 81%-a az ellátás után 24 órán belül távozott a sürgősségi ambulanciáról. A szédülést a betegek kikérdezése alapján négy típusba soroltuk. A felosztás szerint a szédülés 37%-ban vertigo („forgó jellegű szédülés”), 33%-ban „diziness”, 12%-ban ájulásszerű elesésérzés (praesyncope), 9%-ban szédülékenység (általános gyengeségérzés, más betegség okozta szédülés, light headedness) fordult elő, 9%-ot pedig nem tudtuk besorolni. Koponya-CT-vizsgálat 207 esetben (44%) készült, ebből azonban csak két esetben adott magyarázatot a szédülés okára.

Következtetés – A szédülés gyakori panasz a sürgősségi osztályon, ugyanakkor ritkán jelez súlyos betegséget. A szédülések hátterében álló súlyos betegségek felismerésében az anamnézis alapján történő típus szerinti beosztás és a koponya-CT diagnosztikus értéke megkérdőjelezhető. Tapasztalatunk szerint a sürgős ellátást igénylő esetek felismerésében a betegágy melletti neurológiai vizsgálat és a szédülés, rosszulleté körülményeinek pontos tisztázása adhat segítséget.

Kulcsszavak: szédülés, sürgősségi betegellátás, vertigo, diziness, epidemiológia

Objective – Analyzing the medical record data of patients with the main symptom of vertigo in “Kaposi Mór” Hospital’s Emergency Department.

Method – Retrospective evaluation of patients’s medical history with vertigo related diagnoses according to BNO classification.

Results – In the year of 2010, 18 000 patients were presented to ED. In 471 cases the symptoms were vertigo related which makes up 3% of the total. Almost half, 46% of these patients were brought in by ambulance medical car. The ratio of women was twice as high as of the men. One fifth, 19% of patients with vertigo gained admission to the ward and 81% of them were discharged in 24 hours. According to the interviews, 4 types of vertigo have been identified: “whirling style” vertigo in 37% of the cases, diziness in 33% of the cases, presyncope in 12% and „light headedness” in 9%. The remaining 9% couldn’t be classified.

Conclusion – Vertigo is common presenting symptom in emergency department, however it rarely indicates severe condition. The diagnostic value of vertigo classification based on history and brain CT result in identifying the severity of the background condition is questionable. We found that in recognizing the cases which need prompt intervention, thorough neurological examination and the clarification of the vertigo’s circumstances proved to be helpful.

Keywords: vertigo, emergency treatment, diziness, epidemiology

Levelező szerző (correspondent): Dr. VARGA Csaba, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház; 7400 Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–32. Telefon: (06-82) 501-300, e-mail: varga.csaba@kmmk.hu

Érkezett: 2013. március 13. Elfogadva: 2013. augusztus 26.

www.elitimed.hu

Hazánkban nem áll rendelkezésre pontos, hivatkozható epidemiológiai adat a szédülésre vonatkozóan, mindazonáltal a szédülés a klinikai orvoslásban az egyik leggyakrabban elhangzó tünet és panasz¹. A szédülékenységgel népegészségügyi jelentőségét az adja, hogy a szédüléssel orvoshoz forduló betegek száma nagy², a vertigo egyéves prevalenciája 48,3%, az egyensúlyzavaré 39,1% és a dizziessé 35,6%³. Ezen panaszok megjelenésének valószínűsége 40 éves életkor felett az életkorral exponenciálisan nő⁴, 75 év felett pedig az egyik leggyakoribb ok. Szakirodalmi adatok szerint járóbeteg-rendeléseket a betegek 3–8%-a^{5–7}, a sürgősségi osztályokat pedig a felnőttkorú betegek 4%-a keresi fel szédülés miatt². A szédülékenységgel háttérének gyors tisztázása és adekvát ellátása a sürgősségi feladatokat ellátó osztályok számára problémákat vethet fel, miután az akut ellátás során az észlelő orvos általában nem specialista (például neurológus vagy fül-orr-gégész szakorvos)². A sürgősségi ellátás során a vizsgáló elsődleges feladata az, hogy a szédülés háttérében kiszűrje azokat az okokat, melyek esetén az osztályos felvétel vagy az akut beavatkozás elmaradása fatális következményekkel járna (például neurológiai tüneteket nem okozó térfoglaló cerebellaris infarktus). Erre vonatkozóan számos törekvés van szerte a világban, mint például az egyik amerikai munkacsoport által alkalmazott pontrendszer vagy a szakirodalomból ismert, a Semmelweis Egyetem egyik klinikáján bevezetett kérdőív^{8,9}.

Célkitűzés

Vizsgálatunkban a következő kérdésekre kerestük a választ. Mely vizsgáló eljárásokat alkalmazzák sürgősségi osztályon szédülés esetén? Milyen értéke van az elvégzett vizsgálatoknak a súlyos esetek kiszűrésében? Milyen megoszlást mutatnak a szédülő betegek a triage (sürgősségi betegosztályozási rendszer) szerint? Kiszűrhetők-e a súlyos, életveszélyes szédüléssel járó kórképek a sürgősségi osztályon, és ha igen, hogyan? Melyik vizsgálóeljárásnak vagy mely tünetnek van prediktív értéke a szédülés háttérében álló súlyos betegségre?

Felmérésünk eredménye alapján célunk támpontot adni arra vonatkozóan, hogy szédülés esetén mely képalkotó vizsgálatok szükségesek feltétlenül, mely által a nagy sugárterheléssel járó vizsgálatok száma és költsége is redukálható. Eredményeinket az orvos-beteg találkozáskor egyik leggyakrabban elhangzó panasz vizsgálatával tervezzük hasznosítani úgy, hogy a diagnózis felállításának hatásfokát

és biztonságát a vizsgálatokra fordított idő és anyagi teher növekedése nélkül javítsuk.

A vizsgálat alanyai és módszer

Retrospektív, keresztmetszeti, kvantitatív kutatásunk a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sürgősségi Betegellátó Centrumában készült 2010. január 1. és december 31. között, a BNO-rendszerben meghatározott szédüléssel kapcsolatos diagnózisokkal (*Menière-betegség; Benignus paroxysmalis pozicionális vertigo; Vestibularis neuronitis; Egyéb, perifériás eredetű szédülés; Központi eredetű szédülés; Egyensúlyzavarok, k. m. n.; Szédüléssel szindrómák máshová osztályozott betegségeiben; Szédülékenységgel*) vizsgált és kezelt betegek körében. A vizsgálatban azon betegek dokumentumait dolgoztuk fel, akik a megadott időszakban a szédüléssel mint „főpanasszal” jelentkeztek, vagy a panaszok kikérdezésekor a szédülést a beteg rákérdezés nélkül, spontán felsorolta. Nem vontuk be azokat a betegeket, akiknek érkezésekor a szédülés nem volt a főpanasza, továbbá azokat sem, akik a szédülést említették ugyan a többi panasz között, de a diagnózisban ez nem került feltüntetésre. Kizárási kritériumként határoztuk meg a betegek azon csoportját, akik súlyos értelmi és érzékszervi károsodásban, illetve az anamnéziszfelvételkor súlyos eszmélet- és tudatzavarban szenvedtek. Vizsgálatunk során 471 beteg dokumentációját (29% férfi és 71% nő) tanulmányoztuk át.

A szédüléssel járó panaszok részletesebb vizsgálatát a Drachman¹⁰ által leírt csoportosítást használtuk, ami a betegek beszámolója alapján a szédülést négy típusba sorolja. A csoportosítás bizonytalanságának csökkentése érdekében többször módosították, hatékonyságát megvizsgálva egyes tanulmányokban pontos besorolásra nem találták megbízhatónak¹⁰. A besorolás egyszerűsége és praktikusága miatt mindezek ellenére elterjedten alkalmazzák. Magyar nyelvű közleményekben a beosztás nem tűnik fel gyakran, a betegek elkülönítésére mi mégis ezt a csoportosítást használtuk¹¹.

1. A vertigót, mely forgó jellegű mozgás illúzióját jelenti, fiziológiásan is átélhetjük például gyors forgás után hirtelen megállva vagy körhintáról leszállva¹². A szédülő beteg álló helyzetben a környezet vagy saját maga illuzórikus forgását érzi. Irodalmi adatok alapján vestibularis zavarokra jellemző panasz.

2. A praesyncope ájulásszerű érzést jelez, mely hirtelen felálláskor, tartós hajolás után néha egészségeseknél is érezhető. Gyengeségérzésnek vagy

„elsötétedik a világ”-nak is mondják a betegek. Cardialis eredetű agyi perfúziócsökkenés vagy vegetatív zavar következtében fellépő vérnyomás-szabályozási zavar okozta agyi perfúziócsökkenés állhat a háttérben.

3. Az egyensúlyzavarral járó diziness a harmadik szédüléstípus, leginkább forgás nélküli szédülésnek fordítható. Ebbe a szédüléstípusba tartozik a dysequilibrium, a posturalis imbalansz és az unsteadiness. A betegek az érzés szubjektív leírásakor az egyensúly megtartásának bizonytalanságáról számolnak be. Ez a panasz kelti leginkább a neurológiai eredetű szédülés gyanúját.

4. A negyedik szédüléstípus a „bizonytalanság-érzés” light headedness, mely leginkább a pszichogén és a más (például anyagcsere-) betegség okozta szédülések okozta komplex élmény leírására használatos. A betegek gyakran élnek olyan hasonlatokkal, mint: „mintha könnyebb lenne a fejem”, „bizonytalan vagyok”, „mintha húzna valami”, „mintha szivacson járnék”, „mintha berúgtam volna”.

A betegek sürgősségi osztályozása (triage) az ötfokozatú CTAS (Canadian Triage and Acuity Scale) szerint történt, mely panaszok, tünetek, vitális paraméterek, korábbi és ismert betegségek szerint határozza meg a betegellátás megkezdésének időbeli sürgősségét. Az 1. kategóriába sorolt beteg azonnali („resuscitative”) ellátást igényel; a 2. kategóriába sorolt kritikus („emergent”) esetben 15 percen belül szükséges a betegellátás megkezdése. A 3. kategóriába a sürgős ellátást igénylő („urgent”, 30 percen belül); a 4. kategóriába a kevésbé sürgős („less urgent”, 60 percen belül), míg az 5. kategóriába tartozik a beteg, ha ellátásának megkezdése halasztható („non-urgent”, 120 percen belül)¹³.

Valamennyi szédülés miatt jelentkező beteget a sürgősségi ellátásban általánosan használt ABCDE-metodika alapján vizsgáltuk¹⁴. A vitális paraméterek mellett (légzés, keringés, RR, SpO₂, hőmérséklet) részletesen rögzítettük a tudatállapotukat (Glasgow-kóma-skála, GCS) és neurológiai státusukat. A diagnosztikai vizsgálatok közül minden esetben készültek EKG- és laboratóriumi vizsgálatok (ionháztartás, vérkép). A sürgősségi osztályon a CT-vizsgálat folyamatosan elérhető volt.

A betegeket az idős kor orvosi szempontból felállított határa alapján két csoportba soroltuk, a fiatalokat és a középkorúakat a 60 év alattiak (n=233), míg az ennél idősebbeket a 60 éves és az e feletti korcsoportjába (n=238).

A statisztikai elemzéshez SPSS (13.0-as verzió) programot és Microsoft Excel (2003) programot alkalmaztunk. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$. Az adatok elemzéséhez

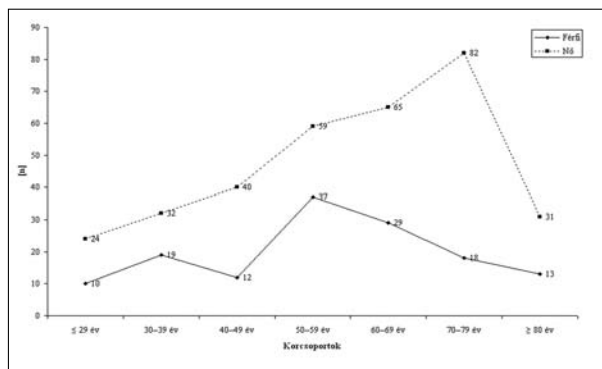
χ^2 -próbát, gyakorisági megbízhatósági tartományt, százalék- és átlagszámítást végeztünk.

Eredmények

A 2010. évben a sürgősségi ambulancián körülbelül 18 000 beteg jelentkezett vizsgálatra, ebből 471 beteg, az összes beteg közel 3%-a érkezett szédüléssel mint főpanasszal. Az összes beteg átlagéletkora 58,0 év, a férfiaké 56,0 év, a nőké 58,9 év volt. A legfiatalabb vizsgált beteg 19, a legidősebb pedig 90 éves volt. Az életkor növekedésével a szédülés gyakoriságának előfordulása jelentős növekedést mutatott, különösen a nők körében (**1. ábra**).

Ambulanciánkra a betegek 46%-a mentővel, míg 54%-uk járó betegként érkezett (204 beteg kísérel, 50 beteg egyedül). A triage beosztás alapján a betegek 49%-a a halasztható, 32%-a a kevésbé sürgős, míg 18%-a a sürgős és 0,2%-a a kritikus kategóriába került besorolásra. A szédülő betegek érkezésekor megfigyeltük érzelmi állapotukat is: 48%-a volt nyugodt, 20%-a pedig szorongott panaszai miatt (a betegek 32%-ának érzelmi állapotáról – a dokumentáció hiányossága miatt – nem áll adat a rendelkezésünkre).

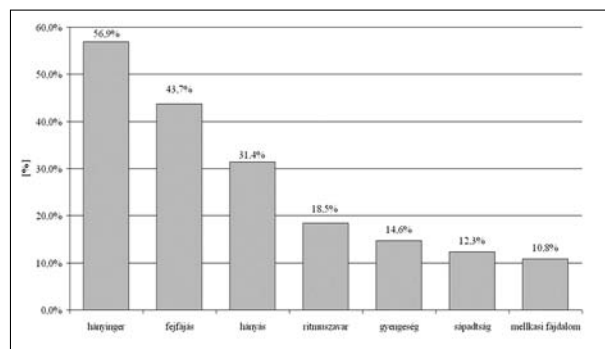
A szédülés miatt jelentkező betegek 81%-át vizsgálataikat és ellátásukat követően 24 órán belül otthonába bocsátottuk. A fennmaradó 19%-ban a betegek kórházunk különböző osztályaira, legnagyobb arányban (34 beteg) az ideggyógyászati osztályra és a fül-orr-gégészeti osztályra (27 beteg) kerültek felvételre (**1. táblázat**). Minden olyan hirtelen fellépő szédülést, melynek háttérben centrális eredetű károsodás gyanúja merült fel, így a betegek 7%-át (34 beteget) ítéltük súlyos állapotúnak. Mindegyikük a neurológiai osztályra került, közülük 16 beteg esetében stroke volt a diagnózis, amelyből két esetben CT-vizsgálattal alátámasztott



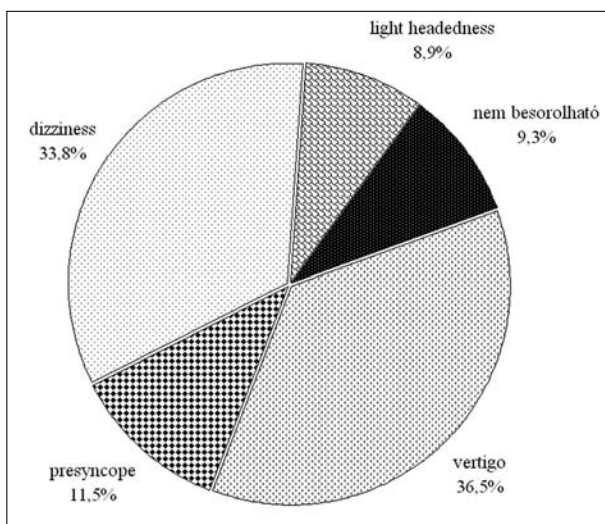
1. ábra. A szédüléssel panasszal érkezők korcsoport szerinti megoszlása (n=471)

1. táblázat. A betegek ellátási és emittálási helye

A betegek további sorsa (elbocsátás vagy felvétel)	Gyakoriság (%)
Ötthonába bocsátva	81,3%
Neurológiai osztály	7,2%
Fül-orr-gégészeti osztály	5,8%
Belgyógyászati osztály	3,4%
Baleseti ambulancia	0,7%
Kardiológiai osztály	0,4%
Pszichiátriai osztály	0,4%
Infektológiai osztály	0,2%
Onkológiai osztály	0,2%
Pulmonológiai osztály	0,2%
Egyéb	0,2%



3. ábra. A beérkezéskor a betegek 10%-ánál nagyobb arányban előforduló panaszok és tünetek gyakorisága a szédülés mellett (n=471)

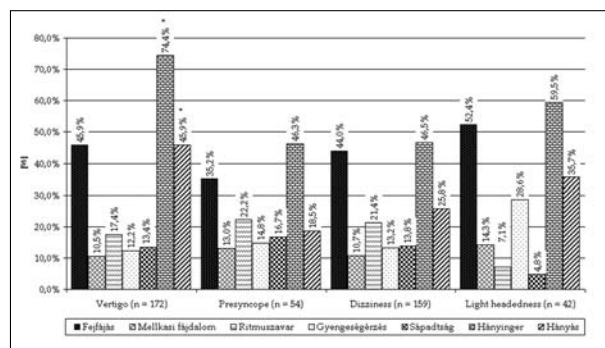


2. ábra. A szédülés altípusainak megoszlása (n=471)

cerebellaris infarktust igazoltunk. Intenzív osztályra nem került szédülés miatt érkező beteg.

A vizsgálatunkba bevont betegek szédülésének típusai közül a leggyakoribb a vertigo volt (172 beteg, 37%), melyet a „dysequilibrium” kategóriába sorolható panasz követett (159 beteg, 34%). A szédülés további típusai kisebb arányban voltak megfigyelhetők (2. ábra). A dokumentáció alapján 44 esetben (9%) nem tudtuk pontosan kategorizálni a szédülés jellegét.

A betegek csaknem mindig beszámoltak a szédülést kísérő panaszokról. A leggyakrabban azonosított kísérő tünet a hányinger (268 beteg, 57%) volt. A vizsgálatkor a betegek 44%-a (206 beteg) fejfájást, 31%-a (148 beteg) hányást említett (3. ábra). A beérkezéskor a szédülés mellett a 10%-nál nagyobb arányban előfordult kísérő tüneteket mutatja be a 4. ábra. A vertigóban a hányinger és a



4. ábra. A szédülést kísérő panaszok gyakorisága az egyes altípusokban (n=427)

hányás sokkal gyakoribb, mint a többi szédüléstípusban. A Drachman által pszichogén eredetűnek véleményezett szédülésben (light headedness) a gyengeségérzést említették gyakrabban, ugyanakkor a sápadtság sokkal ritkább ebben, mint a más szédüléstípusokban. Érdekes, hogy fejfájás valamennyi típusban megközelítően a betegek felében, míg mellkasi fájdalom minden típusban azonos mértékben, 10% körül fordult elő (4. ábra).

Szédülésben a betegek 1%-ánál nagyobb arányban előforduló tüneteket és panaszokat a 2. táblázatban soroltuk fel.

A szédülés miatt vizsgált betegek meglepően nagy része, háromnegyede folyamatos gyógyszeres kezelés alatt állt. A betegek által leggyakrabban alkalmazott gyógyszereket az ATC-rendszer csoportosítása szerint a 3. táblázatban összegeztük.

Radiológiai vizsgálatok eredménye

A szédülős betegek körében feltűnően nagy arányban, 44%-ban (207 esetben) készült koponya-CT-

2. táblázat. A beérkezéskor észlelt 1–10%-ban előfordult panaszok és tünetek a szédülés mellett

Panaszok és tünetek	Előfordulás (%)
Végtagzsibbadás	9,1%
Verejtékezés	8,7%
Nehézlégzés	6,2%
Hasi fájdalom	5,7%
Szabálytalan légzés	4,9%
Lezajlott eszméletvesztés	4,5%
Hasmenés	3,8%
Palpitációérzés	3,8%
Látászavar	3,4%
Influenzás panasz	2,5%
Oldalgengeség	2,3%
Hidegrázás	1,9%
Köhögés	1,7%
Remegés	1,7%
Traumás fájdalom	1,7%
Szájzug-aszimmetria	1,5%
Bizonytalan járás	1,3%
Gombócérzés a torokban	1,1%

vizsgálat, kétszer gyakrabban, mint a sürgősségi osztályon megjelent összes beteg esetében (19,4%). A koponya-CT-vizsgálat eredménye szédülés szempontjából az esetek 96%-ában irreleváns volt (46%-ban negatív, 50%-ban régi elváltozás), és csak nyolc esetben írtak le friss károsodást. A nyolc esetből is csak két esetben volt egyértelműen összefüggésbe hozható a CT-n észlelt friss elváltozás a szédülés okával (mindkettő cerebellaris infarktus). A CT-vizsgálatok eredménye és a szédülés típusa között szignifikáns összefüggés nem volt kimutatható ($p=0,124$). A CT-vizsgálatok eredményeit az **5. ábra** foglalja össze.

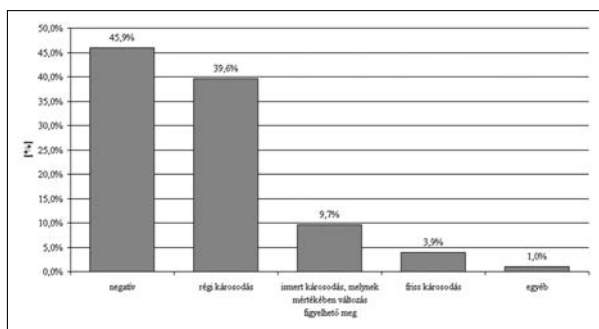
A CT-vizsgálat gyakorisága az osztályra felvett betegeknél 56%, 24 órán belül távozott betegeknél 40% volt ($p=0,003$), azonban a két nem között ($p=0,195$), illetve a kórházba érkezés módja között ($p=0,082$) szignifikáns különbség nem volt. A betegek szédülésének típusa nem mutatott szignifikáns kapcsolatot ($p=0,813$) a CT-vizsgálatra irányuló kéréssel, azaz a szédülés típusa nem befolyásolta a koponya-CT-vizsgálat indikációját (**6. ábra**).

Az idősebb betegeknél szignifikánsan ($p=0,016$) gyakrabban készítették koponya-CT-vizsgálatot, mint a fiatalabbaknak. Aki fejfájásra is panaszkodott, annak szintén szignifikánsan ($p<0,001$) gyakrabban készült CT-felvétel (54% vs. 35%). Mind a hét facialis aszimmetriát mutató betegnél készült CT-felvétel ($p=0,002$), míg nehezített beszéd esetén (11 beteg) 91%-ban készült CT-vizsgálat ($p=0,001$).

A vizsgálatok során különböző szakterületekről

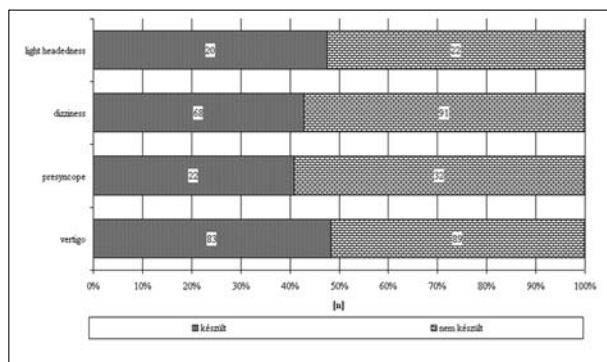
3. táblázat. Gyógyszerszedés a szédülés miatt jelentkező betegek körében

	Előfordulás (%)
Gyógyszerszedés rendszeresen	75,2%
Gyógyszerszedés nem rendszeresen	24,8%
<i>A leggyakrabban szedett gyógyszerek:</i>	
ACE-inhibitorok	34,6%
Pszichoanaleptikumok	33,1%
β -receptor-blokkolók	25,1%
Antithromboticus gyógyszerek	23,4%
Szívre ható szerek	21,2%
Kalciumcsatorna-blokkolók	19,5%
Pszicholeptikumok	19,5%
Diuretikumok	17,6%
A savtermelés zavarával járó betegségek gyógyszerei	14,2%
Szérumlipidszintet csökkentők	14,2%
Ásványi anyagok	11,7%
A váz- és izomrendszer gyógyszerei	10,2%
A légzőrendszer gyógyszerei	10,2%
Vércukorszint-csökkentő gyógyszerek	8,3%
Szisztémás hormonkészítmények	8,1%
Perifériás értágítók	7,6%
Szédülés elleni készítmények	7,6%
Vérnyomáscsökkentők	6,8%
Antiepileptikumok	6,6%
Angiotenzin II-antagonisták	5,9%
Inzulinok és analógjai	4,0%
Analgetikumok	2,5%
Nem tudja megnevezni	3,6%

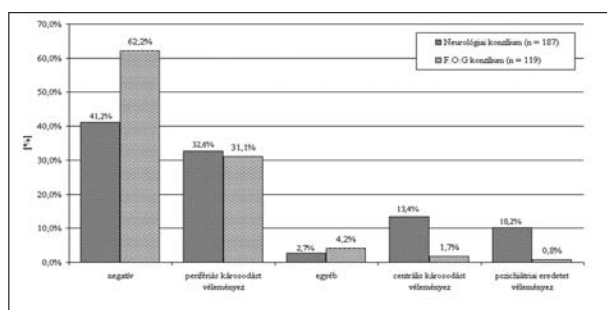


5. ábra. A CT-vizsgálatok eredményei (n=207)

67%-ban (317 esetben) kértünk konzíliumot a diagnózis pontosítása érdekében, leggyakrabban neurológiai (187 eset) és fül-, orr-, gégészeti konzíliumot (119 eset). A konzíliumok egynegyedében mindkét szakterület szakembereitől, 23%-ban csak fül-orr-gégészeti, 51%-ban csak neurológiai véleményt kértünk. A későbbiekben az ideggyógyászok 25 beteg esetében centrális károsodást találtak a panaszok hátterében, a fül-orr-gégészek pedig 37 beteg



6. ábra. A beteg szédüléstípusának és a CT-felvételek készítésének összefüggése (n=471)

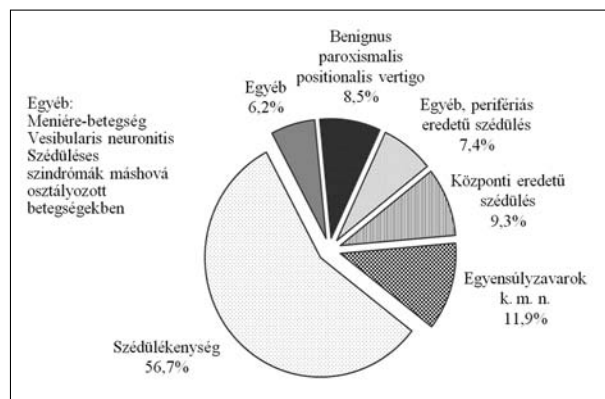


7. ábra. A neurológiai és fül-orr-gégészeti konziliumi vélemények megoszlása

nél véleményeztek perifériás károsodást. A neurológiai konziliámok és a fül-orr-gégészeti vizsgálatok részletes eredményei a 7. ábrán láthatók. Az ábráról kiderül az is, hogy a szédülés tekintetében a neurológusok és fül-orr-gégészek azonos biztonsággal ítélik meg a perifériás károsodást, eltérő azonban a diagnosztikus megítélésük a további szédüléstípusok tekintetében.

Az ambulánsan távozó betegek végső diagnózisát vizsgálva az összes szédülés 57%-ában nem született specifikus diagnózis: a „szédülékenység” tüneti diagnózisát kapták. A további 43%-ban a diagnózis tükrözte a szédülés háttérében álló feltételezett betegséget. A diagnózisok BNO-kód szerinti megoszlását a 8. ábra szemlélteti.

A betegek 7%-át (12 férfi, 35% és 22 nő, 65%) súlyos állapotúnak ítéltük. Három fő egyedül érkezett centrumunkba, míg a betegek 91%-a kísérvél, illetve a Mentőszolgálat által (44%, illetve 47%). A beérkezéskor történő vizsgálatok során történő triage kategóriákba soroláskor nem találtunk szignifikáns eltérést a súlyos, illetve a nem súlyosnak ítélt betegek körében (26% sürgős kategória, 59% sürgető, valamint 15% a nem sürgős). A panaszokat és tüneteket vizsgálva sem találtunk jelentős eltérést a



8. ábra. A végső diagnózisok BNO-kód szerinti megoszlása

súlyosnak ítélt betegek körében; a betegek 74%-a jelzett hányingert, közülük 19 főnél hányás is jelentkezett. Hasonlóan a nem súlyos állapotúnak ítélt betegekhez, a betegek 41%-ban jeleztek fejfájást vezető panaszként a szédülés mellett. A szédülés altípusainak vizsgálatokor a nem súlyos állapotúnak ítélt betegekhez hasonlóan a vertigo, illetve dysequilibriumtípus volt a leggyakoribb (47%, 16 fő, illetve 32%, 11 fő). A betegek 73%-ának készült koponya-CT-felvétel, melynek eredménye 40% negatív képet adott, 44%-ban régi károsodást találtunk, 16%-ban pedig friss károsodást véleményeztünk, melyből két esetben cerebellaris infarktust igazoltunk. A betegek neurológiai osztályra történő áthelyezésekor 41%-ban nem született specifikus diagnózis (szédülékenység), 35%-ban (12 beteg esetében) pedig a panaszok háttérében központi eredetű szédülést diagnosztizáltunk.

Megbeszélés

A sürgősségi ellátóhelyeken gyakran jelentkező szédülő betegek végzett retrospektív vizsgálatunk legszembetűnőbb tanulsága az, hogy a szédülés-panasz gyakori volta ellenére ritkán jelez életet veszélyeztető állapotot. Fontos megjegyeznünk, hogy a súlyos esetek elkülönítésében nem az általunk is alkalmazott tradicionális tünettani besorolás, és nem a CT-vizsgálat nyújtott segítséget, hanem a betegágy melletti alapos vizsgálat döntötte el a beteg további sorsát!

Sürgősségi osztályunkon a szédüléssel mint főpanasszal jelentkezők aránya – az irodalomhoz hasonlóan – nagy, az összes betegforgalom közel 3%-a. Az elmúlt években a szédülés tárgyában végzett nemzetközi vizsgálatok száma komoly növeke-

dést mutat¹⁵, mindazonáltal vizsgálatunkhoz hasonló esetszámú hazai felmérés tudomásunk szerint nem készült.

Kórházunkban a 24 órán belül elbocsátott betegek mindegyike a BNO-rendszerben meghatározott szédüléssel kapcsolatos diagnózist kapott. Dolgozatunkban a szédülés hátterében 57%-ban nem született specifikus diagnózis. A kiírásakor „szédülékenység” diagnózist használtak, azaz csak tüneti leírást adtak. Fontosnak tartjuk tisztázni, hogy a sürgősségi osztálynak nem is lehet mindig célja a szédülés pontos diagnózisának felállítása. Elengedhetetlen és fontos feladata azonban az, hogy az életet veszélyeztető állapotokat kiszűrje a szédülés miatt jelentkező betegek közül. Felmérésünkkel ehhez a diagnosztikus munkához szeretnénk segítséget adni azzal, hogy rávilágítunk kórházunkban a szédülés esetén alkalmazott gyakorlat hibáira.

A *Lam* és társai által végzett kutatásban light headedness- és a vertigo-, míg ambulanciánkon a vertigo- és a dizzinesztípusú szédülések száma volt több az egyéb altípusokhoz képest². Ugyanezen vizsgálat – eredményeinkhez hasonlóan – a leggyakoribb szédülést kísérő panasznak a hányingert, a hányást, valamint a fejfájást találta, azonban ezen tünetek a szédülés obligát velejárói, míg a továbbiakban felsorolt tünetek a centrumunkban alkalmazott CTAS kötelező kérdéseinek, vizsgálatainak a része, melyek közül a 10%-nál nagyobb arányban előforduló tünetek kerültek ábrázolásra, azonban ezen adatok szignifikáns eltérést nem mutattak.

Az észlelt gyógyszeresedési szokások ATC-főcsoportok alapján rögzített eredményei nem alkalmasak pontos következtetések levonására, a szédülés előfordulásában játszott szerepük tisztázására további vizsgálatok szükségesek. Feltűnő, hogy a legtöbb alkalmazott gyógyszer gyakori mellékhatása a szédülés is lehet.

Maarsingh és munkatársai a szédülés részleteiből elemzése¹⁶ kapcsán nemrégiben a leggyakoribb szédüléstípusnak anyagukban a praesyncopét találták, melyet gyakoriságban a vertigo követett. *Kerber* és munkatársai hasonló tanulmányban¹⁷ a leggyakoribb formaként a dizzineszt és a vertigót találták. Eredményeink a típusok előfordulásának gyakorisága tekintetében hasonlóak ugyan a nemzetközi irodalomban is közölt eredményekhez, azonban a gyakoriságok sorrendjének nagy különbsége arra utal, hogy a típusbeosztás nem feltétlenül a legbiztosabb módszer a szédülés diagnózisának felállítására. A korábbi irodalmi adatoknak megfelelően a szédülés típusának leírása a mi kutatásunkban sem segített a szédülés specifikus diagnózisának besorolásában.

A szédülő betegek kikérdezésekor és vizsgálatkor az egyik legfontosabb eldöntendő kérdés a panaszok centrális vagy perifériás eredete. Nehézséget okoz a beteg kikérdezésekor a szédülés típusának megállapítása. Ennek részben magyarázata lehet az is, hogy a magyar nyelvben a szédülés leírására kevés szinonima áll rendelkezésre. A betegek nagy része használja a „szédülés” szót a vestibularis zavarok vagy az egyensúlyzavar leírására ugyanúgy, mint az általános közérzet vagy akár a lelki állapot jellemzésére (vesd össze például „olyan sokk ért, hogy beleszédültem” vagy „olyan gyenge vagyok, hogy szédülök”, vagy „olyan bizonytalan vagyok” kifejezések).

A vizsgált betegcsoportból súlyosnak minősített betegek nem mutattak dominanciát egyik szédüléstípusban sem, a koponya-CT-vizsgálatok eredménye sem mutatott összefüggést a szédüléstípus beosztásával. Az eredmények továbbá arra utalnak, hogy a CT-vizsgálat indikációját nem csak a centrális laesio gyanúja, hanem más panaszok jelenléte is pozitív irányban befolyásolta. A szédülés hátterében álló ok vagy diagnózis azonosítására a betegek szédülésérzésének besorolása tanulmányunk szerint sem ad klinikai segítséget.

Chase és munkatársai hasonló tanulmányban a sürgősségi ellátás keretein belül vizsgálták a szédülés előfordulását¹⁸. Vizsgálataink hasonló eredménnyel zárultak mind a nemi és az életkor szerinti megoszlás, mind pedig a centrális idegrendszeri eredet gyakorisága tekintetében.

Ahogy tanulmányunk is megerősítette, a szédülés hátterében ritkán áll életet veszélyeztető állapot. Az összes szédülő beteg közül 34 került akut neurológiai osztályos felvételre. Közülük 16 betegnek volt stroke-ja, azonban mindössze két esetben adott magyarázatot az akut koponya-CT-vizsgálat a szédülésre (két cerebellaris infarktus), hat esetben a szédülést nem magyarázó eltérést mutatott. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy szédülésben a koponya-CT-vizsgálat kevésbé érzékeny, mint a fizikális vizsgálat. Következtethető ebből továbbá az is, hogy a szédülés önmagában nem indok a CT-vizsgálat elvégzésére. Ezt a megfigyelést felmérésünk fontos eredményének tartjuk. Azonban fenntartjuk továbbra is, hogy stroke-gyanú esetén akut CT-vizsgálatot kell végezni. A szédülés ritkán utal stroke-ra (közleményekben kevesebb mint 1%, anyagunkban is kevesebb mint 1%). Abban az esetben, amikor stroke az oka a szédülésnek, a finom neurológiai jelek (irodalmi adatok szerint) 100%-ban, az akut elvégzett koponya-MRI DWI-szekvenciája 80%-ban mutatja ki az ischaemiás károsodást¹⁹. Ezen adatok tükrében tekintjük a szédülés miatt elvégzett CT-vizsgálatot sugárterhelése

alapján ártalmatlan, eredménye alapján pedig félrevezetőnek. Természetesen, amikor a centrális klinikai képet mutató szédülések háttérében stroke vagy más centrális ok merül fel gyanúként, a koponya-CT-vizsgálat elvégzése elengedhetetlen.

A szédülés diagnózisának felállításához hasznosabbnak tűnik a részletes anamnézisérvétel és a célzott neurológiai vizsgálat. A megállapítás he-

lyességét és a javasolt módszer megbízhatóságát a legújabb irodalmi adatok is alátámasztják¹⁹. Anamnesztikusan a szédülést provokáló tényezők, illetve a szédülés időbeni dinamikájának leírása, fizikálisan a centrálisan a perifériától elkülönítő kórjelek azonosítása adhat – akár a „gold standardnak” tartott MR-vizsgálattal azonos értékű és pontosságú – szédülésdiagnózist.

IRODALOM

1. Fazekas A. Szédülés – komorbiditás pszichiátriai betegségekkel. *Ideggyógy Sz* 2010;63:113-7.
2. Lam JMY, Siu WS, Lam TS, Cheung NK, Graham CA, Rainer TH. The epidemiology of patients with dizziness in an emergency department. *Hong Kong J Emerg Med* 2006;13:133-9.
3. Bisdorff A, Bosser G, Gueguen R, Perrin P. The epidemiology of vertigo, dizziness, and unsteadiness and its links to co-morbidities. *Front Neurol* 2013;4:29.
4. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:710-5.
5. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, Bindels PJ, van der Horst HE. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract* 2010;11:2.
6. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med* 2008;168:2118-24.
7. Newman-Toker DE. Diagnosing dizziness in the emergency department – Why “What do you mean by ‘dizzy’?” should not be the first question you ask. Doctoral dissertation. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University, 2007.
8. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. Application of the ABCD2 score to identify cerebrovascular causes of dizziness in the emergency department. *Stroke* 2012;43:1484-9.
9. Szirmai Á. Szédülés a mindennapi gyakorlatban. *Fül-Orr-Gégégyógyászat* 2011;57:201-7.
10. Drachman DA, Hart CW. An approach to the dizzy patient. *Neurology* 1972;22:323-34.
11. Newman-Toker DE. A new approach to the dizzy patient. Pp. 1–4. URL: <http://cdmbuntu.lib.utah.edu/utis/getfile/collection/ehsl-dent/id/10/filename/8.pdf> (2013-01-16)
12. Pongrácz E. A vestibularis rendszer károsodásainak interdiszciplináris szemlélete. *Ideggyógy Sz* 2011;64:101-9.
13. Bullard MJ, Unger B, Spence J, Grafstein E. CTAS National Working Group: Revisions to the Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale (CTAS) adult guidelines. *CJEM* 2008;10:136-42.
14. Thim T, Krarup NH, Grove EL, Rohde CV, Løfgren B. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med* 2012;5:117-21.
15. Hain TC. Epidemiology of dizziness, 2011. URL: http://dizziness-and-balance.com/disorders/dizzy_epi.html (2013-01-16)
16. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, van der Windt DA, ter Riet G, et al. Causes of persistent dizziness in elderly patient in primary care. *Ann Fam Med* 2010;8:196-205.
17. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: A population-based study. *Stroke* 2006;37:2484-7.
18. Chase M, Joyce NR, Carney E, Saliccioli JD, Vinton D, Donnino MW, et al. ED patients with vertigo: can we identify clinical factors associated with acute stroke? *Am J Emerg Med* 2012;30:587-91.
19. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-10.

IMPAIRED AORTIC ELASTIC PROPERTIES IN YOUNG FEMALES WITH MIGRAINE

Faruk AKTURK¹, Mehmet ERTURK¹, Baris TOPCULAR², Ayca ALTINKAYA², Neslihan BEHREM³,
Gunay GUL³, Murat ORTEN⁴, Ahmet Arif YALCIN¹, Fatih UZUN¹

¹Istanbul Mehmet Akif Ersoy Teaching and Research Hospital, Department of Cardiology; Istanbul

²Istanbul Bilim University Medical Faculty, Department of Neurology; Istanbul

³Bakirkoy Prof. Dr. Mazhar Osman Teaching and Research Hospital for Mental Health and Neurological Disorders, Department of Neurology; Istanbul

⁴Istanbul Mehmet Akif Ersoy Teaching and Research Hospital, Department of Neurology; Istanbul

KÁROSODNAK AZ AORTA ELASZTIKUS TULAJDONSÁGAI FIATAL MIGRÉNES NŐK ESETÉBEN

Akturk F, MD; Erturk M, MD; Topcular B, MD; Altinkaya A, MD; Behrem N, MD; Gul G, MD; Orten M, MD; Yalcin AA, MD; Fatih Uzun F, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(5-6):201-204.

Kapcsolódó



cikk online

Migraine is a common health problem affecting women more commonly. It has been associated with an increased risk for cardiovascular events. In this study, we investigated whether aortic elastic properties is altered in migraineurs with low cardiovascular risk compared with healthy controls, in order to elicit further evidence on tentative association between migraine and increased risk of cardiovascular disease.

Methods – Forty-three migraine patients with low CVD risk were enrolled to the study. Thirty-three volunteers, with a similar age and sex distribution served as a control group. Following parameters of the aortic elasticity were calculated: aortic strain, aortic stiffness (β) index and aortic distensibility.

Results – Aortic strain was not statistically different between the study and control group. However, aortic distensibility and β index were significantly impaired in patients with migraine compared to control subjects

Discussion – The elastic properties of the aorta in migraineurs may be different from normal by using easily available echocardiographic methods. This information may be a clue for clarification of cardiovascular system involvement in migraine.

Keywords: *migrain, aortic stiffness, aortic distensibility, cardiovascular risk*

A migrén gyakori egészségi probléma, amely gyakrabban érinti a nőket. Összefüggésbe hozták a cardiovascularis események nagyobb kockázatával. Ebben a vizsgálatban azt akartuk tisztázni, hogy a kis cardiovascularis kockázatú migrénesek esetében megváltoztak-e az aorta elasztikus tulajdonságai az egészséges kontrollcsoportokhoz képest, további bizonyítékokat keresve a migrén és a nagyobb cardiovascularis kockázat közötti feltételezett összefüggésre.

Módszerek – Összesen 34, kis cardiovascularis kockázatú beteget választottunk be a vizsgálatban. További 33, hasonló életkorú és nemi megoszlású önkéntes szolgált kontrollcsoportként. Az aorta elaszticitásának mérésére a következő paramétereket számoltuk ki: aortafeszülés, aortamerevség β -index és az aorta tágulékonyasága.

Eredmények – Az aortafeszülés nem különbözött statisztikailag a vizsgált és a kontrollcsoportban. Azonban az aorta tágulékonyasága és a β -index szignifikánsan károsodott a migrénes betegek csoportjában a kontrollcsoportokhoz képest.

Megbeszélés – A könnyen elérhető echokardiográfias módszerek szerint a migrénes betegek aortájának elasztikus tulajdonságai eltérhetnek a normálistól. Ez az adat kulcsfontosságú lehet a cardiovascularis rendszer érintettségének tisztázásához migrénben.

Kulcsszavak: *migrén, aortamerevség, aorta tágulékonyasága, cardiovascularis kockázat*

Correspondent (levelező szerző): Assoc. prof. dr. Baris TOPCULAR, MD, Istanbul Bilim University Medical Faculty, Department of Neurology; Sisli Florence Nightingale Hastanesi Noroloji Klinigi, Abide-i Hurriyet Caddesi No: 290, Sisli, Istanbul, Turkey 34403. Phone: 00 90 212 361 88 00, fax: 00 90 212 361 88 12, e-mail: btopcular@gmail.com

Érkezett: 2013. január 8. Elfogadva: 2013. április 9.

www.elitmed.hu

Migraine is a common health problem affecting women more commonly¹. It has been associated with an increased risk for cardiovascular (CV) events. However the underlying mechanism that links migraine to CV disease remains uncertain². Recent studies have suggested that vascular dysfunction of the aorta may have a pivotal role in CV diseases in patients with migraine³. There are few articles on the literature about migraine and aortic distensibility.

Examination of elastic properties of aorta in migraineurs is an important issue, as decreased arterial compliance is one of the earliest detectable manifestations of adverse structural and functional changes within the vessel wall. Accordingly, aortic stiffness (AS) reflecting impaired elastic properties of the aorta was shown to be an independent predictor of cardiovascular morbidity and all-cause mortality in several studies⁴. Echocardiography is a reliable, non-invasive and reproducible diagnostic tool to evaluate structural and functional alterations in the aortic wall.

In this study, we investigated whether aortic elastic properties is altered in migraineurs with low CV disease risk compared with healthy controls, in order to elicit further evidence on tentative association between migraine and increased risk of CV disease.

Methods

Forty-three migraine patients with low CV risk were enrolled into the study between February and July 2010. Migraine patients were diagnosed in neurology department of Bakirkoy Research and Education Hospital according to the International Headache Society's criteria⁵. All patients had migraine with aura. Duration of migraine in patients enrolled in the study was 1-6 years and they had an attack frequency of ≥ 1 per month.

Cardiovascular evaluation of patients were done in cardiology department of İstanbul Mehmet Akif Ersoy Research and Education Hospital. It was planned to have a study group with low CVD risk. Accordingly, patients who were either obese (body mass index ≥ 25.0 kg/m²) or current smoker have been included to the study. However, patients having the following cardiovascular risk factors have been excluded: both obese and current smokers, heavy drinkers (ethanol intake ≥ 34 g/day), hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg), diabetes mellitus (fasting blood sugar ≥ 126 mg/dL or hemoglobin A_{1c} $\geq 6.5\%$), dyslipidemia (serum low

density lipoprotein cholesterol ≥ 140 mg/dL or high density lipoprotein cholesterol <40 mg/dL), atrial fibrillation, any valvular disease, chronic renal failure, prior history of CVD or stroke, and contraceptives use. At the time of echocardiography, patients were attack-free for at least 1 week. Thirty-three volunteers, with a similar age and sex distribution served as a control group. The same exclusion criteria were applied to controls as well. The local ethics committee approved the study and informed written consent was obtained from all patients.

Blood pressure was measured by using mercury sphygmomanometer after five minutes of resting period and in the sitting position. The echocardiographic examinations were obtained by using Vivid S5 (General Electric, USA) with a multifrequency transducer (2.5-4 MHz). Images were taken in left lateral decubitus position. All echocardiographic measurements were performed by a single experienced cardiologist blinded to the study groups. The diameter of the ascending aorta was measured from the same view on the M-mode tracing at a level of 3 cm above the aortic valve. The systolic aortic diameter (AOS) was measured at the maximal anterior motion of the aorta, whereas the diastolic aortic diameter (AOD) was measured at the peak of the QRS complex on the simultaneously recorded electrocardiogram. Following parameters of the aortic elasticity were calculated according to the following formulas: The aortic strain (AOST) = $[(AOS - AOD)/AOD]$; aortic stiffness (β) index = $\ln$ (systolic blood pressure/diastolic blood pressure)/AOST; and aortic distensibility = $2 \times AOST/\text{pulse pressure}$ ⁶.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out by using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0 (Chicago, IL, USA). Comparison between groups of continuous variables was performed by using the Mann-Whitney U test. Fisher's exact test was performed for the comparison of categorical variables. The average intra-class correlation was used to assess the reproducibility of the echocardiographic assessment. A p value of <0.05 was considered as statistically significant.

Results

The clinical characteristics of the study groups are presented in **Table 1**. There were 43 migraine patients (43 females) and 33 healthy controls (33 females). Age, sex, body mass index (BMI), smoking

Table 1. Demographic and clinical features of migraine patients and control subjects

	Migraine (n=43)	Control (n=33)	p
Age (years)	33.74±7.63	33.12±7.23	0.719
BMI(kg/m ²)	25.83±3.92	25.31±3.12	0.538
Smokers	20/43	17/33	0.660
BSA (m ²)	1.72±1.14	1.74±1.13	0.518
SBP(mmHg)	129.12±10.93	126.58±12.67	0.352
DBP (mmHg)	79.35±8.79	79.36±9.74	0.752

status and blood pressure levels were similar in migraine patients and control subjects ($p>0.05$). Echocardiographic parameters such as ejection fraction and heart chamber sizes were similar in both groups (**Table 2.**). Regarding parameters measuring AS, aortic strain was not statistically different between the study and control group (**Table 2.**). However, aortic distensibility and β index were significantly impaired in patients with migraine compared to control subjects (**Table 2.**).

Discussion

It is well established that especially migraine with aura is associated with increased risk of major CVD, ischemic stroke, and death due to ischemic CVD⁷⁻⁹. The precise mechanism of this association remains unclear. In recent years some researchers have started to examine the elastic properties of the aorta in migraineurs. Decreased arterial compliance is one of the earliest detectable manifestations of adverse structural and functional changes within the vessel wall and this is thought to be a high risk factor for cardiovascular morbidity⁴. It is still a question whether AS is associated with higher incidence of cardiovascular diseases in patients with migraine. In this study it was found that

echocardiographic measures showing the aortic elastic properties were decreased in young female migraineurs with low CVD risk compared to the control subjects.

Aortic distensibility is an elasticity index of the aorta, and reflects aortic stiffness. Decrease in aortic distensibility is an early finding of atherosclerosis⁴. However, in this study we enrolled only young female patients with low cardiovascular disease risk and atherosclerosis is not expected for such a group of patients. So that there should be another reason of aortic stiffness observed in these patients, which might be vascular reactivity seen in migraine pathophysiology.

Starting from the agreement that arterial structure and function are important determinants of cardiovascular morbidity and mortality, Vanmolkot et al. have evaluated functional arterial properties using ultrasound and applanation tonometry in patients with migraine of recent onset and they have found them adversely altered¹⁰. In studies conducted on subsequent years, researchers have attained similar results. Ikeda et al. have found increased pulse wave velocity (PWV) measurements which reflect arterial elasticity in midlife migraineurs without any CVD risk factors¹¹. In another study, Schillaci et al. has founded that migraine is independently associated with increased aortic stiffness in young subjects without major CV risk factors and they conclude that this finding may represent one possible mechanism underlying the increased CV risk in migraine patients¹².

In present study, we used echocardiography for the evaluation of the aortic elastic properties in migraine patients. To our look on the literature, this is the first study using echocardiography for this aim. We found comparable results with previous studies which have used the pulse wave velocity (PWV) measurement which is a noninvasive arterial function test influenced by segmental arterial elasticity. This method necessitates skilled person

Table 2. Echocardiographic measurements of migraine patients and control subjects

	Migraine (n=43)	Control (n=33)	p
Heart rate (beat/min)	80.95±10.85	80.19±10.79	0.983
EF(%)	62.70±3.80	64.55±3.68	0.070
Pulse pressure (mmHg)	49.77±7.36	47.21±8.38	0.162
Diastolic diameter of aorta (cm)	2.39±0.41	2.23±0.32	0.028
Systolic diameter of aorta (cm)	2.76±0.43	2.63±0.31	0.150
Strain (%)	15.92±5.83	18.74±6.32	0.069
Distensibility (cm ² .dyn ⁻¹ .10 ⁻³)	6.56±2.55	8.25±3.63	0.021
β index	2.40±0.39	12.20±0.33	0.020

and distinct devices like ultrasound and applanation tonometry, both are not attainable everywhere. On the other hand, echocardiography is a reproducible and non-invasive method readily available almost universally. We think that on current practice all migraine patients during their cardiac follow up might be evaluated also by echocardiography in terms of aortic stiffness and their cardiovascular disease risk might be revised accordingly.

In conclusion, this study provides further evidence that the elastic properties of the aorta in migraineurs may be different from normal by using easily available echocardiographic methods. This information may be a clue for clarification of cardi-

ovascular system involvement in migraine, which still needs further research.

STUDY LIMITATIONS

There are some limitations in this study. First of all, it was designed as single-center study and consisted of relatively small patient population making the power of the study limited. We included only migraine patients with aura, migraine patients without aura also should be added to the study as well. We did not follow-up patients. Indeed, long-term follow-up would reveal more precious data about clinical outcomes of the patients.

REFERENCES

1. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-57.
2. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
3. Cook NR, Bensenor IM, Lotufo PA, Lee IM, Skerrett PJ, Chown MJ. Migraine and coronary heart disease in women and men. *Headache* 2002;42:715-27.
4. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MA. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1511-22.
5. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology* 2007;68:1555-6.
6. Nemes A, Geleijnse ML, Forster T, Soliman OII, Ten Cate FJ, Csanady. Echocardiographic evaluation and clinical implications of aortic stiffness and coronary flow reserve and their Relationship. *Clin Cardiol* 2008;31(7):304-9.
7. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72:1864-71.
8. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton R, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2009;339:b3914.
9. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296(3):283-91.
10. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007;68(19):1563-70. Epub 2007 Apr 25.
11. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, et al. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011;51(8):1239-44. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01960.x. Epub 2011 Jul 28.
12. Schillaci G, Pucci G, Corbelli I, Sarchielli P, Mannarino MR, Pirro M, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: A case-control study. *Neurology* 2010;(14)75:960-6.

LADA TYPE DIABETES, CELIAC DIASEASE, CEREBELLAR ATAXIA AND STIFF PERSON SYNDROME. A RARE ASSOCIATION OF AUTOIMMUNE DISORDERS

Zsuzsanna SOÓS¹, Mónika SALAMON¹, Katalin ERDEI², Nóra KASZÁS², András FOLYOVICH², Anna SZÜCS³, Gábor BARCS³, Zsuzsanna ARÁNYI⁴, József SKALICZKI⁵, Károly VADASDI², Gábor WINKLER^{1,6}

¹Semmelweis University, 2nd Department for Internal Medicine, Diabetology, Budapest

²St. John's Hospital, Department of Neurology, Stroke Center, Budapest

³National Institute of Neuroscience, Budapest

⁴Semmelweis University, Department of Neurology, Budapest

⁵Péterfy Sándor Hospital, Department of Pathology, Budapest

⁶University of Miskolc, Faculty of Health Care, Institute for Theoretical Health Sciences, Miskolc

LADA-TÍPUSÚ DIABETES, COELIAKIA, CEREBELLARIS ATAXIA ÉS STIFF-PERSON-SZINDRÓMA. AUTOIMMUN HÁTTÉRŰ BETEGSÉGCSOPORT RITKA TÁRSULÁSA

Soós Zs, MD; Salamon M, MD; Erdei K, MD; Kaszás N, MD; Folyovich A, MD; Szücs A, MD; Barcs G, MD; Arányi Zs, MD; Skaliczki J, MD; Vadasdi K, MD; Winkler G, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(5-6):205-209.

Kapcsolódó



cikk online

Celiac disease – in its typical form – is a chronic immune-mediated enteropathy with typical clinical symptoms that develops against gliadin content of cereal grains, and is often associated with other autoimmune diseases. In cases of atypical manifestation classic symptoms may be absent or mild, and extra-intestinal symptoms or associated syndromes dominate clinical picture. The authors present a longitudinal follow-up of such a case. A 63-years old woman was diagnosed with epilepsy at the age of 19, and with progressive limb ataxia at the age of 36, which was initially thought to be caused by cerebellar atrophy, later probably by stiff person syndrome. At the age 59, her diabetes mellitus manifested with type 2 diabetic phenotype, but based on GAD positivity later was reclassified as type 1 diabetes. Only the last check-up discovered the celiac disease, retrospectively explaining the entire disease course and neurological symptoms. By presenting this case, the authors would like to draw attention to the fact that one should think of the possibility of celiac disease when cerebellar ataxia, progressive neurological symptoms and diabetes are present at the same time. An early diagnosis may help to delay the progression of disease and help better treatment.

Keywords: type 1 diabetes, celiac disease, stiff man/person syndrome, epilepsy, cerebellar ataxia, differential diagnosis

A coeliakia típusos formájában jellegzetes klinikai tünetekkel járó, a gabonafélék gliadintartalmával szemben kialakuló krónikus immun enteropathia, amely gyakran társul más autoimmun mechanizmusú kórképekkel. Atípusos megjelenése esetén klasszikus tünetei hiányozhatnak vagy enyhék, és az extraintestinalis tünetek vagy a társult szindrómák állnak a klinikai kép előterében. A szerzők ilyen eset hosszmetzeti követését mutatják be. A most 63 éves nőbetegnek 19 éves korában kórismézték epilepsziáját, 36 éves korában előbb cerebellaris atrophiára, majd stiff-person-szindrómára visszavezetett, progrediáló végtagataxiáját. Ötvenkilenc éves korában, 2-es típusú diabetes fenotípusával manifestálódott, GAD-pozitivitás alapján utóbb 1-es típusúként reklaszifikált cukorbetegsége. Csak a legutóbbi kivizsgálás derített fényt a coeliakiára, amivel retrospektíve a teljes kórlefolyás, neurológiai tünetei is magyarázhatóvá váltak. Az eset bemutatásával a szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy cerebellaris ataxia, progrediáló neurológiai tünetek és diabetes társulása esetén érdemes gondolni coeliakia lehetőségére. Az időben történő kórismézés ugyanis segíthet a folyamat lassításában, eredményesebb kezelésében.

Kulcsszavak: 1-es típusú diabetes, coeliakia, stiff man/person szindróma, epilepszia, cerebellaris ataxia, differenciáldiagnosztika

Correspondent (levelező szerző): András FOLYOVICH MD, Szent János Hospital, Department of Neurology, Stroke Center; 1125 Budapest, Diós árok 1-3. E-mail: andras.folyovich@janoskorhaz.hu

Érkezett: 2013. március 1. Elfogadva: 2013. május 30.

www.elitimed.hu

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is often associated with other autoimmune conditions including celiac disease (CD), also called gluten-sensitive enteropathy. Celiac disease has a prevalence of 0.97–16.4% in children^{1,2}, and 2–5% in adults with T1DM, depending on the method of detection used³. Based on epidemiologic observations, its prevalence has been increasing⁴. It is easily diagnosed when the classic signs of celiac disease postprandial diarrhoea, flatulence and weight loss are present, however, these symptoms are often absent in adults, and extra-intestinal, mainly neurological symptoms, anaemia, infertility, osteopenia and disturbance of carbohydrate metabolism dominate the clinical picture^{3,4}. Gluten sensitivity (GS), not damaging the intestinal villi is not identical with the above mentioned entity, abdominal signs and symptoms are also absent, *only extra-intestinal symptoms draw attention of the clinician*. In rare cases, both conditions may be associated with neurological signs, sometimes even dominating the clinical presentation⁵.

A case history of a female patients is presented to demonstrate: the combination of different neurologic conditions lasting several decades associated later with latent autoimmune type diabetes (LADA) could be consistent with CD, recognised unfortunately with an important delay.

Case report

The 69 years old female was transferred to our department because of elevated blood sugar. She was diagnosed with epilepsy with typical grand mal (GM) seizures and temporal spikes on her EEG at age 19: she was treated by phenytoin for years. She was 36 when she first noticed a clumsiness of her left leg. Neurological investigations suggested cerebellar atrophy due to phenytoin toxicity as a possible cause of the progressive limb ataxia. The drug was withdrawn, and replaced by carbamazepine to treat the recurrent seizures.

Shortly thereafter a periodic painful stiffness manifested in the left leg, then the trunk muscles, and her speech became scanning. Stiff person's syndrome was hypothesized based on severe muscle spasticity and exertional tachycardia. This assumption was supported by the EMG finding and serum glutaminic acid decarboxylase (GAD) antibodies. Since the age of 53 she has been unable to walk and she had to use wheelchair. Since the menopause – appearing at age 54 – she had not seizures any more, even without any antiepileptic medication.

The patient's diabetes was revealed at age 59 in

ABBREVIATIONS

AGA: antigliadin antibody
 anti-tTG: anti-tissue transglutaminase antibody
 BMI: body mass index
 CD: coeliac disease
 EMA: endomysium antibody
 GAD: glutaminic acid decarboxylase
 GM: grand mal
 GS: gluten sensitivity
 Ig: immunoglobulin
 LADA: latent autoimmune type diabetes of adults
 SPS: stiff person syndrome
 T1-, T2DM: type 1 and type 2 diabetes mellitus
 tTG: tissue transglutaminase

an other institute. Because the GAD antibody result was unknown there, type 2 diabetes was assumed and treated with diet and combined oral antidiabetic therapy, buformin and gliclazide. The patient was seen in our department 4 years later, at the age 63, and because of bad glycaemic control she was switched to insulin. Based on the relatively rapidly developing secondary sulfanylurea resistance, the nutritional status (BMI: 17.8 kg/m²) and the now presented GAD antibody finding (163 IU/ml, ELISA kit, Euroimmun AG), the type of diabetes was reclassified and LADA was diagnosed. Awkwardness of her both legs and truncal ataxia were already present with scanning speech and spastic paraparesis. Abdominal complaints (diarrhoea, flatulence, distension) were negligible so in the past as in the present. The emaciation and the evaluation of the case history raised the possibility of CD. The assumption was confirmed by a positive endomysium antibody (EMA) finding (EMA IgG>1:64, selective IgA deficiency). Subsequent duodenoscopy and biopsy also justified the diagnosis: mild-moderate villous atrophy could be detected (**Figure 1.**). The cranial CT showed frontal and cerebellar atrophy. The confirmation of CD and LADA raised the possibility that the uncommon sequence of her neurological deficits might also be associated with gluten sensitivity. A gluten-free diet was introduced and an outpatient follow up of the patient was decided. Although she seemed to be cooperative at the beginning, in fact she was lost for several years.

She was admitted to our department at the age 69 again, because her elevated blood sugar levels could not be satisfactorily managed at home. The HbA_{1c} value was 9.9%, therefore the insulin dose was modified. Laboratory tests showed serum C-

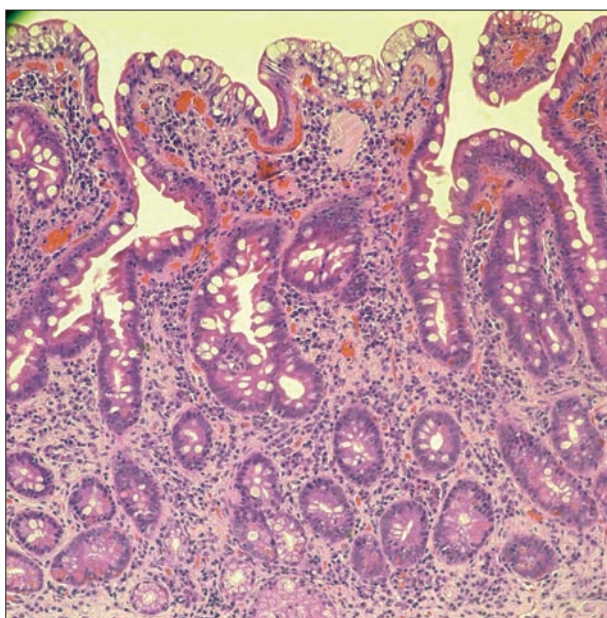


Figure 1. Duodenal mucosa, partial villous atrophy, PBA II (HE, 600×). The ratio of villi/crypts 1/1, the villi are shortened, widened, the number of the intraepithelial lymphocytes reaches >50. Mild chronic inflammatory cell infiltration in tunica propria of mucosa is seen, with widened capillaries

peptide levels below the normal (>0.1 ng/mL), folic acid (18.3 nmol/L) and B12 (332 pmol/L) levels were within normal range. In addition to selective IgA deficiency, IgG type anti-transglutaminase levels of >400 mikromol/ml were detected indicating that the patient has not kept a strict gluten-free diet, possibly explaining her progressive neurological symptoms.

A neurological assessment was performed again showing dysarthria, scanning speech, severe spastic paraparesis. Not only truncal and limb ataxia were present but the clumsiness of her arms, too. The EEG detected moderate, diffuse cortical dysfunction without epileptiform signs. Investigations for peripheral sensory neuropathy revealed a mild small fiber damage. HLA determination was performed, the presence of DQ2.2 allele was found by the patient (DQA1*02:01, DQB1*0202), which is not typical in CD. The presence of one allele of the DQ2 heterodimer (DQ2.x) is seen very rarely⁶, but not unknown. Nevertheless she was carrying HLAB1*07, too, which also correlates to CD.

With the modified insulin treatment, keeping a strict gluten-free diet the patient became free from complaints. At outpatient control one month later her medical check-up showed stable state corresponding the underlying disease.

Discussion

CD is a chronic, immune-mediated, inflammatory disease in patients with genetic predisposition. It is based on a T-cell mediated immune response against gliadin proteins of cereal grains, such as wheat, barley, rye, and oats. If the disease – in its typical form – arises with malabsorption, inflammation is seen at the proximal part of the small intestine with destruction of the brush border and the intestinal villi. However, classic symptoms – diarrhoea, weight loss – may be absent. Atypical manifestations are often seen in adult-onset cases⁷, where intestinal symptoms are mild or absent and extra-intestinal symptoms (anaemia, osteoporosis, growth retardation, infertility, hepatopathia) dominate. Some diseases frequently associate with CD, e.g. enteropathy associated T-cell lymphoma, type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, dermatitis herpetiformis. During, some neurological diseases: epilepsy, cerebellar ataxia, neuropathy.

The diagnosis of CD is primarily based on serological investigations: elevated anti-tTG and EMA levels are typical, both, their sensitivity and specificity are over 90%. In doubtful cases, biopsy of the small intestine can confirm the diagnosis. The measurement of anti-gliadin antibodies (AGA) performed routinely earlier, has recently lost its significance because of low sensitivity and specificity (75 vs. 80%). In the latent form of the disease serological findings – anti-tTG, EMA – are positive, however, biopsy of small intestine shows only minimal changes. Patients with this form of the disease should also be considered to have celiac disease, and usual dietary restrictions should be introduced because exacerbations may occur at any time.

Gluten sensitivity^{7,8} (GS) is considered to be a different entity from CD. These patients have sensitivity to gliadin (mainly to wheat gluten). After ingestion of food containing gliadin abdominal discomfort and flatulence may occur, but without true enteropathy and damage to the brush border and intestinal villi. It is much more common than CD, affecting 6-10% of the population. It is more difficult to diagnose, because anti-tTG and EMA levels are normal, only IgA or IgG type AGA titres are elevated. The latter finding is often misleading, as AGA can be elevated in 10–20% of the population, even without GS. This condition can only be firmly diagnosed during follow-up, based on AGA positivity and elimination of complaints by a gluten-free diet.

In 6–10% of patients with celiac disease neurological symptoms emerge, most often cerebellar ataxia, polyneuropathy, epilepsy and later dement-

tia⁷⁻¹⁰. Only 1/3 of those with neurological symptoms have a diagnosis of CD, most of them have only GS without enteropathy⁵.

The exact mechanism of the development of neurological symptoms is still unclear. In the past, vitamin-B1, -B12 and -E deficiency was proposed based on malabsorption¹⁰, but other investigations did not confirm low serum vitamin levels, and the above neurological symptoms were also observed in patients without biopsy-proven villous atrophy^{5, 11}. In post mortem examinations perivascular inflammation could be observed in the central nervous system and peripheral nerves¹², while other observations found the loss of cerebellar Purkinje cells¹³. It has been suggested that anti-gliadin antibodies are neurotoxic, initiating an autoimmune inflammatory process in the nervous tissue¹⁴. Gluten ataxia may improve with introduction of gluten-free diet, but clinical response depends on the duration of ataxia¹⁵, and is inversely related to the extent of irreversible loss of cerebellar Purkinje cells.

One of the most reputed experts of gluten ataxia, *Hadjivassiliou* also described that mainly anti-TG2 levels increase when gastrointestinal symptoms are present, and anti-TG6¹⁵ levels are higher when neurological symptoms are present. The latter can be observed in GS, e.g. without villous atrophy, too. These tests are not yet available in Hungary. While in CD, HLA-DQ2 and/or DQ8 are carried in almost 100% of patients⁶, it was observed only in 80% of cases with GS, and HLA-DQ1 carriage in the remaining 20%⁵.

For the sake of completeness, it is worth mentioning that although serological findings normalize a few months after introducing gluten-free diet, it may happen in about 1% of cases¹⁶ that CD does not improve. (The monitoring of anti-tTG and EMA levels is also an efficient method to control diet and patient compliance. Lack of or insufficient decrease of levels may indicate dietary inaccuracies.)

The neurological symptoms of our patient had begun before diagnosis of CD. Her cerebellar ataxia was initially ascribed to the adverse effect of phenytoin, however, her gait instability did not improve, even progressed after long-term withdrawal of the drug. The main features of the subsequently proposed stiff person syndrome (SPS) are

rigidity and spasticity, affecting mainly the trunk and the left leg muscles. The presence of the anti-GAD antibody could refer to SPS, epilepsy or cerebellar ataxia on the basis of literature^{17, 18}. SPS is often associated with T1DM, and anti-GAD antibodies are often detected in both conditions¹⁹. According to the literature available²⁰ ataxia may be associated to SPS in some cases. Moreover *Hadjivassiliou* states that anti-GAD positive SPS and gluten sensitivity are overlapping entities²¹. Absence of the degenerative cerebellar disease in her family history is inconsistent with the diagnosis of spinocerebellar ataxia; the early onset of her neurological symptoms, the absence of autonomic dysfunction and parkinsonism reduce the probability of multiple system atrophy (cerebellar subtype).

Based on the entire history we can state that the probability of the gluten ataxia and associated SPS is fairly high in the background of her neurological symptoms, even the epilepsy in her young ages could be the first sign of CD in retrospective. She had atypical CD, therefore, unfortunately, serological examinations of diagnostic value were initially not performed. Interestingly, her anti-GAD antibody positivity was forgotten during treatments, explaining the fact that her diabetes was diagnosed as T2DM, and treated with oral antidiabetics. The compliance of our patient – as she has also admitted – was initially inappropriate: she kept only loosely to the recommended gluten-free diet, which also explains the temporary worsening of the neurological symptoms. Gluten-free diet can improve her neurological symptoms in the future and so could give an ultimate proof of gluten ataxia, too.

With the presented case history we wanted to draw attention to a possible, but often overlooked comorbidity of T1DM, the development of CD and GS. In case of cerebellar ataxia and progressive neurological symptoms, one should think of a causal relationship of abnormal findings, and perform comprehensive investigations to confirm or rule out their association.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to Gábor Gonda MD, consultant pathologist (Péterfy Sándor Hospital, Department of Pathology) for handing over the histological picture and finding.

REFERENCES

1. *Holmes GKT*. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.
2. *Freemark M, Levitsky LL*. Screening for coeliac disease in children with type 1 diabetes. Two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26:1932-9.
3. *Bouguerrá R, Ben Salem L, Chaâbouni H, Laadhar L, Essais O, Zitouni M, et al*. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes Metab* 2005;31:83-6.
4. *Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bougerrá F, et al*. Burden of coeliac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2011;17(45):4971-8.
5. *Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB*. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560-3.
6. *Megiorni F, Pizzuti A*. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in celiac disease predisposition: practical implication of the HLA molecular typing. *J Biochem Sci* 2012;19:88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88.
7. *Grossman G*. Neurological complications of celiac disease: what is the evidence? *Pract Neurol* 2008;8:77-89.
8. *Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al*. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13. doi:10.1186/1741-7015-10-13.
9. *Cooke WT, Thomas-Smith W*. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.
10. *Freeman HJ*. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22:909-11.
11. *Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, et al*. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001;124:1013-9.
12. *Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al*. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-5.
13. *Bhatia KP, Brown P, Gregory R, Lennox GG, Manji H, Thompson PD*. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonus is of cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. *Brain* 1995;118:1087-93.
14. *Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones AB, Grünewald RA, Phil D, Not T, et al*. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58:1221-6.
15. *Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DSS, Woodroffe N, Aeschlimann D*. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008;64:332-43.
16. *Ryan MB, Kelleher D*. Refractory celiac disease. *Gastroenterol* 2003;119:243-51.
17. *Manto MU, Laute MA, Aguera M, Rogemond V, Pandolfo M, Honnorat J*. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Annals of Neurology* 2007;61(6):544-51.
18. *Vianello M, Bisson G, Maschio M, Vassanelli S, Girardi S, Mucignat C, et al*. Increased spontaneous activity of a network of hippocampal neurons in culture caused by suppression of inhibitory potentials mediated by anti-GAD antibodies. *Autoimmunity* 2008;41(1):66-73.
19. *Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S*. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1991;347:151-6.
20. *Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres, C, et al*. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-30.
21. *Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grünewald RA, Sanders DS, Sharrack B, Woodroffe N*. GAD antibody associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta Neurol Scand* 2011;123:175-80.



- 68%-os relapszusráta csökkenés a placeboval szemben^{1*}
- 54%-os csökkenés a legalább 6 hónapig fennálló rokkantság progressziójának kockázatában^{1**}
- a betegek 37%-ánál nem volt jele a betegség aktivitásának^{2***}



Rövidített alkalmazási előírás: TYSABRI 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Hatóanyag:** natalizumab. **Terápiás javallatok:** A TYSABRI betegség-módosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplex (RRSM) kezelésére a következő betegcsoportokban: 1. A 18 éves vagy annál idősebb felnőtt betegeknek, akiknél béta-interferon- vagy glatiramer-acetát(GA)-kezelés ellenére nagyon aktív a betegség; akik nem reagáltak egy teljes és megfelelően kivitelezett (általában legalább egy évig tartó) béta-interferon vagy GA kúrára. A betegeknél az előző év során a kezelés alatt legalább 1 relapszusnak kellett bekövetkeznie, és a koponya mágneses rezonanciás (MRI) felvételén legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1, gadolínium-dúsulással járó lézió kellett, hogy legyen. A „nem reagáló” betegek úgy is definiálhatók: akiknél az előző évhez képest a relapszusok gyakorisága változatlan, emelkedett, vagy folyamatosan lévő súlyos relapszusban vannak. VAGY 2. 18 éves vagy annál idősebb betegeknek, akiknél a RRSM gyorsan súlyosbodik, azaz 2 vagy több funkcióvesztést okozó relapszus fordult elő egy év alatt, és 1 vagy több gadolínium-dúsulással járó lézió volt az agyi MRI-n, vagy jelentős növekedés volt a T2 léziókban a legutóbbi MRI-hez képest. **Adagolás és alkalmazás:** A TYSABRI-kezelés indítását és folyamatos felügyeletét neurológiai kórállapotok diagnosztikában és kezelésében gyakorlott szakorvos végezheti olyan centrumokban, ahol szükség esetén MRI-vizsgálat végezhető. Felnőtteknek a TYSABRI 300 mg készítményt intravénás infúzió formájában, 4 hetente egyszer alkalmazzák. A hígítás után az infúziót kb. 1 óra alatt kell beadni, és a túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében a beteget mind az infúzió alatt, mind az infúzió befejezése után 1 órán át megfigyelés alatt kell tartani. A TYSABRI nem javallott 65 életév feletti betegek számára. A natalizumabot a terheség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a nő klinikai állapota TYSABRI-kezelést tesz szükségessé. A TYSABRI alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. **Ellenjavallatok:** Natalizumabbal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML). Azon betegek, akiknél nagyobb a kockázata opportunista fertőzéseknek, beleértve az immunhiányos állapotú betegeket (beleértve azokat, akik jelenleg immunuszuppresszív terápiában részesülnek, vagy akik valamilyen előző, pl. mitoxantron- vagy ciklofoszfamid-kezelésből következően immunhiányos állapotúak). Kombináció interferon-béta-val vagy GA-tal. Ismert aktív daganatok, kivéve a bazálsejtes bőrrák. 18 év alatti gyermekek és serdülők. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A TYSABRI alkalmazását összefüggésbe hozták a PML fokozott kockázatával, a JC-vírus által okozott opportunista fertőzéssel, amely halálos lehet vagy súlyos károsodást eredményezhet. A PML kialakulásának fokozott kockázata miatt a TYSABRI-kezelés előnyeit és kockázatait egyénileg kell újra mérlegelni a szakorvosnak és a betegnek. A beteggel és gondozóival ismertetni kell a PML korai jeleit és tüneteit. Az alábbi kockázati tényezők összefüggésbe hozhatók a PML kockázatának növekedésével: • JCV-ellenes antitestek jelenléte. • A kezelés időtartama, különösen 2 éven túl. • TYSABRI-kezelés előtti immunuszuppresszív terápia. A PML mindhárom kockázati tényezőjével rendelkező betegeknek lényegesen nagyobb a PML kockázata; esetükben a TYSABRI-kezelést csak akkor szabad folytatni, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat. Kérjük, hogy a különböző betegcsoportok PML kockázatának meghatározásakor vegye figyelembe az orvosoknak szóló tájékoztatót és a kezelési irányelveket! Amennyiben PML-re van gyanú, a további adagolást fel kell függeszteni, amíg ki nem zárják a PML-t. Ha a betegnél PML alakul ki, a TYSABRI adagolását véglegesen abba kell hagyni. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** fejfájás, szédülés, hányás, hányinger, izületi fájdalom, húgyúti fertőzés, nasopharyngitis, hidegrázás, lázas állapot, kimerültség, urticaria, túlérzékenység, az infúzióval kapcsolatos reakciók (szédülés, hányinger, urticaria, hidegrázás). Fertőzések, beleértve a PML-t és az opportunista fertőzéseket. **Különleges tárolási előírások:** Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Nem fagyasztható. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában. Forgalmabazozatali engedély jogosultja: Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Nagy-Britannia. **Forgalmabazozatali engedély száma:** EU/1/06/346/001. ATC kód: L04AA23. **A forgalmabazozatali engedély első kiadásának/megújításának dátuma:** 2006.06.27./2011.06.27. **A szöveg ellenőrzésének dátuma:** 08/2013. Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz fogyasztói ár: 407949 Ft, támogatás összege: 407649 Ft, térítési díj: 300 Ft. Az ár változhat. Az aktuálisan érvényes árértékkel kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját (www.oep.hu). A Tysabri 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz az Eü100 53. pont alapján, kijelölt egészségügyi intézményekben kiemelt támogatással, vényre írható. Kérjük, a gyógyszer használatát előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást! A dokumentum lezárásának dátuma: 2013.10.22. Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jeleljenek bármilyen feltételezett mellékhatást. Biogen Idec Hungary Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. C/I; tel.: +36 1 8 999 890; fax: +36 1 8 999 888 *p<0,001 **a szenzitivitási analízis szerint a natalizumab csoportban. p<0,001 ***a placebo csoport 7%-ával szemben. p<0,0001

Referencia: 1. Polman CH et al for the AFFIRM Investigators. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899-910. 2. Havrdova E et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009;8:254–260.

TYS-HUN-0018

A NATALIZUMABKEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

A TOP (Tysabri Observational Program) vizsgálat első öt éves adatainak ismertetése

A natalizumab (NTZ) szelektív antitest, ami a lymphocyták felszínén expresszáldó, az endothelhez való kötődésben fontos $\alpha 4$ integrint blokkolja, s ezáltal gátolja a lymphocyták bejutását a központi idegrendszerbe. Korábbi klinikai vizsgálatok, többek között a két évig tartó, fázis III-as AFFIRM vizsgálat igazolta a natalizumab hatékonyságát és biztonságosságát sclerosis multiplexes (SM-) betegek esetében, mindazonáltal fontos a mindennapi klinikai gyakorlat során nyerhető, a hosszú távú kezelés hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó adatok ismerete is.

A TOP (Tysabri Observational Program) vizsgálat jelenleg is zajló, nyílt, nemzetközi (Európában, Ausztráliában, Kanadában és Argentínában végzett), multicentrikus, prospektív, megfigyeléses vizsgálat, amelynek adatait a mindennapi klinikai gyakorlat során nyerik. A vizsgálatot 10 éves időtartamra tervezték, a közlemény a vizsgálat első öt évének eredményeit mutatja be (a vizsgálat kezdete 2007. júliusban, az adatzáras 2012. decemberben volt).

A vizsgálatba bevásztott betegeknek az adott ország natalizumabfelírási kritériumainak kellett megfelelniük. A bevásztás előtt maximum három Tysabri infúziót kaphattak, az utolsó lehetséges bevásztási időpont a negyedik infúzió előtt volt. A kezelés során a klinikai gyakorlatnak megfelelően négyhetente 300 mg intravénás natalizumab beadása történt. Az adatokat hathavonta gyűjtötték a reguláris klinikai viziteknek megfelelően. A vizsgálat elsődleges végpontja a *hosszú távú biztonságosság*, a másodlagos végpontok az *SM betegségaktivitása (relapszusok előfordulása)*, illetve az *EDSS-érték változása* voltak. EDSS-progresszióinak a protokoll szerint a hat hónapon át fennálló 1,0 pontos EDSS-érték-emelkedés felelt meg.

2012 decemberéig 16 országból 4821 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegek 77%-át követték legalább egy éven át, 52%-át legalább két évig, 25%-át három, illetve 10%-át legalább négy éven át. A natalizumabkezelés hosszának középértéke 22 hónap volt (1–74 hónap). A betegek 25,3%-a szakította meg a natalizumabkezelést, 15,3%-uk hagyta abba a TOP vizsgálatot. A kezelés megszakításának leggyakoribb oka a John Cunningham-vírus (JCV) -ellenes antitest-pozitivitás, illetve gyógyszer váltás, nem megfelelő hatás/hatástalanság, valamint a beteg döntése volt. A kezelést megszakító, valamint a terápián maradó betegek jellemzői a bevásztáskor hasonlóak voltak, kivéve, hogy a kezelést megszakító betegek között nagyobb volt a korábban immunszuppresszív kezelést kapók aránya (18%, illetve 13%).

Biztonságosság

Összesen a betegek 8%-ában fordult elő súlyos nemkívánatos esemény és 2,6% volt a kezeléssel összefüggő/lehetségesen összefüggő nemkívánatos események aránya. A leggyakrabban előforduló súlyos nemkívánatos események a fertőzések voltak (incidencia 1,9%), ezen belül herpes, uroinfekció, illetve pneumonia volt a leggyakoribb. Ezek az adatok megegyeztek a korábbi klinikai vizsgálatok során tapasztaltakkal.

Tizenhét betegnél diagnosztizáltak PML-t (progresszív multifokális leucoencephalopathia), átlagosan 29 (11–44) natalizumabinfúziót követően. A 18 beteg közül 14-nél két éves kezelést követően lépett fel PML, négy beteg korábban immunszuppresszív kezelést kapott (három esetben mitoxantron, egy esetben azathioprint). A PML-inci-

dencia 0,4% volt (3,73/1000), ez hasonló a legutóbbi, a forgalomba helyezést követő vizsgálatok során közölt értékekhez (3,40 eset/1000 beteg). A 18 beteg közül hét esetében volt ismert a pozitív JCV-ellenes antitest szerostátus hat hónappal a PML felléptét megelőzően, a többi betegnél ez az adat nem volt ismert. A PML kockázata 11,2 eset/1000 beteg azon JCV-pozitív betegek esetében, akik megelőzően immunszuppresszív kezelést kaptak és a natalizumabkezelés 25–48 hónapon keresztül tartott. A JCV-negatív betegek körében ez az arány 0,1 eset/1000, s ilyenkor a megelőző immunszuppresszív kezelés, valamint a kezelés időtartama nem befolyásolja a kockázatot.

A résztvevők közül 24 betegnél diagnosztizáltak összesen 12-féle malignus betegséget, a leggyakoribb ezek közül az emlőrák volt, hét nőbetegnél fordult elő (ez az arány megfelel a várható európai incidenciának). Súlyos hiperszenzitivitási reakció (0,5%) és anaphylaxia/anaphylactoid reakció (0,2%) előfordulása a TOP vizsgálat során ritkább volt a korábbi klinikai vizsgálatokban tapasztaltnál képest (1,3%, illetve 0,8%). Kilenc halálesetet regisztráltak a vizsgálat során (egy PML-es betegnél uroszepszist, három suicidiumot, két pulmonalis emboliát, illetve három egyéb esetet jelentettek).

Összességében, a TOP vizsgálat első öt éves adatai alapján nyert biztonságossági adatok megegyeztek a korábbi natalizumabvizsgálatok eredményeivel, semmilyen új szempont nem merült fel a klinikai gyakorlat során.

Relapszusok, EDSS-változás

A beválasztást megelőző 12 hónap 1,99-os éves relapszusrátája 0,31-ra csökkent a kezelés során, s ez az érték a kezelés minden évében 0,21–0,30 között maradt. Egyértelmű összefüggés mutatkozott a betegek beválasztási jellemzői és a kezelés során tapasztalt éves relapszusrátája között. A Tysabri-kezelés során észlelt alacsonyabb relapszusrátája összefüggést mutatott az alacsonyabb kezdeti EDSS-értékkel, a kezelést megelőző évben előforduló kevesebb relapsussal, illetve a kevesebb immunmoduláns (DMT-) kezelés használatával. Amennyiben a korábbi terápiát és a relapszusrátát együttesen elemezték, azok ese-

tében volt a legalacsonyabb a relapszusrátája az NTZ-kezelés során, akiknél a kezelést megelőző 12 hónap folyamán egy relapszus fordult elő és vagy nem kaptak kezelést, vagy csak egy immunmodulánst kaptak. A korábbi kezeléstől függetlenül minden betegnél csökkent a relapszus előfordulási gyakorisága, ugyanakkor a legalacsonyabb érték a korábban kezelést nem kapó betegek körében, míg a legmagasabb érték a korábban immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek körében volt. Megjegyzendő, hogy a betegségaktivitás jelentősen csökkent a súlyosabb betegségfolyást mutató betegeknek is, akiknél korábban a relapszusrátája és az EDSS-érték magas volt, illetve többféle kezelést kaptak.

Az átlagos EDSS-érték a beválasztás során 3,5 volt, ez az érték a kezelés első, második, harmadik, illetve negyedik évét követően is 3,3-re csökkent, illetve ezen a szinten maradt. Az EDSS-javulás valószínűsége szignifikánsan magasabb volt, mint a rosszabbodás valószínűsége. Megjegyzendő, hogy az egy éven túl fennálló EDSS-progresszió, amely informatív lehet a szekunder progresszív fázisra vonatkozólag, nem különbözött szignifikáns mértékben a kezelést „hatástalanság” miatt abbahagyó, valamint a terápián maradó betegek között: az arány 6, illetve 4% volt.

Összefoglalva megállapítható, hogy a TOP vizsgálat öt éves eredményei értékes adatokat nyújtanak nagyszámú RRSMBeteg natalizumabkezelésével kapcsolatban.

Míg a korábbi (AFFIRM) vizsgálat során a betegek nagy része előzőleg nem kapott specifikus kezelést, a TOP vizsgálatban a betegek 90%-a részesült már immunmoduláns és/vagy immunszuppresszív kezelésben. Az NTZ-kezelés során alacsonyabb relapszusrátája volt megfigyelhető azok esetében, akik első terápiaként kapták a natalizumabot, illetve alacsonyabb volt a kezdeti EDSS-érték vagy a relapszusrátája, illetve akik kevesebb DMT-kezelést kaptak korábban. Mindez arra utalhat, hogy a betegség korai fázisában elkezdett natalizumabkezelés jobban csökkentheti a betegség aktivitását.

Dr. Simó Magdolna
egyetemi adjunktus

Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika,
Budapest

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Az egyetlen impaktfaktorról
rendelkező, magyar nyelvű
orvostudományi folyóirat
Magyarországon.

A print+online együttes éves előfizetési díj 7900 Ft!

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



Általános tudnivalók

Az *Ideggyógyászati Szemle* célja az, hogy multidiszciplináris fórumot adjon klinikai és tudományos információk kicserélésére azok számára, akik a központi idegrendszer valamilyen vonatkozásában érdekeltek. Mindenekelőtt a praktizáló neurológusok, idegsebészek, neuroradiológusok, pszichiáterek és EEG-szakemberek érdeklődésére tart igényt, de szívesen lát közléseket az alaptudományok és határterületi tudományok képviselői részéről is. A *Szemle* összefoglaló tanulmányokat (a szerkesztőség felkérésére) és rövid közleményeket is publikál. Esettanulmányok csak akkor fogadhatók el, ha kiemelkedő jelentőségűek. Szerzőinktől azt várjuk, hogy a beküldött kéziratok az átlagos olvasó számára is biztosítsák a dolgozat elvi lényegének megértését.

A dolgozat beküldésével kinyilvánított közlési szándék magában foglalja: a munkát a közölt formában még *nem publikálták* (kivéve: absztrakt, előadás, összefoglaló tanulmány vagy kandidátusi értekezés részlete); a szerzők nem tervezik másuttal a közlést; a közlés valamennyi társszerző, valamint a felügyeleti szervek (intézményi vezetés, etikai bizottság, szabadalmi hivatal) szükséges *hozzájárulásával* történik; a szerzők, amennyiben a dolgozatot a szerkesztőség elfogadja publikálásra, *szerzői jogait* automatikusan átruházzák a kiadóra. A kézirat csak a kiadó előzetes hozzájárulásával publikálható másuttal, bármilyen más nyelven.

Az ebben a folyóiratban publikált valamennyi dolgozatot szerzői jog védi, amely kiterjed a reprodukálás minden formájára (fordítás joga, különlenyomatok stb.). A kiadó előzetes engedélye nélkül a folyóirat semmilyen részlete nem tárolható üzleti alapon szolgáltatást nyújtó elektronikus adatbázisban, mikrofilmen vagy videoszalagon. A szerzői nevek, eljárások, védjegyek jogilag akkor is védettek, ha a közölt szövegben történő alkalmazásuk nem specifikálja azokat. Bár valamennyi releváns információ, amely megjelenik ebben a folyóiratban, vélhetően igaz és korrekt abban az időpontban, amikor a folyóirat nyomdába kerül, sem a szerzők, sem a szerkesztők vagy a kiadó nem vállalhat felelősséget esetleges hibákért vagy mulasztásokért.

A kiadó semmilyen jótállást nem vállal a publikált anyagot illetően. Valamennyi beküldött kéziratot a felelős szerkesztő nézi át először, és azokat, amelyek nem illenek bele a lap meghirdetett publikációs tevékenységébe, vagy nem rendelkeznek a közléshez szükséges prioritással, visszaküldi. A kiválasztott dolgozatok két szakértő lektorhoz kerülnek további elbírálás céljából. A közlésről véglegesen a szerkesztőbizottság dönt. A lektorok identitását bizalmasan kezeljük, a szerzők kiléte ezzel szemben nyilvános.

Kézirat

A kéziratokat kérjük a Uniform requirement for manuscripts submitted to biomedical journals ajánlásai figyelembevételével elkészíteni. (*International Committee of Medical Journal Editors*. N Engl J Med 1991;324:424-8.)

A kéziratok eredeti példányát két másolat kíséretében kérjük elküldeni, standard, fehér gépiró lapok egyik oldalára gépelve, megfelelő margóval ellátva. A szöveg ne legyen hosszabb 35 000 karakternél! Dupla sorköz használata kötelező a kézirat valamennyi eleménél, úgymint címdal, összefoglalás, szöveg, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék, ábraszöveg, táblázatok. Kérjük szerzőinket, hogy a kézirat imént felsorolt valamennyi szakaszát új lapon kezdjék, a lapokat folyamatosan számozzák a lap jobb felső sarkában, a címdallal kezdve. Használjanak standard 10-es vagy 12-es osztásközleütést és minőségi nyomtatást! Ha szövegszerkesztőt alkalmaznak, kerüljék az arányos betűközt (proportional spacing), ne használják a szoftveres sorvégi kiegyenlítést, kinyomtatásnál használjunk lézerprintert vagy nagyon jó minőségű mátrixnyomtatót úgynevezett „letter quality” (LQ) üzemmódban!

A címdalnak tartalmaznia kell a címet, a szerző(k) vezeté- és keresztnévét, valamennyi szerző doktori címét (ha van) és munkahelyét. Ha ez utóbbi megváltozott a munka elvégzése óta, kérjük az új munkahely megjelölését is. A cím legyen rövid (nem lehet több 80 karakternél), nem tartalmazhat kettőspontot és rövidítést. Egy kéziratnak nem lehet több mint hat társszerzője, ha mégis, úgy indokolni kell. A társszerzők egyikét meg kell jelölni mint a kapcsolattartásban illetékest, és meg kell adni teljes címét, telefon- és faxszámát, e-mail címét. A címdalra kell megadni egy rövidített címet (kevesebb mint 40 karakter), valamint 3–5 kulcsszót. A címet, az összefoglalót és a kulcsszavakat magyar és angol nyelven is kérjük megadni.

Összefoglaló (absztrakt)

A cikkek összefoglalóját magyar és angol nyelven kell megszerkeszteni, nem lehet hosszabb 1800 karakternél, nem tartalmazhat rövidítéseket, és a következőképpen kell strukturálni: *célkitűzés, kérdésfelvetés, a vizsgálat módszere, a vizsgálat anyagai, eredmények, következtetések*. Ennek megfelelően az absztraktot strukturált formátumban kell elkészíteni és tartalmaznia kell, röviden, a problémát vagy kérdést, amelynek kifejtését a dolgozat célozza, a kivitelezést és a fontos eredmények számszerű közlését (beleértve a vonatkozó statisztikai szignifikanciát is), valamint a szerzők eredményekre alapozott konklúzióját.

Bevezetés

Röviden ismertetni kell, mire irányult a dolgozatban foglalt vizsgálat és miért, beleértve az előzmények felvázolását is. Az irodalmi ismertető csak a legjelentősebb dolgozatokra és a legfrissebb, megfelelő összefoglalókra hivatkozzék.

Módszerek

A módszertani résznek tömörnek kell lennie, ugyanakkor kellő részletességűnek azok számára, akik esetleg a vizsgálatot meg kívánják ismételni. Az alkalmazott berendezések, műszerek forgalomban szereplő nevét, az előállító nevét, a város és az ország nevét szintén meg kell adni. Kísérleti állatoknál a fajt, esetleges tenyésztési törzset, valamint egyéb, a felhasznált állatokat identifikáló megjelölést kell közölni. Állatkísérleteknél le kell írni az esetleges sebészi beavatkozást és részletezni kell a premedikációt, valamint az analgetikumokat, a dózist és azt, hogy milyen gyakorisággal, milyen úton adagolták a gyógyszereket. Egyéb invazív beavatkozásoknál is közölni kell a fájdalomcsillapító és a nyugtató gyógyszerek hatóanyagának nevét és dózist, vagy ha nem voltak alkalmazva, indokolni kell, miért nem. Általában az éber állapotban végzett vizsgálatoknál, méréseknél, akár humán, akár kísérletes tanulmányról van szó, jelezni kell, hogy a kivitelezés megfelelt az intézményi előírásoknak. Humán vizsgálatoknál jelezni kell, hogy a vizsgálok rendelkeznek a résztvevők részéről a beavatkozás természetét érintő kellő felvilágosítás után elnyert beleegyezéssel (informed consent). A gyógyszerek, farmakonok generikus nevének használata kívánatos, hacsak valamely védett névnek nincs speciális szerepe a következtetések szempontjából.

Klinikai vizsgálatoknál feltétlenül szükséges annak a környezetnek az ismertetése, amelyből a vizsgálat alanyai rekrutálódtak, annak érdekében, hogy a dolgozat eredményei az olvasó részére a saját körülményei között alkalmazhatók legyenek. Így lényeges, hogy a betegek kórházi vagy rendelőintézeti, sáv (területi), országos vagy egyéb ellátás alapján lettek felvéve a vizsgálat sorozatba.

A klinikai tüneteket, a lényeges felvételi szempontokat és a kulcsfontosságú szociális-gazdasági jellemzőket le kell írni. A vizsgálatban részt vevők számát és azt, hogy miképpen lettek kiválasztva, közölni kell, valamint azok számát is, akik bár alkalmasak voltak, de valamilyen oknál fogva visszautasították a vizsgálatban való részvételt. Ha összehasonlítás érdekében megfelelő csoportok kiválasztása történt (illesztés), a kiválasztás szempontjait közölni kell. Utánkövetési vizsgálatoknál azok arányát, akik a befejezésig a kísérlet alanyai voltak, jelölni kell. Valamilyen beavat-

kozással járó vizsgálat sorozatnál mindig meg kell adni azok számát, akiket nem kívánt mellékhatások miatt a vizsgálat hatálya alól ki kellett vonni.

Kiválasztási eljárásoknál lehetőség szerint minősíteni kell az eredményképpen előállt mintát (például véletlen besorolás alapján választott minta, önkéntes csoport stb.). Az angol szakirodalomban már jobban elterjedt ilyenfajta kategorizálás egyrészt az olvasót támogatja az eredmények általánosíthatósága tekintetében, másrészt elősegíti a besorolást (indexelést) a számítógépes adatbázisokba.

Beavatkozásoknál, gyógyszerelésnél az alkalmazás minden részletét (adagolás, időbeni elrendezés) pontosan ismertetni kell. Az intervenció legszélesebb körű konszenzus alapján kialakult nevét kell használni a jobb megértés érdekében, szinonimák mellett, amely utóbbiak elősegítik az elektronikus úton végzett szöveg keresést. Klinikai vizsgálatokban pontosan meg kell adni azokat a klinikai állapotjelző paramétereket, amelyekre a vizsgálat irányult az adatgyűjtés kezdetekor. Ha a dolgozatban nem szerepelnek ilyen tervbe vett kimeneteli változók, jelezni és kommentálni kell, valamint azt is, ha valamely hipotézis az adatgyűjtés megkezdése alatt vagy után merült fel.

Eredmények

Valamennyi pozitív és negatív észlelést a szövegrészben kell közölni és csak akkor fordulni a táblázat vagy ábra adta közlési lehetőséghez, ha ez összefoglalja az adatokat vagy kiemeli jelentőségüket. Ebben az esetben tartózkodni kell a táblázatban vagy ábrán bemutatott adatok ismétlésétől a szövegben. A tanulmány fő eredményei kell szerepeljenek. Olyan méréseket, amelyek az olvasóközönségnél vélhetően magyarázatra szorulnak, definiálni kell. Ha lényeges mérések nem kerülnek említésre a dolgozatban, meg kell magyarázni, miért nem. Ahol szükséges, meg kell említeni, hogy a kiértékelést végző személyek tudomással bírtak-e a vizsgált alanyok vizsgálaton belüli elrendezését, előtörténetét illetően (vak, illetve kettős vak elrendezés). Ha lehet, meg kell adni az eredményekhez tartozó megbízhatósági tartományt (például 95%) és a szignifikancia pontos valószínűségét. Összehasonlító vizsgálatokban a megbízhatósági tartományokat viszonyítani kell a csoportok között tapasztalt különbségekhez. Amennyiben a vizsgált klinikai paraméterekben szignifikáns különbség nem adódott, a klinikailag jelentősnek ítélt különbségekre kell rámutatni a különbségek megbízhatósági tartományának közlése mellett. Ha a kockázati tényezők változásáról vagy a hatás mértékének megítéléséről van szó, abszolút értékek is közlendők, hogy az olvasó maga is felmérhesse az észlelés relatív jelentőségét; csak relatív különbségek említése rendszerint

nem kielégítő. Szűrő- és diagnosztikai vizsgálatok interpretálásánál törekedni kell a „szenzitivitás”, „specificitás”, „valószínűségi hányados” fogalmak megfelelő használatára. Ha számszerűsített előrejelzés vagy pontosság megadása is témája a dolgozatnak, úgy a prevalencia és a priori valószínűség közlése is szükséges.

Megbeszélés

Ebben a részben az eredmények interpretálását és az észlelések jelentőségének, valamint korlátaiknak diszkusszióját várjuk el. Szerzőinknek világosan rá kell mutatniuk az eredmények és az eredeti feltevés viszonyára, továbbá az előzményekhez való kapcsolhatóságra. Csak olyan következtetések említhetők meg, amelyeket saját eredmények támasztanak alá. Különösen érvényes ez a klinikai alkalmazhatóság megítélésére és azt is jelezni kell, ha további vizsgálat szükséges a klinikai hasznosítás érdekében. A tudományos érték lehet az egyetlen mérce akár a pozitív, akár a negatív eredmények hangsúlyozásánál.

Irodalomjegyzék

Az irodalmi hivatkozásokat az *említés sorrendjében*, folyamatosan számozva kérjük rendezni. A szövegben, táblázatokban és ábramagyarázatokban a hivatkozásokat *felső indexelésű* (superscript) arab számokkal jelöljük. A folyóiratok, periodikák nevének rövidítésénél az Index Medicus szabályai irányadók. Társszerzők, -szerkesztők neveit hatig kell listázni, ha ennél több van, „et al” írandó.

Minták az idézéshez:

Folyóiratcikkek:

1. Tenne M, Finberg JPM, Youdim MBH, Ulitzur S. A new rapid and sensitive bioluminescence assay for monoamine oxidase activity. *J Neurochem* 1985;44:1378-84.

Könyvfejezet:

2. Siesjö BK, Wieloch T. Fatty acid metabolism and the mechanisms of ischemic brain damage. In: *Reivich M, Hurtig HI* (eds.). Princeton conferences on cerebrovascular diseases. Vol. 13: Cerebrovascular diseases. New York: Raven Press; 1983. p. 251-68.

Könyv:

3. Daly JW, Kuroda Y, Phillis JW, Shimizu H, Ui M. Physiology and pharmacology of adenosine derivatives. New York: Raven Press; 1983. p. 32-4.

Illusztrációk

Az ábrákat külön borítékban kérjük, ne legyenek összekapcsolva. Minden ábra hátlapján, ragasztott címkén szerepeljen az ábra száma és irányítottsága.

Az ábramagyarázatokat is dupla sorközzel, külön lapon kérjük beküldeni. Az ábraaláírás legyen rövid,

mégis eléggé informatív ahhoz, hogy kellően magyarázza az ábrát; számozásuk összhangban legyen a szövegbeni említés sorrendjével; az ábramagyarázatok tartalmazhatnak olyan rövidítéseket, amelyek az ábrán is szerepelnek.

A jó minőségű reprodukálhatóság érdekében az összes illusztrációt, vonalábrát és tónusos képet egyaránt kérjük szabványméretű fotók formájában beküldeni, eredeti alakjukban, montírozás, vágás nélkül, illetve elektronikusan *jpg formátumban* (legalább 300 dpi felbontással). Az ábrák készítésénél csak tusrajzok vagy grafikus szoftverek lézerprinterrel előállított termékei fogadhatók el, gépirás, mátrixprinterrel előállított szöveg vagy ábra nem megengedett. A betűk és szimbólumok méretezésénél ügyelni kell arra, hogy még kicsinyítés esetén is megtartsák jó olvashatóságukat. Minden esetben az eredeti rajzok fotóit kérjük, mikrofotóknál a lépték feltüntetése elengedhetetlen. Külön engedély szükséges a képen felismerhető betegek fotóinak közléséhez.

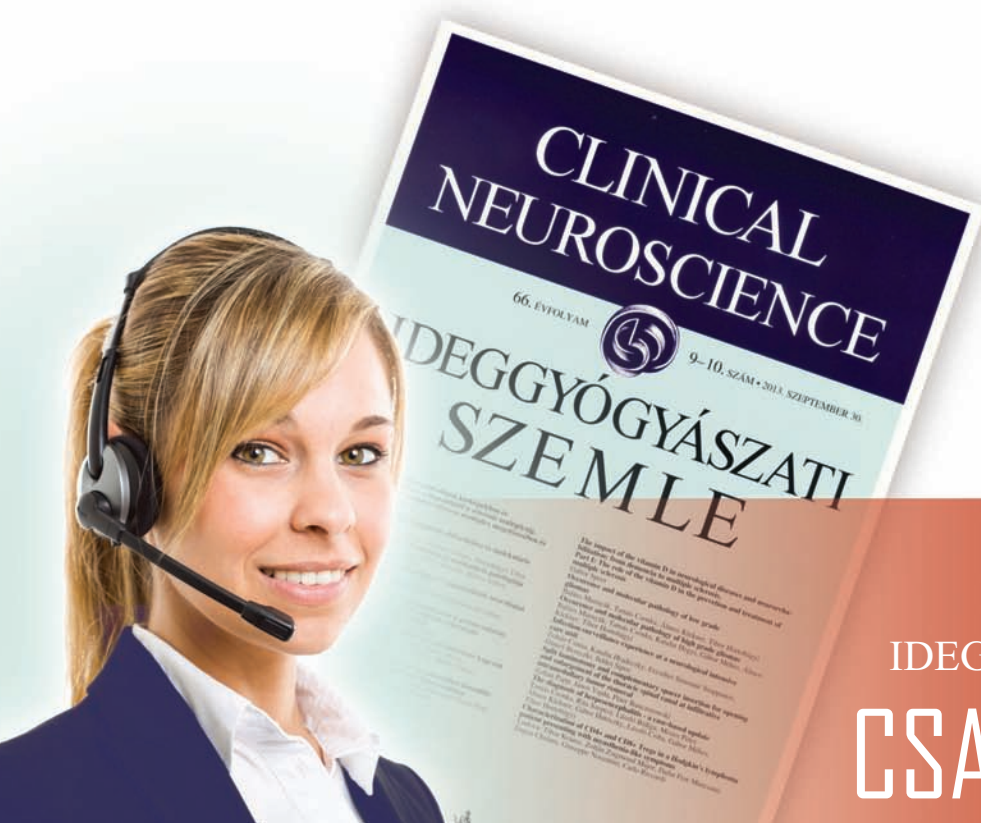
A táblázatok kettős sorközzel kell elkészíteni és a hivatkozás sorrendjében arab számokkal számozni; a cím tömör legyen, de elegendő ahhoz, hogy az olvasó számára leírja a tartalmat anélkül, hogy a szöveget kelljen átnézni magyarázatért. Kerüljük a függőleges vonalakat, és külön sorközzel válasszuk el a táblázat egyes részeit! A táblázatban megengedhetők olyan rövidítések, amelyek a szövegben nem, de lábjegyzetben kell megmagyarázni jelentésüket.

Rövid közlemények

A rövid közlemény olyan új ötletek elterjesztésének az eszköze, amelyek a megjelentetés időpontjában még nem értek meg nagyobb klinikai vagy experimentális sorozatban történő kipróbálásra. Úttörő módszerek, berendezések, műszerek és alkalmazások, előzetes klinikai vagy kísérletes előtanulmányok (amennyiben jól tervezettek és gondosan kivitelezettek) a legvalószínűbb jelöltek az ezen a helyen történő közlésre.

A rövid közlemény nem lehet több 10–15 000 karakter terjedeleminél és nem tartalmazhat többet hat táblázatnál vagy ábránál, valamint 10 irodalmi idézetnél. Az illusztrációkkal szemben támasztott minőségi követelmény megegyezik a teljes terjedelmű dolgozatokéval.

A rövid közleményekben is világosan meg kell jelölni a vizsgálat célját, a módszereket, tartalmazza az eredményeket, egy rövid diszkussziót és a következtetéseket. A címnek rövidnek és találónak kell lennie. Talán a jól elkészített poszter típusú prezentáció lehet az előképe egy rövid közleménynek.



IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE CSAK EGY HÍVÁS!

Akár meghosszabbítani szeretné korábbi előfizetését, akár újat kíván kötni, Önnek nincs más dolga, mint felhívni bennünket az 1 316 4598 számon, ahol személyesen egyeztethet sokszínű további ajánlatunkról is:

- ingyenesen igényelhet példányt az Önnél hiányzó korábbi számainkból*
- igény esetén tematikus válogatást küldünk Önnek korábbi cikkeinkből
- további 9 lapból választhat előfizetése mellé, kedvező keresztelőfizetési konstrukcióban.

Hívja az **1 316 4598**-as telefonszámot!
(nem emelt díjas telefonszám)

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

AZ EGYETLEN IMPAKTFAKTORRAL RENDELKEZŐ,
MAGYAR NYELVŰ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT
MAGYARORSZÁGON.

* a kiadó rendelkezésére álló portfóliójából, maximum 2 példány erejéig.

Az előfizetési díj:	7900 Ft/év.
Előfizetői csomagjainkról bővebben:	www.elitmed.hu/kiadvanyaink//ideggyogyaszatiszemle
Ön csekken vagy átutalással is megrendelheti a lapot	Bankszámlaszám: 10404089-40810913,
vagy emailen is leadhatja rendelését:	terjesztes@lam.hu
Kiadja:	Literatura Medica Kiadó



Lamolep[®]
lamotrigin

A teljesebb életért



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431 4907 www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

LAMOLEP, lamotrigin ATC: N03AX09 **Javallatok:** *Epilepszia* F: monoterápiában vagy egyéb antiepileptikumokhoz adva parciális, ill. generalizált rohamok, Lennox-Gastaut szindrómához társuló görcsrohamok. *Bipoláris betegségben* hangulatstabilizátorként. **Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni érzékenység, súlyos májműködési zavarok, 2 év alatti életkor, bipoláris betegség kezelése 18 éves kor alatt. **Adagolás:** *Epilepszia monoterápiában:* 12 év felett kezdő adag: napi 1×25 mg 2 hétig, majd 1×50 mg 2 hétig, majd 1-2 hetenként 50-100 mg-mal emelhető, fenntartó adag: napi 100-200 mg 1-2 részletben, szükség esetén napi 500 mg-ig emelhető. 2-12 év: Na-valproát mellett kezdő adag: napi 1×0,15 mg/ttkg 2 hétig, utána napi 1×0,3 mg/ttkg 2 hétig, majd 1-2 hetenként max. 0,3 mg/ttkg-mal emelve, fenntartó adag: 1-5 mg/ttkg/nap 1-2 részletben, max. 200 mg. Enziminduktor antiepileptikummal: napi 0,6 mg/ttkg 2 részletben 2 héten át, utána 1,2 mg/ttkg/nap 2 részletben további 2 héten át, majd 1,2 mg/ttkg-mal emelve, fenntartó adag: 5-15 mg/ttkg 2 részletben, max. napi 400 mg. *Bipoláris betegség:* enziminhibitorok mellett kezdő adag: 25 mg másnaponként 2 hétig, fenntartó adag: napi 100 mg, szükség esetén 200 mg. Enziminduktorok mellett kezdő adag: napi 1×50 mg 2 hétig, fenntartó adag: napi 2×200 mg a 7. héttől. **Mellékhatások:** *Epilepszia:* bőrkiütés, ingerlékenység, fejfájás, álmoság/álmatlanság, szédülés, tremor, nystagmus, ataxia, diplopia, homályos látás, nausea, egyéb GI panaszok, fáradtság. *Bipoláris betegség:* bőrkiütés, fejfájás, izgatottság, aluszékonyság, szédülés, arthralgia, izomfájdalom, hátfájás. **Gyógyszerkölcsonhatás:** Na-valproát, enziminduktor antiepileptikumok. **Figyelmeztetés:** Súlyos bőrkiütés kialakulhat, gyermekek esetén a kiütés kezdeti képe összetéveszthető infekcióval. Bőrkiütés jelentkezése esetén szedését le kell állítani (kivéve, ha egyértelműen nem a gyógyszer okozza). Veseelégtelenségben óvatosan adható. Az adagokat fokozatosan kell csökkenteni. Vese- és májbetegség esetén az adagolás módosul. Járművezetéshez szükséges képességeket befolyásolhatja. Alkalmazása terhesség és szoptatás alatt relatíve ellenjavallt. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Teljes ár:** LAMOLEP 25 mg tabletta 30×: 1506 Ft, LAMOLEP 50 mg tabletta 30×: 2209 Ft, LAMOLEP 100 mg tabletta 30×: 3149 Ft, LAMOLEP 200 mg tabletta 30×: 9585 Ft. **TB támogatás:** Eü. 90%-os támogatás vehető igénybe az 5/a/2 és a 7/a/1 igénypontra megfelelően: LAMOLEP 25 mg tabletta 30×: 1355 Ft, LAMOLEP 50 mg tabletta 30×: 1988 Ft, LAMOLEP 100 mg tabletta 30×: 2834 Ft, LAMOLEP 200 mg tabletta 30×: 8589 Ft. **Térítési díj:** LAMOLEP 25 mg tabletta 30×: 151 Ft, LAMOLEP 50 mg tabletta 30×: 221 Ft, LAMOLEP 100 mg tabletta 30×: 315 Ft, LAMOLEP 200 mg tabletta 30×: 996 Ft. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. **Alkalmazási előírat OGYI engedély száma:** 6778/40/2004. **További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz!** Lezárás dátuma: 2014.05.14.