

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2014. JÚLIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLÉ

Natalizumabterápia, 2013

Karácsony Mária, Bencsik Krisztina, Vécsei László

Depressió Parkinson-kórban

Rihmer Zoltán, Gonda Xénia, Döme Péter

Talán mégis jobban fáj, mint gondolnánk!

– Újszülöttkori fájdalom

Mikos Borbála

Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre

Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit,

Deli Gabriella, Janszky József, Komoly Sámuel

Egyszeri nagy dózisu patkány részagy-besugárzás BrainLab sztereotaktikus rendszerrel

Farkas Róbert, Kalincsák Judit, Kovács Péter, Aradi Mihály,

Bellyei Szabolcs, Weiczner Roland, Sebestyén Zsolt, Plangár Imola,

Hideghéty Katalin

Új önkítöltős migrénszűrő eszköz diagnosztikus hatékonyságának vizsgálata

Csépány Éva, Bozsik György, Kellermann István, Hajnal Boglárka,

Scheidl Erika, Palásti Ágnes, Tóth Marianna, Gyüre Tamás, Ertsey Csaba

Anti-glutamát-dekarboxiláz antitestek: kapcsolat a lokalizációfüggő epilepszia, a stiff-person-szindróma és az 1-es típusú diabetes mellitus között

Szűcs Anna, Barcs Gábor, Winkler Gábor, Soós Zsuzsanna,

Folyovich András, Kelemen Anna, Várallyay Péter, Kamondi Anita

Natalizumab therapy, 2013

Mária Karácsony, Krisztina Bencsik, László Vécsei

Depression in Parkinson's disease

Zoltán Rihmer, Xénia Gonda, Péter Döme

Maybe it hurts more than you think!

– Neonatal pain

Borbála Mikos

The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease

Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák,

Gabriella Deli, József Janszky, Sámuel Komoly

Single dose irradiation of defined region of rat brain with stereotactic BrainLab system

Róbert Farkas, Judit Kalincsák, Péter Kovács, Mihály Aradi,

Szabolcs Bellyei, Roland Weiczner, Zsolt Sebestyén, Imola Plangár,

Katalin Hideghéty

Examining the diagnostic accuracy of a new migraine screener

Éva Csépány, György Bozsik, István Kellermann, Boglárka Hajnal,

Erika Scheidl, Ágnes Palásti, Marianna Tóth, Tamás Gyüre, Csaba Ertsey

Anti glutamate-decarboxylase antibodies: a liaison between localisation related epilepsy, stiff-person syndrome and type-1 diabetes mellitus

Anna Szűcs, Gábor Barcs, Gábor Winkler, Zsuzsanna Soós,

András Folyovich, Anna Kelemen, Péter Várallyay, Anita Kamondi



L

M



Bővült az eLitMed-en elérhető lapok száma!

Legújabb online elérhető lapunk:
a Magyar Orvos



Kiadónk rangos és elismert
orvosi lapportfóliója
folyamatosan bővül

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

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

Mérvadó, naprakész tartalom

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



7–8. SZÁM • 2014. JÚLIUS 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 Gyermekneurológiai 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

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

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

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 Pernecky Mainz
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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

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

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

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

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

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: LITERATURA  MEDICA
KIADÓ KFT.

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
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 KÖZLEMÉNYEK

Natalizumabterápia, 2013 220
Karácsony Mária, Bencsik Krisztina, Vécsei László

Depresszió Parkinson-kórban 229
Rihmer Zoltán, Gonda Xénia, Döme Péter

Talán mégis jobban fáj, mint gondolnánk!
– Újszülöttkori fájdalom 237
Mikos Borbála

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés hatása az életminőségre 245
Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsanna, Ács Péter, Bosnyák Edit, Deli Gabriella, Janszky József, Komoly Sámuel

Egyszeri nagy dózisu patkány részagy-besugárzás BrainLab sztereotaktikus rendszerrel 251
Farkas Róbert, Kalincsák Judit, Kovács Péter, Aradi Mihály, Bellyei Szabolcs, Weiczner Roland, Sebestyén Zsolt, Plangár Imola, Hideghéty Katalin

Új önkítöltős migrénszűrő eszköz diagnosztikus hatékonyságának vizsgálata 258
Csépanyi Éva, Bozsik György, Kellermann István, Hajnal Boglárka, Scheidl Erika, Palásti Ágnes, Tóth Marianna, Gyüre Tamás, Ertsey Csaba

ESETISMERTETÉS

Anti-glutamát-dekarboxiláz antitestek: kapcsolat a lokalizációfüggő epilepszia, a stiff-person-szindróma és az 1-es típusú diabetes mellitus között 269
Szűcs Anna, Barcs Gábor, Winkler Gábor, Soós Zsuzsanna, Folyovich András, Kelemen Anna, Várallyay Péter, Kamondi Anita

FÓRUM

Agyi véna- és sinusthrombózisok 272
Gyuris Jenő

A natalizumabkezelés újraindítása és hosszú távú biztonságossága, hatékonysága sclerosis multiplexben a STRATA vizsgálatban 277
Csépanyi Tünde

Intravénás immunglobulin-kezelés neuroimmunológiai betegségekben 281
Komoly Sámuel

KÖNYVISMERTETÉS

Ars Neurologiae 283
Janka Zoltán

IN MEMORIAM

2014-ben Anyák napján elhunyt dr. Neuwirth Magda, a magyar gyermekepileptológia nagy alakja 288

REVIEW ARTICLES

Natalizumab therapy, 2013 220
Mária Karácsony, Krisztina Bencsik, László Vécsei

Depression in Parkinson's disease 229
Zoltán Rihmer, Xénia Gonda, Péter Döme

Maybe it hurts more than you think!
– Neonatal pain 237
Borbála Mikos

ORIGINAL ARTICLES

The impact of levodopa-carbidopa intestinal gel on health-related quality of life in Parkinson's disease 245
Norbert Kovács, Zsuzsanna Aschermann, Péter Ács, Edit Bosnyák, Gabriella Deli, József Janszky, Sámuel Komoly

Single dose irradiation of defined region of rat brain with stereotactic BrainLab system 251
Róbert Farkas, Judit Kalincsák, Péter Kovács, Mihály Aradi, Szabolcs Bellyei, Roland Weiczner, Zsolt Sebestyén, Imola Plangár, Katalin Hideghéty

Examining the diagnostic accuracy of a new migraine screener 258
Éva Csépanyi, György Bozsik, István Kellermann, Boglárka Hajnal, Erika Scheidl, Ágnes Palásti, Marianna Tóth, Tamás Gyüre, Csaba Ertsey

CASE REPORT

Anti glutamate-decarboxylase antibodies: a liaison between localisation related epilepsy, stiff-person syndrome and type-1 diabetes mellitus 269
Anna Szűcs, Gábor Barcs, Gábor Winkler, Zsuzsanna Soós, András Folyovich, Anna Kelemen, Péter Várallyay, Anita Kamondi

FORUM

Cerebral venous and sinus thrombosis 272
Jenő Gyuris

Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study 277
Tünde Csépanyi

Intravenous immunglobulin therapy in neuroimmunological disorders 281
Sámuel Komoly

BOOK REVIEW

Ars Neurologiae 283
Zoltán Janka

IN MEMORIAM

Magda Neuwirth MD the top personality of Hungarian pediatric epileptology is departed on Mother's Day of 2014 .. 288



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Richter Gedeon Nyrt. (4. borítóoldal), AbbVie Kft. (244. oldal), Biogen Idec Magyarország (276. oldal), CSL Behring Kft. (280. 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

NATALIZUMABTERÁPIA, 2013

KARÁCSONY Mária¹, BENCSIK Krisztina¹, VÉCSEI László^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Kapcsolódó



cikk online

A sclerosis multiplex (SM) fiatal felnőttek körében a leggyakrabban előforduló, a központi idegrendszeret érintő krónikus betegség. Oki terápia nem ismert, jelenleg hat gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére. Az első vonalbeli gyógyszerek a betegek közel 2/3-ában jelentősen lecsökkentik az SM aktivitását, míg a maradék 1/3-ának áttörő betegsége van. Ezekben az esetekben a betegség a terápia mellett is progrediál – ekkor alkalmazunk a másodvonalbeli terápiákat.

A második vonalban alkalmazott natalizumab hatáserőssége megközelítően duplája az első vonalban alkalmazott szereknek, mellékhatásprofilja azonban kedvezőtlenebb. A szer súlyos mellékhatásaként progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) alakulhat ki, melyet egy opportunista polyomavírus, a John Cunningham-vírus (JCV) okoz. A PML kialakulásának három nagy kockázati tényezője van: a beteg JCV-státusa, a natalizumabkezelés hossza és a terápiát megelőző immunosuppresszív kezelés. Ha a beteg JCV-negatív, a natalizumabterápia hossza és az esetleges megelőző immunosuppresszív kezelés nem befolyásolják a PML kockázatát, a betegség kialakulásának esélye 1:14 286. Amennyiben a betegek natalizumabterápia előtt nem kaptak immunosuppresszív kezelést és JCV-státusuk pozitív, a betegség kockázata két év után 1:192.

Ezeket az adatokat figyelembe véve két év után, szoros követés mellett úgy dönthetünk, hogy leállítjuk a natalizumabterápiát. A natalizumab felezési ideje három hónap, ez alatt az idő alatt nem adhatunk másik immunmoduláns gyógyszert. A betegség a természetes lefolyására jellemző relapszusráta alapján progrediál a továbbiakban, és mivel natalizumabterápiában részesülő betegeknek a kezelés megkezdése előtt magas aktivitású betegsége volt, a rebound effektus relapszushoz vezethet. A natalizumabterápia leállítása után jelenleg egy másik második vonalbeli szerre válthatunk, a fingolimodra, mely alkalmazása

NATALIZUMAB THERAPY, 2013

Karácsony M, MD; Bencsik K, MD; Vécsei L, MD, DSc
Ideggyogy Sz 2014;67(7-8):220-228.

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic disease of the central nervous system in young adults. No curative therapy is known. Currently, six drugs are available that can reduce the activity of MS. The first-line drugs can completely reduce the activity of the disease in nearly two-thirds of the patients. In the remainder, who suffer from breakthrough disease, the condition of the patient worsens, and second-line therapies must be used.

The second-line drug natalizumab exhibits almost double efficacy of the first-line drugs, but also have less favourable adverse effects. As a severe side-effect for instance, natalizumab carries the risk of the development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), caused by a polyoma virus, the JC virus. There are three major risk factors for PML: an anti-JCV antibody status, a long duration of natalizumab treatment and prior immunosuppressant therapy. The lowest-risk group (1:14 286) comprises of patients who are anti-JCV antibody-negative, in whom the prior immunosuppressant use and duration of natalizumab therapy do not influence the risk of PML. With no prior immunosuppressant treatment, the incidence of PML increases to 1 in 192 patients after 2 years among those who are anti-JCV antibody-positive.

These data may lead the physician to decide to discontinue natalizumab treatment. The half-life of natalizumab is three months; during this time other therapies can not be administered and the patients encounter the rebound effect: as the patients receiving natalizumab therapy displayed a high disease activity before treatment, the rebound effect can lead to relapses. After the termination of natalizumab second-line disease-modifying therapy with fingolimod may be introduced; no PML cases occur in response to fingolimod treatment.

In the large majority of patients taking natalizumab who do not develop PML, this drug is highly effective and can prevent the progression of MS.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (06-62) 545-348, (06-62) 545-351, fax: (06-62) 545-597. E-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2013. május 12. Elfogadva: 2013. július 2.

www.elitmed.hu

mellett az eddigi ismereteink szerint PML nem alakul ki. A natalizumabterápia két év utáni folytatása magában hordozza a PML veszélyét a betegek 0,5%-ában, ugyanakkor a többi betegnél PML nem alakul ki, és egy hatékony, a betegség aktivitását felfüggesztő terápiát kapnak. A terápia nyújtotta előny és a PML-kockázat mérlegelése minden beteg esetén egyénre szabottan kell, hogy megtörténjen, figyelembe véve a betegség aktivitását, a progresszió- és MRI-aktivitás mértékét a kezelés előtt.

Kulcsszavak: sclerosis multiplex, relapszus-remisszió, natalizumab, progresszív multifokális leukoencephalopathia, interferon- β , glatiramer-acetát

A sclerosis multiplex (SM) az europid rasszban, fiatal felnőttek körében a leggyakrabban előforduló, a központi idegrendszert érintő krónikus betegség. 2001-ben az SM prevalenciája Csongrád megyében 62/100 000 volt, az SM-populáció 54%-át relapszus-remisszió (RR) kórfarmájú betegek adták¹. A betegek 90%-ában az SM lefolyását relapszusok és remissziók jellemzik az első 10-15 évben, majd a továbbiakban a kórképet már szekunder progresszív formának nevezzük. Ekkor relapszusok már nem jelentkeznek, csak lassú, folyamatos progresszió észlelhető.

Relapszusszám és a betegség lefolyása

Összefüggés állapítható meg a betegség első szakaszát jellemző relapszusok száma és a későbbi progresszió között. Azok esetében, akiknél a betegség első két évében egy relapszus jelentkezett, az EDSS 4–5 pontot 15 év kórlefordulás alatt érik el, és várhatóan 25 év után sem haladja meg az 5–6 pontos értéket. Ezek a betegek általában járóképesekek maradnak. Ha az első két évben 4–6 relapszus is jelentkezett (ami a betegség nagyobb aktivitását jelzi), akár 5–10 év kórtörténet után már a súlyos mozgáskorlátozottság jelei észlelhetők (EDSS 5–6

1. táblázat. A relapszusszám változása és az EDSS-érték

Relapszusszám az első két évben	EDSS 3	EDSS 6
Egy	13 év	20 év
Kettő	8 év	17 év
Három	9 év	18 év
Négy	8 év	14 év
Öt vagy több	3 év	7 év

The benefit of therapy and the risk of PML must be considered on an individual basis, with regard to the disease activity, the progression and the MRI activity, before natalizumab therapy is implemented.

Keywords: multiple sclerosis, relapsing-remitting, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, interferon beta, glatiramer acetate

pont), a betegek 70%-a nem éri meg a 25 év kórtörténetét².

A betegség természetes lefolyását vizsgáló tanulmányok szerint az EDSS 3 pont már irreverzibilis axonkárosodásra utal. Ugyanakkor az EDSS 3-ról 6-ra romlás idejét nem befolyásolja, hogy a beteg mennyi idő alatt érte el az EDSS 3 pontot. Az első két év relapszusszáma, valamint az EDSS 3, illetve EDSS 6 pontig történő progresszió között összefüggés mutatható ki. Két év alatt egy relapszus esetén az EDSS 6 pontig eltelt idő 20 év, míg ugyanezen időszak alatt öt, vagy több relapszus esetén ez mindössze hét év (**1. táblázat**)².

Terápia

A sclerosis multiplexben nem áll rendelkezésünkre oki terápia. A betegség patomechanizmusa alapján az ideális terápia kettős támadáspontú. Egyrészt a gyulladás csökkentése, másrészt a neuroprotekciónak hozhat a betegek számára megfelelő állapotstabilizálást. A napjainkban alkalmazott gyógyszereknek a neuroprotekciónak befolyásoló hatására csak közvetett bizonyítékok vannak.

A relapszus-remisszió kórfarmájú betegeknél a terápia célja a stabil, tünetmentes állapot meghosszabbítása, az újabb relapszus kialakulásának megelőzése vagy elkerülése.

IMMUNMODULÁLÓ GYÓGYSZEREK

Jelenleg hat gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére.

Az első vonalban alkalmazott interferon- β -1a-val és - β -1b-vel, valamint glatiramer-acetáttal közel 20 év klinikai tapasztalata gyűlt össze. Az interferonok hosszú távú alkalmazása nemcsak a progresszió-

ót lassítja, hanem csökkenti a halálozási rátát is: IFN- β -1b-vel kezelt betegek 16 éves követése során a mortalitási ráta 5–8% volt, míg ugyanez az arány a placebo csoportban meghaladta a 18%-ot³. IFN- β -1b-kezelés hatására jelentősen javult a betegek életminősége⁴. Hasonló eredményeket kaptak a glatiramer-acetát (GA) hosszú távú követésével kapcsolatban is. Tíz-tizenöt év kezelés után is csak minimális kimutatható progresszió fordult elő GA-vel kezelt betegek között. A gyógyszer alkalmazása mellett nem volt kimutatható antitesttermelés és ismert gyógyszer-interakció, ami a GA kedvező alkalmazhatóságát bizonyítja⁵. A GA-kezelés hatására betegek szintén stabilabbnak ítélték meg állapotukat⁶.

Az interferon- β -1b hosszú távú hatásai saját vizsgálatunk alapján is kedvezőnek bizonyultak⁷. Összesen 36 beteg kapta a szert 1996 és 2002 között. Ezen hat év kezelés alatt a relapsusráta 80%-kal csökkent és a terápia lassította az SM progresszióját. A vizsgálat alatt ugyan szignifikánsan emelkedett az EDSS-pontszám értéke (kiindulási érték: $1,77 \pm 1,19$; hat év kezelés után: $2,21 \pm 1,48$), de ez az érték jelentősen alacsonyabb volt, mint ami 10-15 év természetes kórlefolyás során várható lenne⁷.

Az első vonalbeli szerek mellékhatásprofilja kedvező, ugyanakkor a relapsusráta-csökkentő hatásuk placebóval szemben körülbelül 30-35%⁸⁻¹¹.

Az első vonalbeli gyógyszerek a betegek közel 2/3-ában csaknem teljesen lecsökkentik az SM aktivitását, míg a maradék 1/3-ának áttörő betegsége van. Ennek több oka lehet: egyrészt nem megfelelő beteg-együttműködés (compliance), másrészt neutralizáló antitestek keletkeznek az adott gyógyszer ellen. Áttörő betegséget okozhat még az SM magas aktivitása is. Ebben az esetben az első vonalbeli szerek csökkentik ugyan a relapsusrátát, de nem tudják felfüggeszteni a progressziót. A betegség aktivitása a terápia ellenére nem csökken, ismételt relapszusok, EDSS-ben bekövetkezett progresszió, MRI-vel kimutatható új és gadolíniumhalmozó laesiók megjelenése bizonyítja terápia mellett a betegség aktivitását¹².

Áttörő betegség esetén indokolt a második vonalbeli terápiákra váltás. A második vonalban alkalmazott natalizumab és fingolimod hatásere ssége megközelítően duplája az első vonalban használt szereknek, mellékhatásprofiljuk azonban kedvezőtlenebb^{13, 14}.

Natalizumab

A natalizumab a humán $\alpha_4\beta_1$ -integrin α_4 -alegységéhez kapcsolódik, így gátolja annak működését. Az

$\alpha_4\beta_1$ -integrin sejtfelszíni receptor, mely az adhéziónak a molekulák csoportjába tartozik. Nagymértékben találhatóak a lymphocyták felszínén (neutrophilek felszínén nincsenek). A molekula az erek (többek között az agyi erek) endothelsejtjein gyulladást okozó citokinek, mediátorok hatására expresszálandó vascularis sejtadhéziós molekula 1-gyel (VCAM-1) kapcsolódik össze, és a kettő interakciója következtében a lymphocyták átvándorolnak a vér-agy gáton. E mechanizmus következménye a gyulladást okozó sejtek felszaporodása az agyi parenchymában a gyulladás helyén, melynek következtében demyelinatio, axonkárosodás, végső soron plakkképződés figyelhető meg. Az $\alpha_4\beta_1$ -integrinhez kötődhetnek még további ligandok, mint például fibronectin és/vagy oszteopontinok. E ligandokkal való kapcsolódás módosíthatja a fehérvérsejtek érését, aktivációját, mely következtében a lymphocyták könnyebben hozzáférnek a központi idegrendszerben a parenchymához. A natalizumab szelektíven kötődik az integrin α_4 -régiójához, gátolja a VCAM-1-hez történő adhéziónak, megakadályozza a lymphocyták parenchymába történő vándorlását – ez által csökken a gyulladást okozó válasz, csökken az SM-laesiók kialakulásának, növekedésének kockázata¹³.

A natalizumab 68%-kal csökkenti a relapsusrátát, 83%-kal kevesebb az újonnan megjelenő laesiók száma MR-felvételen, továbbá 92%-kal kevesebb volt az összes laesiók száma a natalizumabbal kezelt csoportban, mint a placebo csoportban^{13, 15}. A terápia hatásosságát jelzi a betegek EDSS-pontszámának javulása ($\geq 1,0$ pont csökkenés). Ez a javulás korrelál az életminőségben bekövetkezett javulással¹⁶. Kétéves periódusban a szer csökkenti a betegség aktivitását mind klinikai, mind radiológiai (MRI-követés) szempontból¹⁷.

Bár a natalizumab kétszer hatékonyabb SM-specifikus terápia, mint az első vonalbeli szerek, de hasonló hosszú távú, nagy beteganyagra vonatkozó hatásait, mellékhatásait leíró tanulmányok, mint az első vonalbeli terápiák esetén, még nem ismertek.

Placebokontrollos vizsgálatában¹³ a következő mellékhatások fordultak elő: fejfájás, fáradtság és hányinger. Ezek a tünetek leginkább az 1–7. infúzió között jelentkeztek, a gyógyszer beadását követően spontán vagy tüneti terápiára szüntek, nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését¹⁸. Túlérzékenységi reakció a betegek 4%-ánál, anafilaxiás, illetve anafilaktoid reakció a terápiában részesülő egyének <1%-ánál fordult elő¹³. Túlérzékenység az infúzió megkezdése után, illetve a terápiát követő első órában lépett fel. Terápia felfüggesztése és későbbi újraindítása esetén fokozódik a hiperszenzitív reakció esélye. Herpesz (HSV) -infekció-

2. táblázat. A PML előfordulásának esélye a három fő kockázati tényező tükrében

	Negatív	JCV-ellenes ellenanyagstátusz	
		Megelőző immunszuppresszív kezelés nem volt	Megelőző immunszuppresszív kezelés volt
Natalizumabkezelés ≤24 hó	1:14 286 0,07/1000 beteg	1:1667 0,6/1000 beteg	1:556 1,8/1000 beteg
Natalizumabkezelés ≥24 hó	1:14 286 0,07/1000 beteg	1:192 5,2/1000 beteg	1:94 10,6/1000 beteg

kat is leírtak: egy fatális és egy nonfatális HSV-encephalitis és egy nonfatális herpes meningitis-et található az irodalomban¹⁸.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Hatékonyága ellenére a natalizumabot második vonalbeli szerként alkalmazzák, mert súlyos mellékhatásként progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) alakulhat ki. Ezt a kórképet egy opportunistá kórokozó, a polyomavírusok családjába tartozó John Cunningham-vírus (JCV) okozza. A vírus első fertőzést követően a vesékben és a nyirokszervekben perzisztál, majd a reaktivációt követően a véráram útján jut el az agyba és ott okoz PML-t¹⁹. Ez a betegség a központi idegrendszer súlyos fokú demyelinációjával jár, mivel a JCV megfertőzi és elpusztítja az ép oligodendrogliaát, amelyek a myelinhüvely fenntartásáért felelősek.

A PML az immunhiányos állapot sajátja, leírták már HIV-betegekben és szervtranszplantáció átesetteknél is^{20, 21}. Amerikai és angol felmérés alapján nem volt olyan PML, ahol a beteg ne kapott volna valamilyen immunszuppresszív szert, vagy ne lett volna immunszuppresszált állapotban²².

A lakosság 58%-ában mutatható ki a JCV-pozitivitás²³, férfi SM-betegek 64%-a, a nők 53%-a bizonyult szeropozitívnak²⁴.

A natalizumab törzskönyvezésekor a PML kockázata 1:1000 volt, azonban ekkor még nem állt rendelkezésre megbízható szűrő módszer a JC-vírus kimutatására. Napjainkban második generációs assaytechnikát (kétlépeses ELISA) alkalmazunk a JC-vírussal való fertőzöttség detektálására²⁵, melynek specificitása 100% (keresztreakciót nem ad egyéb polyomavírusokkal). A módszer validálása során az összes olyan mintából kimutatták az anti-JCV antitestet (100%), ahol a betegeknek később PML-t diagnosztizáltak. Ez az arány jelentősen magasabb volt a vártnál. Az eredményeket összefoglalva, az új, kétlépeses ELISA módszer hatékony a JCV-státusz megállapítására, a PML kockázatának becslésére.

Ezen assay szenzitivitása 97,5%-os, a fennmaradó eseteket az álnegatív minták adják²⁵. Ezért a napi gyakorlatban minden JCV-ellenes antitestre negatív beteget félvényként újra kell szűrni a szerokonverzió kockázata miatt²⁶. Jelenleg is folynak kutatások egy új, érzékenyebb szűrő módszer irányába, hogy az álnegatív esetek számát nullára csökkentse.

A natalizumab terápiás alkalmazása mellett fontos kérdés: hogyan értékeljük, ha a beteg JCV-pozitív? Ismert, hogy a PML három legnagyobb kockázati tényezője a JCV-státusz, a natalizumabterápia hossza (két év után nagyobb kockázat) és a terápiát megelőző immunszuppresszív (például mitoxantron-, ciklofoszfamid-) kezelés²⁷. Ha a terápia ideje kevesebb, mint 24 hónap, a kockázat 1:1667 akkor, ha a beteg nem részesült natalizumabkezelés előtt immunszuppresszív terápiában. Ez a szám 1:556-ra módosul, ha a beteg például mitoxantron kapott a natalizumabterápia elindítása előtt. Két év natalizumabterápia után immunszuppresszív kezelésben nem részesülő betegek körében a PML kialakulásának kockázata 1:192, míg megelőző immunszuppresszív kezelés esetén jelentősen nő a kockázat: 1:94. Abban az esetben, ha a beteg JCV-negatív, a natalizumabterápia hossza és az esetleges megelőző immunszuppresszív kezelés nem befolyásolják a PML kockázatát, az esély 1:14 286²⁸ (**2. táblázat**).

Ugyanakkor, natalizumabterápia felfüggesztése után (hiába csökken a PML kialakulásának kockázata) a betegség a természetes lefolyására jellemző relapsusráta alapján progrediál a továbbiakban. A betegség aktivitása visszatér, a betegeknek újabb relapsusai lesznek²⁹. Ezeket a tapasztalatokat abban az esetben is leírták, amikor a betegeket fingolimodra állították át³⁰. Megfigyelhető azonban, hogy a natalizumabterápia felfüggesztése után a relapsusráta nem emelkedik a kezelés előtti ráta fölé³¹.

Legújabb tanulmányok szerint a betegek 69%-a azért hagyja abba a natalizumabterápiát, mert félnek a PML kialakulásától³⁰.

Olaszországban a natalizumabterápia leállításá

3. táblázat. A PML és az SM-relapszus elkülönítése

	SM-relapszus	PML
Kezdet	hirtelen kezdet	szubakut kezdet
Kifejlődés	órák, napok alatt	hetek alatt
Lefolyás	kezelés nélkül is bekövetkezhet spontán remisszió	progresszív – komatózus állapot; kezelés nélkül letális kimenet
Tünetek	izomspazmusok, érzészavarok, látótérkiesés, visuscsökkenés, élénk reflexek, törzsataxia, végtag- és izomgyengeség, fájdalom, nystagmus, szédülés, vizeletürítési zavar	afázia, viselkedési zavarok, diplopia, neuropszichológiai elváltozások, érzészavar, hemiparesis, epilepsziás roham

után, havi rendszerességgel szteroiddal kezelték a betegeket, teoretikusan megelőzendő a relapszusokat. Ez az elképzelés nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket³². Jelenleg nincs olyan bizonyíték, amely ilyen esetben útmutatót adna a lehetséges, választható terápiákról.

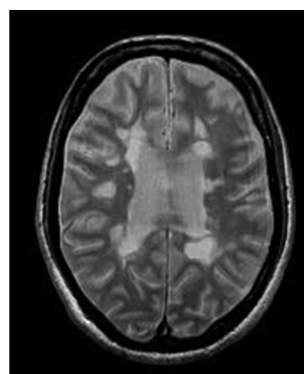
A natalizumab placebokontrollos vizsgálatában a gyógyszer 0,26-ra csökkentette az éves relapszusrátát. A vizsgálat végén 126 beteg esett át legalább egy relapszuson két év alatt [627 beteg kapott a vizsgálat alatt natalizumabot, 501 (80%) beteg relapszusmentes volt]¹³. Mivel a betegek 20%-ánál fordult elő relapszus, natalizumabterápia alatt fontos a neurológiai tünetek pontos és gyors felmérése, a betegek figyelmes kivizsgálása. Egy-egy állapotrosszabbodás hátterében ugyanis PML vagy egyéb opportunista fertőzés állhat!

A megkülönböztetéshez fontos ismerni a relapszusok, illetve a PML tünetei közötti különbségeket. A relapszusok hirtelen kezdődnek, kifejlődésük órák-napok alatt végbemegy, ezt követően kezelés nélkül is kialakul a spontán remisszió. Szteroidterápia hatására 1-2 hét alatt a beteg remisszióba kerül (3. táblázat).

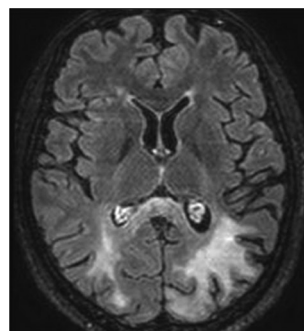
A PML szubakut formában indul, hetek alatt alakul ki, lefolyása progresszív. Tünetei a következők lehetnek: afázia, viselkedési és neuropszichológiai elváltozások, retrochiasmális vizuális deficitek, hemiparesis, epilepsziás roham. Leírtak általános izomgyengeséget, zsidbadást, égő fájdalmat kezdeti tünetként³³ (3. táblázat).

PML-gyanú a beteg fizikai státusában bekövetkező változás alapján merül fel. A betegség és SM-relapszus elkülönítésében segíthet az MR-vizsgálat. Jellegzetes eltérések láthatóak a felvételeken, melyek a PML korai diagnózisát is segítik. 2012-ben *Yousry* és munkatársai a következőkben definiálták a PML-es laesiók MR-megjelenését³⁴: a kéreg alatt helyezkednek el (az esetek 100%-ában), a szürkeállomány felé élesen elhatárolódnak, míg a fehérállomány felé a laesio határa nem egyértelmű. T2-felvételen hiperintenzitás látszik, míg T1-súlyo-

1. ábra. SM-laesiók – dr. Vörös Erika anyagából (SZTE, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Radiológiai Klinika)



2. ábra. PML-elváltozás – dr. Barsi Péter anyagából (PTE, Neuroradiológiai Klinika; SE, MR Kutatóközpont)



zott felvételeken az elváltozás általában hipointenzív. A laesiók általában nagy kiterjedésűek (>3 cm), sőt összefolyó területeket alkotnak.

Az 1. ábrán típusos SM-laesiók látszanak, a másik MR-felvétel egy PML-esetet ábrázol (2. ábra).

Ha a fizikai státus, illetve az MR-lelet alapján a PML biztosan kimondható, nem szükségesek további diagnosztikai lépések. Nem egyértelmű esetekben a diagnózist segítheti a JC-vírus DNS-kimutatása liquorból.

PML-gyanú esetén elsődleges lépés az immunrendszer helyreállítása. Mivel a natalizumab felezési ideje három hónap, siettetni kell a kiürülését a

szervezetből. Erre lehetséges módszer a plazmaferézis^{26, 35} vagy az immunadszorpció lehet. Három egymást követő plazmaferézis (5–8 nap alatt) 70–80%-ra csökkentette a vérben kimutatható natalizumab mennyiségét. További plazmaferézis (5–10 napig) elvégzése esetén a vérben mérhető natalizumab szintje a terápiás alá csökken. A natalizumab abbahagyása és a plazmaferézis mellett a megadózisú szteroidkezelés³⁶ a jelenlegi terápiás ajánlás.

A túlélést javíthatja, ha az érintett beteg fiatal; ha a PML diagnózisa előtt az EDSS-érték alacsony volt; illetve a diagnózis mielőbbi felállítása. Minél kevesebb idő telik el az első tünetek megjelenésétől a terápia megkezdéséig, annál kedvezőbb a beteg életkilátása³⁷.

PML-re adott terápia alatt az immunrendszer helyreállításának következményeként számos esetben leírták az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindrómát (IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)³⁸. Az IRIS neurológiai rosszabbodással jár, melyet a JCV által fertőzött agyszövet destrukciója és a szervezet erre adott immunválasza vált ki. MR-felvételen nő a gadolíniumhalmozó laesiók száma, kiterjedése. Agyoedema veszi körbe az elváltozást, ami a középvonali képleteket az ellenkező oldalra tolja, súlyos esetben herniatióig vezet³⁹. A klinikai rosszabbodás helyi gyulladásos reakció eredménye, mivel oedema keletkezik az érintett parenchymában. Állapotrosszabbodást jelenthet: hemiparesis, ataxia, beszédzavar, diplopia, kognitív és viselkedési zavarok romlása – tulajdonképpen a PML kezdeti tüneteinek a rosszabbodása. Súlyos esetben a beteg kómába eshet, és fatális kimenetelű is lehet a szindróma.

IRIS alatt csökkenhet a liquorban mérhető JCV mennyisége, de a vér-agy gát sérülése, illetve a sérült sejtekből kiszabaduló vírus emelheti a mért koncentrációt.

Ez az immunrekonstrukciós szindróma gyakoribb natalizumabasszociált PML-esetekben, mint HIV-betegek esetén³⁸. A kórképet szinte minden PML-betegnél leírták, akik megelőzően natalizumabkezelésben részesültek.

Az immunrekonstrukciót követő súlyos gyulladásos reakciót kezelni kell, hogy kivédjük az IRIS okozta károsodásokat. A kezelést és a beteg szoros monitorozását (MRI elvégzését is!) lehetőleg intenzív osztályon kell végezni az esetleges fatális kimenetel elkerülése miatt. Hosszan tartó megadózisú szteroidterápiát javasoltak intravénásan^{38, 40}. Jelenleg nem áll rendelkezésre ennek mennyiségére és időtartamára vonatkozó A típusú bizonyíték. A napi gyakorlatban 4-5 napig 1000 mg metilprednizolon adunk, majd per os metilprednizolon 1 mg/ttkg adagban mindaddig, míg a beteg állapota

nem stabilizálódik. A PML-betegek klinikai követeése mellett az MR-monitorizálás is szükséges.

2013. január 11-ig összesen 242 PML-esetet írtak le natalizumabterápián lévő SM-betegek körében világszerte¹⁸, az incidencia 2,13/1000 beteg²⁶. Az érintettek 22%-a halt meg PML következtében^{18, 26}.

Abban az esetben, ha a beteg már több mint 24 hónapja kapja a natalizumabterápiát, félévente kötelező MR-vizsgálatot végezni. Új relapszus, vagy bármilyen új gócba utaló jel esetén soron kívül kell MR-t készíteni, mert minden ilyen eset mögött PML lehetősége állhat.

Natalizumabterápia alatt a beteg fizikai státusának követeése mellett kognitív tesztek is rendszeresen kell végezni, hogy az esetlegesen bekövetkező bárminemű változásokat azonnal regisztrálni, szükség esetén kezelni tudjuk. A **4. táblázat** foglalja össze a natalizumabkezeléssel kapcsolatosan elvégzendő vizsgálatokat és kiegészítő teszteket.

Magyarországon a betegek többsége natalizumabterápia előtt nem kap immunsuppresszív kezelést, így a JC-pozitív betegekre két év után az 1:192 kockázat vonatkozik. Ez azt jelenti, hogy 192 betegből egy betegnél alakulhat ki PML két év natalizumabkezelés után.

Ha egy SM-beteget natalizumabterápiára állítunk be, két év után mérlegelni kell a követezőket. JCV-státustól és a terápiát megelőző betegségaktivitástól függően melyiknek nagyobb a kockázata: a betegnél PML alakul ki, vagy visszatér az SM aktivitása?

Terápiás lehetőségek két év natalizumabkezelés után

Két év natalizumabkezelés után a betegek 69%-a a PML kockázata miatt a terápia felfüggesztése mellett dönt³⁰. Mivel a gyógyszer felezési ideje három hónap, ezen időszak alatt nincs lehetőség új immunmoduláló szer beállítására. A kimosási periódus alatt, illetve után megjelenő ismételt relapszusokra számítani kell, visszatér a betegség terápia előtti aktivitása.

Natalizumabkezelés után, ha letelt a három hónap, két lehetséges út közül választhatunk¹⁸. Egyrészt visszaállítjuk a beteget első generációs gyógyszerre. Ez a megoldás nem célravezető, mivel a natalizumabbal kezelt betegek korábban az első vonalbeli terápiájuk mellett betegségaktivitást mutattak. Másik lehetőség, hogy váltunk egy másik, második generációs szerre (fingolimod), mely szintén hatékonyabb terápia relapszus-remisszió kórformájú SM-betegek esetében, mint az első vonalbeli kezelés⁴¹. Egy legújabb, 2012-es vizsgá-

4. táblázat. Natalizumabkezelés mellett elvégzendő vizsgálatok és kiegészítő tesztek

	Terápia megkezdése előtt	Háromhavonta	Félévente	Évente
Fizikális vizsgálat	+	+		
EDSS-meghatározás	+	+		
Laboratórium	+	+		
Vírusszerológia – hepatitis, herpes	+			
JC-vírus-szűrés	+		+ *	+ *
Kognitív tesztek	Digital Symbol Test	+	+	
	PASAT	+	+	
9 hole peg	+		+	
25 láb és 500 m séta	+		+	
Mantou-próba	+			
MRI	+		+ **	+
MSQoL 54 (életminőség)***	+			+
FIS (fáradtság)***	+			+
BDI (depresszió)***	+			+

*: JCV-negativitás esetén félévente meg kell ismételni a szűrést.

** : Két év natalizumabterápia után JCV-pozitivitás esetén félévente, illetve minden állapotrosszabbodás gyanújakor soron kívül is kell MR-vizsgálatot végezni.

***: A magyar regiszter része.

BDI: Beck Depression Inventory, depresszió felmérésére szolgáló teszt; FIS: Fatigue Impact Scale, fáradékonyság mérésére szolgáló teszt; MSQoL 54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument, SM-betegek életminőségét felmérő kérdőív; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, kognitív funkció felmérésére szolgáló teszt

latban⁴² kimutatták, hogy a fingolimodterápia bevezetése csökkenti a betegség reaktivációját a natalizumabterápia abbahagyása után. Azoknak a betegeknek, akik a natalizumabterápia felfüggesztése után 12 héten belül elkezdték a fingolimodkezelést, a relapszusrátájuk 0,4-re csökkent, és azon betegeknél sem haladta meg a relapszusrátát az 1,0-et, akiket 12 héten túl, de még 24 héten belül állítottak be az orális terápiára⁴². A fingolimodkezelés, úgy tűnik, jelen ismereteink szerint nem hordozza magában a PML kialakulásának kockázatát. 2012. február 29-ig nem jelentettek PML-esetet olyan, fingolimoddal kezelt betegek körében, akik legalább két év terápiában részesültek⁴³.

A natalizumabterápia két év utáni folytatása magában hordozza a PML veszélyét a betegek 0,5%-ában, ugyanakkor nem alakul ki a többi betegnél PML, és hatékony, a betegség aktivitását felfüggesztő terápiát kapnak.

Natalizumabterápia a szegedi neurológiai klinikán

A szegedi neurológiai klinika SM-szakambulanciáján 2009. július 14-e óta részesülhetnek a betegek natalizumabkezelésben. Az eltelt három és fél évben 52 betegnél indítottuk el ezt a terápiát, jelenleg 41 beteget kezelünk. Huszonhét beteg lépte túl az egy év kezelési időt, 16 beteg a két évet, kilenc beteg pedig több mint három éve kezelt. Ez utóbbi kilenc betegből csupán három esetben igazolódott

JCV-pozitivitás, hat beteg még mindig JCV-negatív.

A szakambulancián vezetett natalizumabregiszterben követjük nyomon a betegeinket, még azt a 11 beteget is, akik a terápiát már nem kapják. Kettő betegnél a 8., illetve a 15. infúziót követően relapszus jelentkezett, kontroll-MR-vizsgálat új, gadolíniumhalmozó laesiókat mutatott, natalizumabellenes antitest-pozitivitás igazolódott, ezért terápiás hatástalanság miatt a natalizumabot leállítottuk. Három hónap kimosási periódust követően fingolimodterápiára állítottuk be betegeinket, egyiküket már 16 hónapja kezeljük, ezen periódus alatt relapszus, progresszió nem jelentkezett, kontroll-MR-vizsgálat új MRI-laesiót, gadolíniumhalmozó laesiót nem mutatott. Két JCV-negatív betegnek mellékhatás miatt állítottuk le a kezelését, egyiküknél a 18. infúzió után súlyos víruspneumonia alakult ki, a másik beteg esetében a 29. infúziót követően súlyos anaemia miatt váltottunk terápiát. Egy betegünk esetében allergiás reakció miatt nem alkalmazzuk a natalizumabot. PML-es eset nem fordult elő betegeink körében.

A natalizumabkezelés leállítását követően egy betegünknek, akinek víruspneumóniája volt, glatiramer-acetatát-, a többi betegnek fingolimodkezelést indítottunk, 3–6 hónap kimosási periódus után.

Öt betegünk döntött 24 hónap natalizumabkezelés után JCV-pozitivitás miatt a terápia leállítását mellett. Közülük egy a kimosási periódus alatt kór-

formát váltott, EDSS-pontszáma 5,5-ről 7 pontra romlott, így fingolimodkezelés indikáció hiányában nem volt lehetséges. Négy betegünk közül kettőnek a kimosási periódusa több mint 24 hét volt, nekik ezen időszak alatt relapszusuk jelentkezett. Két beteg esetében a kimosási periódus 12 hét volt, relapszus ezen időszak alatt nem volt.

Két nőbeteg esetében terhesség miatt függesztettük fel a kezelést a 21. és a 28. infúzió után. Mindkét beteg JCV-negatív. Egészséges gyermekük született, az egyik beteg kilenc hónap szoptatási időszak után kezdte újra a natalizumabterápiát. Sem a terhesség, sem a szoptatás alatt nem jelentkezett relapszus.

Összefoglalás

Az SM RR kórformájában hat igazolt hatású gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére. Az első vonalbeli terápiák biztonságosak, a betegek 2/3-ában képesek leállítani a betegség aktivitását. A betegek 1/3-ának áttörő betegsége van, ami azt jelenti, hogy első vonalbeli immunmoduláns kezelés mellett is betegségük

aktív, állapotuk progrediál. Ilyen esetekben indokolt a terápiaváltás második vonalbeli készítményre.

A második vonalban két hatékony gyógyszer áll rendelkezésünkre, a natalizumab és a fingolimod, dupla olyan hatásereőséggel, mint az első vonalbeli terápiák, ugyanakkor mellékhatásprofiljuk kedvezőtlenebb.

A natalizumabkezelés legsúlyosabb mellékhatása a JC-vírus okozta PML, amely két év kezelés után JC-pozitív betegekben 1:192 gyakorisággal fordul elő. A PML-kockázat önmagában nem indokolja a natalizumabterápia felfüggesztését két év kezelés után, de szoros követés szükséges. Fél-évente kötelező az MR-vizsgálat, de állapotrosszabbodás, új klinikai tünet esetén soron kívül is el kell végezni.

A terápia nyújtotta előny és a PML-kockázat mérlegelése minden beteg esetén egyénre szabottan kell megtörténnjen, figyelembe véve a betegség aktivitását, a progresszió- és MRI-aktivitás mértékét a kezelés előtt.

A projektet a HUSRB/1002/214/082 és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 támogatta.

IRODALOM

1. *Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, et al.* The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
2. *Ebers GC.* Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71 Suppl 2:ii16-19.
3. *Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al.* Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:907-12.
4. *Rice GP, Oger J, Duquette P, et al.* Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999;26:276-82.
5. *Johnson KP.* Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:371-84.
6. *Johnson KP, Due DL.* Benefits of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:205-214.
7. *Bencsik K, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, et al.* Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 36 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:96-100.
8. *Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
9. *Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
10. *Paty DW, Li DKB, Duquette P, et al.* Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-7.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
12. *Rudick RA, Polman CH.* Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:545-59.
13. *Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
14. *Kappos L, Antel J, Comi G, et al.* Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40.
15. *Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al.* The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405-15.
16. *Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al.* Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis.

- sis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:970-9.
17. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, 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;8:254-60.
 18. Chataway J, Miller DH. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:19-28.
 19. Gordon J, Gallia GL, Del Valle L, Amini S, Khalili K. Human polyomavirus JCV and expression of myelin genes. *J Neurovirol* 2000;6(Suppl 2):S92-7.
 20. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68.
 21. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011;70:305-22.
 22. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, et al. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006;67:884-6.
 23. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199:837-46.
 24. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011;70:742-50.
 25. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295-303.
 26. O'Connor PW. Natalizumab risk stratification: role of a two-step anti-JCV antibody assay. *Can J Neurol Sci* 2012;39:670-5.
 27. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
 28. Gong-Si T, Richman S, Bloomgren G, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in multiple sclerosis patients: survival and functional outcome when asymptomatic at diagnosis. In AAN 65th Annual Meeting. San Diego, CA, USA; 2013. P04.271.
 29. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011;68:186-91.
 30. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;260:1382-7.
 31. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1858-65.
 32. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012;19:783-7.
 33. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
 34. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779-87.
 35. Linda H, von Heijne A, Major EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361:1081-7.
 36. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1075-80.
 37. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011;76:1697-704.
 38. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-46.
 39. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
 40. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009;72:1458-64.
 41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
 42. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K et al. Fingolimod reduces the risk of recurrence of disease activity during the first 12 months after natalizumab discontinuation in multiple sclerosis. In ECTRIMS. Lyon, France; 2012. Abstract Nr. 355.
 43. Francis G, Dahlke F, von Rosenstiel P, Sfikas N. Assessment of potential risk of PML with fingolimod in MS treated for at least 24 months. In AAN 64 Annual Meeting. New Orleans, LA, USA; 2012. P04.137.



DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE

Zoltán RIHMER^{1, 2}, Xénia GONDA^{1, 2, 3}, Péter DÖME^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

²Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Öngyilkosság Kutató és Prevenációs Laboratórium, Budapest

³MTA-SE, Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

The prevalence of major and minor depression in Parkinson's disease is around 30–40% but, unfortunately, depression remains frequently underrecognized and often undertreated. However, recognition and appropriate treatment of depression in patients with Parkinson's disease is essential for improving the cross-sectional picture and longitudinal course. This review focuses on the epidemiology, pathophysiology and different treatment modalities of depression in Parkinson's disease.

Keywords: depression, Parkinson's disease, risk factors, epidemiology

DEPRESSZIÓ PARKINSON-KÓRBAN

Rihmer Z, DSc; Gonda X, PhD; Döme P, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(7–8):229–236.

A major és minor depresszió prevalenciája Parkinson-kórban szenvedők között körülbelül 30–40%, ugyanakkor a depresszió ebben a betegcsoportban aluldiagnosztizált és alulkezelt kórkép. A depresszió diagnózisának és az adekvát kezelésének elmaradása nemcsak a depressziós tünetek perzisztálásához, de csökkent életminőséghez, az alapbetegség súlyosabb tüneti képéhez és kedvezőtlenebb prognózisához is vezetnek. Összefoglaló tanulmányunkban a Parkinson-kórban megjelenő depresszió epidemiológiai, patofiziológiai és terápiás vonatkozásait tárgyaljuk.

Kulcsszavak: depresszió, Parkinson-kór, rizikófaktor, epidemiológia

Kapcsolódó



klikk online

Correspondent (levelező szerző): Zoltán RIHMER, MD, PhD, DSc; Semmelweis University,

H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: rihmer.zoltan@med.semmelweis-univ.hu.

Valamint a kéziratot továbbá gondozza: Döme Péter; e-mail: dome_peter@yahoo.co.uk

Érkezett: 2013. szeptember 10. Elfogadva: 2013. november 4.

www.elimed.hu

Parkinson's disease (PD) is among the most common and serious neurological disorders of later life (median age of onset is 60 years), with an estimated lifetime risk of 1.5%. The incidence of PD increases as the age of the investigated population is higher (50–59 yrs: 17.4/100 000/year; 70–79 yrs: 93.1/100 000/year)^{1–3}.

The typical neurological manifestations of PD (4–6 Hz rest tremor, muscular rigidity, hypo- and bradykinesia and postural instability) as well as other associated symptoms (festinant gait; marked fatigue; masklike/expressionless face; dementia; monotonous and slightly slurred speech; dysautonomia etc.) lead to a serious disability and/or reduced quality of life (QoL), particularly in the late stage

of the illness¹. PD is a true neuropsychiatric disorder since various psychiatric symptoms as well as well-defined ICD–10 or DSM–IV psychiatric syndromes (depressive disorders, anxiety, dementia and psychotic disorders) can be seen in a substantial proportion of patients^{1, 4–6}.

The most common psychiatric illness associated with PD is depression. Comorbid depression worsens the cross-sectional clinical picture and outcome and makes the treatment of PD more difficult. Unfortunately, depression in PD patients is frequently unrecognised and untreated. However, depression associated with PD is treatable and the successful treatment enhances not only the QoL of the patients but also the patients' compliance with

the therapy and the adaptive coping strategies with the medical illness⁷⁻¹³.

The unipolar or bipolar nature of depression in patients with PD is not clear. Well-designed epidemiological studies on the distribution of unipolar major depression and bipolar depression in such patients are still lacking. Since only a few case reports may be found in the literature on the bipolar nature of mood disorder in PD patients it is probable that the vast majority of PD patients with depressive symptoms suffer from unipolar depression¹⁴⁻¹⁶. It is interesting to note that some case-histories reported on remission of Parkinsonian symptoms when patients become manic^{15, 16}. Another point where bipolar phenomenology is also linked to PD based on clinical observations on the appearance of manic symptoms in some cases after using some pharmacological agents (levodopa; bromocriptine; selegiline, pramipexole) or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS; a widely used therapy for PD)^{7, 17, 18}.

Prevalence, clinical characteristics and consequences of depression in Parkinson's disease

PD and depression co-occur together much more frequently than it would be expected by chance. Reviewing 26 studies published between 1922 and 1990, Cummings (1992) reported that a mean rate of depression in PD was 40% (range: 4–70%)⁹. Considering only the nine studies published between 1987 and 1990, the rate of depression ranged from 25 to 70%, and the mean figure was 43%⁹. Cummings also noted that the lowest reported figures were found in studies that were done before standardised methodology or operationalised diagnostic criteria were in general use⁹. Most recent reviews also show that major depression associated with PD is quite frequent and affects 17–40% of the patients and frequently antedates the movement disorder and if minor depression or dysthymic disorder are also considered the rate of depression in PD raises up to 50 percent^{13, 19-22}. Authors of one of these recent reviews of prevalence studies observed that prevalences were significantly lower in population studies than in studies conducted in outpatient or inpatient samples and that those studies measuring the prevalence of major depressive disorder (MDD) with (semi)structured interviews to establish DSM criteria reported higher prevalences than those employing DSM criteria without a structured interview^{7, 19}. Depressive symptoms probably are even more prevalent (in some studies above 75%)

among patients with PD and concomitant dementia^{7, 23}.

Even and Weintraub (2012) identified three potential subtypes of depression in PD. Authors took as a basis the 19% prevalence rate of major depression in PD – a figure comes from studies using a (semi) structured interview to establish DSM criteria and reported by the systematic review by *Reijnders et al.*¹⁹ – and other sources of prevalence data and calculated that 10.2% of depression cases is specifically associated with PD (i.e. these are those cases which are directly related to the pathophysiology of PD). Another 6.8% of depression cases observed among patients with PD are the consequence of the chronic/debilitating nature of PD (in other words these cases would be depressed if they have another disabling comorbid medical illness). A third proportion (2%) of cases consists those depressed subject who would be depressed even if they would not suffer from PD²⁴.

The majority of depressed patients with PD do not receive antidepressant treatment, accordingly we may state that depression is undertreated in this patient population^{6, 25}.

However, depressive symptoms frequently precede the onset of motor signs of PD (discussed below), in patients with already diagnosed PD the onset of depression follows a bimodal distribution (one peak in close proximity at the time of PD diagnosis and a second peak during the late course of PD)⁷.

The distribution of the two main types of depression encountered in PD are: (1) about half of depressed patients with PD meet the criteria for major depressive episode (almost in all cases unipolar major depression), and (2) another half have minor depressive disorder or its chronic form called dysthymic disorder⁸⁻¹⁰.

The diagnosis of depression in PD can be difficult owing to the overlap of symptoms between depression, parkinsonism and cognitive symptoms, and due to psychological reactions to the movement disorder (e.g. fatigue may occur in both MDD and PD; masklike/expressionless face may be interpreted as affective blunting; bradykinesia may be interpreted as psychomotor retardation, a DSM criterion for major depressive episode)^{1, 22, 23, 26}. It is important that the assessment of depression in patients with motor fluctuations should be conducted during “on” states. It should be remarked – apropos of this issue – that, those patients with motor fluctuations who have depressive symptoms only during the “off” phases can be classified as having subsyndromal depression and the treatment of their depressive symptoms should be initiated with the adjustment

of antiparkinsonian medications^{6, 13, 27, 28}. Depression associated with PD shows some clinical differences from primary major depressive episode: in the comorbid cases there are high levels of dysphoria, anxiety, pessimism, irritability and suicidal ideation. However, on the other hand, guilt, self-blaming, marked fluctuations of mood and psychotic features as well as attempted suicide and completed suicide are rare^{9, 10, 26, 28}. Besides the detailed interview based on ICD-10 or unmodified DSM-IV criteria, the Geriatric Depression Scale (15-item version) may be optimal because it is short, reliable and less dependent on physical symptoms^{4, 23, 26}.

There are several *consequences* of depression in PD. Accordingly, depression in PD patients is associated with declining motor symptoms, cognitive impairment, reduced QoL, increased disability, elevated levels of psychiatric and medical comorbidity (and consequential higher mortality), greater health-care utilization, poorer adherence to treatment, increased stress on caregivers, etc.^{6, 7, 19, 23, 29}. It is important to emphasize that the impact of depression on QoL of subjects with PD seems to be bigger than the impact of the motor aspects of the illness^{29, 30}.

Risk factors for depression in PD and depression as a risk factor for PD

The most common risk factors for depression in patients with PD include female gender, previous history of depressive illness, hypo- or bradykinesia, gait instability, greater functional disability, greater degree of left hemisphere involvement, and an earlier age of onset of PD. However, the role of family history of depressive and other psychiatric disorders and the current age of the patient are ambiguous^{9, 10, 30–32}. Findings of other studies suggest that general risk factors of depression are able to predict 75% of depression cases in PD and from neurological signs only the inclusion of the right-sided onset of PD symptoms was able to enhance the efficacy of prediction. Accordingly it was concluded that there is a substantial overlap between established risk factors for depression in the general population and risk factors for depression among patients with PD⁷. Results of a very recent study also suggest that non-PD specific risk factors for depression are in a 3-times-stronger association with depression in PD than PD-specific risk factors. Accordingly, they found that six non-PD specific risk factors (female sex, history of anxiety and/or depression, family history of depression, worse functioning on activities of daily living, and worse cognitive status) and

three PD-specific variables (increased disease duration, more severe motor symptoms, the use of levodopa) were associated with depression³⁰.

It is important to note that in about 25% of cases patients had already been depressed before the onset of PD^{21, 33}.

On the other hand, it has been also shown that either depression could be a risk factor for PD or PD and depression may have a common biological/genetic root. Results of a large-scale retrospective study from general practice suggested that depression itself might also be a risk factor for PD: 19 out of the 1358 depressed patients (1.39%) later developed PD, while the same figure among the 67.570 nondepressed subjects was 259 (0.38%) indicating that the development of PD in depressed patients was about three times more frequent than in the case of nondepressed primary care patients¹¹. Several other studies also found that depression was more frequent among those who later became ill with PD than among those who did not⁷. A recently published, large-scale, retrospective, matched cohort study found that among patients with depression the risk of developing PD is higher than among control subjects and this association remained significant even after the exclusion of those patients whose depression was diagnosed ‘shortly’ (2-5 years) before the onset of PD. This result further suggests that depression is an independent risk factor for PD³⁴. In addition, increased risk of depression in first-degree relatives of PD patients suggests that depression may share familial susceptibility factors (genetic or nongenetic) with PD^{35, 36}.

Pathophysiology of depression in patients with PD

The pathophysiology of depression in PD is complex and multicausal. Earlier aetiological models have suggested that the development of depression in PD was mainly a simple psychological reaction to the severe physical disability caused by the movement disorder. However, Robins (1976) reported much higher rates of depression among patients with PD than in a group of age and sex-matched patients with the same level of physical disability of neurological or orthopaedic causes (hemiplegia, paraplegia, arthritis etc.) and others – with some exceptions²⁸ – also reported higher levels of depression among patients with PD than among individuals with other serious disorders of the CNS (e.g. stroke) or other chronic and disabling disorders^{5, 6, 24, 37, 38}. These findings refute the above mentioned (“psychological reaction”) hypothesis

and strongly suggests that depression (or at least the bigger part of depression cases—see Even and Weintraub, 2012) is a more integrant part of PD indicating that the mood disturbance might be more closely related to the brain (neurotransmitter) pathology, i.e. that depression is the direct result of underlying biochemical changes caused by the disease process^{9, 10, 12, 21}. The exact cause of depression in PD is still unknown, but it is very likely that the aetiology is multifactorial and the role of psychosocial factors also cannot be ruled out.

It is well known that a variety of subcortical structures (substantia nigra pars compacta, ventral tegmental area, nucleus basalis of Meynert, raphe nuclei, locus coeruleus, etc.) which are also the major sources of some neurotransmitters – those very ones play an important role in the pathophysiological background of primary depressive disorders – are affected in PD. The pathological involvement of these subcortical structures leads to altered neurotransmitter (mainly dopamine, norepinephrine, serotonin and acetylcholine) signaling at sites remote from these nuclei resulting in various changes in levels of neurotransmitter metabolites, receptors and transporters – in a somewhat similar manner to those changes described consistently in primary depressive disorders without any medical comorbidity – and ultimately in depression^{1, 7, 26, 36, 39, 40–42}. However it seems that results on changes of the serotonergic system in PD-associated depression are less consistent (or more contradictory) than in primary depressive disorders^{24, 26, 36}. This is consonant with those results which indicated that efficacy of SSRI therapy in PD-associated depression is limited (if it has any effect at all)^{29, 36}.

In PD the neuropathological changes in areas implicated in depression including the raphe nuclei and the locus coeruleus may precede the loss of dopaminergic neurons which may explain the phenomena discussed above that some non-motor symptoms of PD (including depression) frequently occur prior to the appearance of motor symptoms^{5, 43, 44}.

Therapy of depression in PD

ANTIPARKINSONIAN DRUGS

It has been demonstrated that some *antiparkinsonian drugs* as dopamine-receptor agonists (especially demonstrated in case of pramipexole and less for bromocriptine) and MAO-B inhibitors (selegiline and rasagiline), when administered in the recommended dose-range for the treatment of PD exert

limited antidepressant efficacy in patients with PD. The effects of other antiparkinson medications on depressive symptoms are contradictory. For example, there are results on both mood improving and mood deteriorating effects of L-DOPA. Mood effects of anticholinergic drugs and amantadine are considered as not clinically significant^{7, 9, 10, 25, 26, 44–47}. Therefore, manipulation of these drugs is recommended as the first step in the pharmacological treatment of depression in PD, and, if ineffective, specific antidepressive pharmacotherapy is indicated (see below).

Selegiline (l-deprenyl), a selective MAO-B inhibitor, is employed as a part of the treatment of PD, but it does not appear to have a marked effect on depression in doses at which this selectivity is present (less than 15 mg/day). However, in higher doses (25 mg/day or above), selegiline loses its MAO-B selectivity and starts to act as a nonselective MAO-I, inhibiting the degradation not only of dopamine, but also of serotonin and noradrenaline and works as an effective antidepressant^{48, 49}. Of course dietary restrictions are highly recommended if selegiline is administered in higher doses than the dose indicated in the labeling.

ANTIDEPRESSANTS AND OTHER PSYCHOTROPIC AGENTS

Although depression in PD is very frequent and it has deteriorating impact on QoL of the patient as well as on the course of PD there is a scarcity of well-designed treatment studies with antidepressants in this patient population⁷. Furthermore, results of studies are frequently contradictory and – accordingly – conclusions of meta-analyses are also disillusioning^{29, 50}.

The most prescribed subfamily of antidepressants in PD is *SSRIs*^{24, 36}. Earlier a few *uncontrolled* studies^{14, 51–53} indicated that SSRI treatment is effective in the treatment of PD-associated depression⁷. Until recently there was only limited and ambiguous evidence from *placebo-controlled* studies relating to the efficacy of SSRIs (e.g. citalopram, sertraline and paroxetine) in this patient population³⁶. However, a recent randomized, double-blind, placebo-controlled study by Richard et al. with 12 weeks duration compared the SSRI *paroxetine*, the SNRI *venlafaxine XR* and placebo for patients with PD with DSM-IV defined major or minor depression (n=115) and found that both medications have significant benefits compared to placebo, without worsening the motor symptoms^{36, 54, 55}. At the same time, results of the most recent meta-analysis – which also includes the study by Richard et al.⁵⁴ – on efficacy of SSRIs in this patient population are not convincing²⁹. They also mentioned that antidepressants in general and SSRIs in particular showed statistically significant higher rates of dropouts than placebo, but they appended that “in general antidep-

ressant medications were well tolerated”²⁹. However there is a concern about the possible negative effect on SSRIs on PD-related motor symptoms (since serotonin has an inhibitory effect on the dopamine release in the striatum) data are reassuring in this regard^{7, 23, 29, 51, 53, 56}.

Traditional *tricyclic antidepressants (TCAs)*, such as amitriptyline, imipramine, desipramine, nortriptyline have all been shown to be effective in the treatment of depression in patients with PD (according to some opinions the efficacy of desipramine and nortriptyline is more strongly confirmed than the efficacy of the remaining TCA agents). There are some evidences that TCAs are more effective than SSRIs for the treatment of depression in PD^{6, 8–10, 23, 25, 29, 57, 58}. At the same time, due to their anticholinergic properties TCAs have the propensity to impair some PD-related symptoms such as cognitive and autonomic dysfunctions so they should be used with caution^{5, 7, 26}.

However, – from a theoretical point of view – great caution and close monitoring are advised when a MAO inhibitor (selegiline, rasagiline) is coadministered with an agent with serotonin reuptake inhibitory properties (e.g. SSRI; SNRI; TCA), current results suggest a very low frequency of consequential serotonin syndrome^{5, 7, 14, 57, 59}.

Mirtazapine, atomoxetine and – interestingly – *bupropion*, a norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor antidepressant, are not effective (or yet little studied) in treating depression in patients with PD^{4, 7, 13, 23, 36}. A double-blind, placebo-controlled study of 31 subjects reported that *fish oil* (omega-3-fatty acid) was effective in the treatment of major depression comorbid with PD. Because of the safe nature of fish oil this option may be a useful addition to treatment, but further confirmation of this single result is required by investigations with larger sample sizes^{23, 58, 60}.

OTHER THERAPEUTIC MODALITIES

Electroconvulsive therapy (ECT) might also be an effective treatment of depressed patients with PD, particularly in drug intolerant or drug resistant cases^{7, 9}. In addition, ECT has beneficial effects on motor symptoms of PD which are independent of its impacts on depressive symptoms and occurred well before these^{7, 61}.

Some findings also suggest that the use of ECT is probably safe in patients with STN-DBS electrodes in place. This may be of great importance, since depression with an increased risk of suicide is frequent following DBS surgery^{7, 62}.

Results on the impact of *deep brain stimulation*

(*DBS*) – an intervention with well-established efficacy in alleviating motor dysfunction and drug-associated motor side effects and allowing dopaminergic dose reduction in PD – on depression in PD are ambiguous: while some findings suggest that *STN-DBS* (the only treatment modality of PD which – according to recent preliminary data – seems to improve survival of patients) amends depressive symptoms associated with PD (moreover it leads to mania in some cases) others found that it is also associated with depression and substantially elevated risk of suicide postoperatively^{5, 7, 25, 63, 64}. However, DBS treatment of some other targets than subthalamic nuclei (e.g. globus pallidus) has been rarely reported to be associated with mood-changes^{6, 6–67}.

According to our best knowledge so far only a few studies investigated the efficacy of *repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)* – a noninvasive brain stimulation method, which has already been proven effective for the treatment of idiopathic major depression – among patients with depression and PD. These studies provided promising results and found that treatment is well-tolerated in this patient population but further multi-centered studies involving larger samples and using double-blinded, sham-controlled design are needed before rTMS become an established treatment for depression associated with PD^{36, 68–70}.

The efficacy of *cognitive behavioural therapy (CBT)* was evaluated recently by two studies in Parkinson’s disease depression^{71, 72}. In the first study authors used an RCT setting and found that CBT (modified to meet the unique needs of patients with PD) administered for 10 weeks was associated with a significantly greater reduction in depression scores than clinical monitoring only (i.e. the placebo condition). Furthermore, the CBT group also reported greater improvements on secondary outcome measures (e.g. QoL, coping and anxiety as well as motor symptoms)^{4, 23, 71}. The same authors confirmed their results in a second uncontrolled pilot study using telephone-based CBT intervention (which may be especially valuable in this population because of their difficulties in movement). Results of this study are also promising^{23, 72}.

Other antidepressant treatments, such as *sleep deprivation* as well as *light therapy* are not well studied in PD and warrant further investigations.

Discussion

Depression is a common nonmotor feature of PD which frequently remains unrecognised and untreated

ed. Adverse impacts of comorbid depression in patients with PD are well-known. For instance, depression has detrimental effects on QoL, leads to increased disability of patients and elevated levels of caregiver burden and also to declining motor symptoms and cognitive impairments. Several possible explanations, e.g. overlapping neurochemical changes and the familiar clustering of PD and depression (which suggest shared genetic background of the two illnesses) were put forward to interpret the comorbidity between the two conditions. Treatment of depression in PD should be individually tailored. Optimal adjustment of antiparkinsonian medication, initiation of treatment with an antiparkinsonian

agents with antidepressants properties (e.g. pramipexole), initiation of antidepressant treatment and use of non-pharmacological treatment modalities (e.g. ECT and CBT) are all parts of treatment possibilities for depression in patients with PD.

ACKNOWLEDGEMENT

Xenia Gonda and Peter Dome are recipients of the János Bolyai Research Fellowship of Hungarian Academy of Sciences.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare related to this manuscript.

REFERENCES

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-66.
2. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SDK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-20.
3. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:2143-6.
4. Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:468-72.
5. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012;46:581-9.
6. Chen JJ, Marsh L. Depression in Parkinson's Disease: Identification and Management. *Pharmacotherapy* 2013; 33:972-83.
7. Benton JL, Wengel SP, Burke WJ. Depression in Parkinson's Disease: An Update. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I (eds.). *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*, Current Clinical Neurology, New York: Springer Science+ Business Media; 2013. p. 3-15.
8. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31.
9. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-54.
10. Robertson MM. Depression in neurological disorders. In: Robertson MM, Katona CLE (eds.). *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997. p. 305-340.
11. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology* 2002;58:1501-4.
12. Chen PH, Cheng SJ. Depression in Parkinson Disease: Current understanding and treatment. *Internat J Gerontology* 2008;2:172-82.
13. Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:617-20.
14. Rihmer Z, Satori M, Pestaloty P. Selegiline - citalopram combination in patients with Parkinson's disease and major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000;4:123-5.
15. Cannas A, Spissu A, Floris GL, Congia S, Saggi MV, Melis M, et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 2:S67-8.
16. Engmann B. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease. *Case Rep Med* 2011:154165.
17. Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Sampson S, Matsumoto J, Adams A, et al. Underlying neurobiology and clinical correlates of mania status after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:102-10.
18. Meric C, Pirdogan E, Gunday Toker Ö, Tekin A, Bakim B, Celik S. Mania with Psychotic Feature Induced by The Use of Pramipexole in Parkinson's Disease: A Case Report. *Turkish Journal of Psychiatry* 2013; In press.
19. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-9.
20. Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: Clinical features and treatment. *Neurology* 2002;58(4 Suppl. 1):S63-S70.
21. Liberman A. Depression in Parkinson's disease - A review. *Acta Neurol Scand* 2006;113:1-8.
22. Hidasi Z, Salacz P, Csibri E. Depression in neuropsychiatric diseases. *Ideggyogy Sz* 2012;65:6-15.
23. Schreiber MA, Thompson AW. The pharmacologic management of depression in Parkinson's disease. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease* 2013;3:1-9.
24. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012;139:103-12.
25. Latoo J, Mistry M, Dunne FJ. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012;73:331-4.

26. Schwarz J, Odin P, Buhmann C, Csoti I, Jost W, Willner U, et al. Depression in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(Suppl 2):S336-8.
27. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B; NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006;21:148-58.
28. Assogna F, Fagioli S, Cravello L, Meco G, Pierantozzi M, Stefani A, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease and in non-neurological medical illnesses. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:389-96.
29. Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, Hara C, Fuzikawa C. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2013;27:417-23.
30. Leentjens AF, Moonen AJ, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, et al. Modeling depression in Parkinson disease: Disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology* 2013;81:1036-43.
31. Cubo E, Benito-León J, Coronell C, Armesto D; ANIMO Study Group. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* 2012;38:48-55.
32. Foster PS, Drago V, Crucian GP, Sullivan WK, Rhodes RD, Shenal BV, et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration. *J Neurol Sci* 2011;305:131-5.
33. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 1981;31:645-50.
34. Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, Kuo BI, Yang AC. Risk of Parkinson disease after depression: A nationwide population-based study. *Neurology* 2013 Oct 2. [Epub ahead of print].
35. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1385-92.
36. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol* 2011;8:35-47.
37. Robins AH. Depression in patients with parkinsonism. *Brit J Psychiatry* 1976;128:141-5.
38. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl 1):148-52.
39. Huot P, Fox SH, Brotchie JM. The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011;95:163-212.
40. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl.):20-3.
41. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
42. Vriend C, Raijmakers P, Veltman DJ, van Dijk KD, van der Werf YD, Foncke EM, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 [Epub ahead of print].
43. Szot P, Franklin A, Raskind MA. The Noradrenergic System is a Major Component in Parkinson's Disease. In: Rana AQ (ed.). *Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease*. InTech; 2011. p. 247-72.
44. Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:556-64.
45. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debievre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80.
46. Imamura K, Okayasu N, Nagatsu T. The relationship between depression and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease and the effect of selegiline treatment. *Acta Neurol Scand* 2011;124:28-39.
47. Korchounov A, Winter Y, Rössy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo PD. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:121-4.
48. Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, Keilp JG, Sweeney JA, Pearlstein T, Frances AJ, Kocsis JH, Brown RP. A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl, a selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:45-50.
49. Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, Lawlor BA, Mellow AM, Newhouse PA, et al. High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:607-15.
50. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005;20:1161-9.
51. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:221-7.
52. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:756-9.
53. Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. The SSRI, citalopram improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:21-4.
54. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson's disease. *Neurology* 2012;78:1229-36.
55. Perez-Lloret S, Rascol O. Parkinson disease: Serotonin reuptake inhibitors for depression in PD. *Nat Rev Neurol* 2012;8:365-6.
56. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53:278-82.
57. Kennedy GJ, Frazier A. Medical comorbidity and mental disorders in older adults. *Curr Opin Psychiatry* 1999;12:451-55.
58. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
59. Kaur N, Madan R, Sharma A. Successful use of rasagiline in combination with two antidepressants: a case report. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:39-41.
60. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss A, Andreatini R, Ferraz AC. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008;111:351-9.
61. Landau AM, Clark C, Jivan S, Doudet DJ. Antiparkinsonian mechanism of electroconvulsive therapy in MPTP-lesioned non-human primates. *Neurodegener Dis* 2012;9:128-38.
62. Quinn DK, Rees C, Brodsky A, Deligtisch A, Evans D, Khafaja M, Abbott CC. Catatonia after deep brain stimulation successfully treated with lorazepam and right unilateral

- ral electroconvulsive therapy: A case report. *J ECT* 2013 Jul 15. [Epub ahead of print].
63. Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri E, Rudas G, et al. Efficacy of deep brain stimulation in our patients with Parkinson's disease. *Ideggyogy Sz* 2013;66:115-20.
 64. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; [Epub ahead of print].
 65. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-91.
 66. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 2013;70:163-71.
 67. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:554-60.
 68. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25:2311-7.
 69. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallicci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1171-4.
 70. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2189-94.
 71. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, Bienfait KL, Friedman J. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011;168:1066-74.
 72. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Tiu J, Friedman J, Bienfait KL, et al. Telephone-based cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011;24:206-14.

TALÁN MÉGIS JOBBAN FÁJ, MINT GONDOLNÁNK! ÚJSZÜLÖTTKORI FÁJDALOM

MIKOS Borbála

Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza, Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest

MAYBE IT HURTS MORE THAN YOU THINK! NEONATAL PAIN

Mikos B, MD

Ideggogy Sz 2014;67(7-8):237-243.

Kapcsolódó



cikk online

Az újszülöttek fájdalma gyakran alulkezelt. Ez azon a feltételezésen alapul, hogy az éretlen idegrendszer és a myelinisatio hiánya miatt a koraszülöttek és újszülöttek nem éreznek fájdalmat. Számos közlemény megerősíti azonban, hogy a magzat és az újszülött is reagál a fájdalmas eseményekre.

Közleményünkben rövid áttekintést adunk a fájdalom ontogenezisééről, rövid és hosszú távú következményeiről, valamint észlelésének lehetőségeiről a különösen esendő gyermekpopulációban: koraszülötteknél és újszülötteknél, szakirodalmi adatok, állatkísérletek és humán kutatások alapján.

Kulcsszavak: fájdalomindikátorok, fájdalomneurobiológia és -neurofiziológia, hyperalgesia, praematuritás, újszülöttkor

Neonatal pain is often undertreated. This is based on the assumption that because of the immature nervous system and the lack of the myelinisation preterm and newborn does not feel pain.

It is confirmed by a number of articles that the fetus and neonate can experience and respond to painful events. This publication gives a brief overview of the ontogeny of the pain, short-and long-term postnatal consequences, as well as the perception of the possibility of a particularly frail child population: premature infants and neonates, based on animal and human studies.

Keywords: indicators of pain, neurobiology and neuroanatomy of pain, hyperalgesia, prematurity, neonatal period

Levelezési cím (correspondence): Dr. MIKOS Borbála, Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkorháza, Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály; 1146 Budapest, Bethesda u. 3. E-mail: borbala.mikos@gmail.com

Érkezett: 2013. január 9. Elfogadva: 2013. január 27.

www.elitmed.hu

A neszteziológusgyakornoki éveim kezdetén az egyik legszembeötlőbb különbséget abban láttam a gyermekek és a felnőttek között, hogy a felnőtt betegek már a műtét előtti este gyógyszeres nyugtatásban, majd a műtét napján kombinált szedanalgetikus premedikációban részesültek. A kicsi gyermekek ugyanakkor nemegyszer vigasztalhatatlan zokogással érkeztek a műtőbe, melynek keserű könnyeit tovább fokozta a heroikus vénaszúrási kísérletek ismétlődő és összegződő fájdalma. Szakmai pályám következő szakaszában úgy tűnt, mintha feje tetejére fordult volna az addigi jól bevált gyermekanesztéziái gyakorlat: még az

éretlen idegrendszerű koraszülöttek is legalább helyi érzéstelenítésben részesültek akár egy kis tűszúráshoz is, és az anesztéziái előkészítés egyik fő irányelve a fájdalommentes fájdalomcsillapítás, még inkább a fájdalom fellépésének megelőzése, intenzitásának csökkentése lett már a műteti metezés előtt, mint preemptív analgesia.

Tanulmányok sora igazolja, hogy a hatékony fájdalomcsillapítás nem csupán a műtét alatt biztosít jobb cardiovascularis egyensúlyt, hanem elősegíti a gyorsabb posztoperatív felépülést is. Gyermekeknél a fájdalom jelentőségének felismerése mégis sokáig váratott magára. Számos megalapozatlan dogma

mögé bújva értékeltük alul fájdalmukat, hivatkozva arra, hogy éretlen idegrendszerük miatt jobb a fájdalomtűrésük, másrészt veszélyesebbek lehetnek az analgetikumok, mint felnőtteknél, és egyébként „úgyis elfelejtik felnőttkorukra”.

Az utóbbi évtizedek neuroanatómiai és neurobiológiai kutatásai megkongatták az újszülött- és csecsemőkorban elszenvedett fájdalom hosszú távú következményeinek vészharangját.

Nyilvánvalóvá vált felelősségünk a valóban adekvát analgesiában. Bár felnőttél könnyebb helyzetben vagyunk, mivel verbális visszajelzés alapján azonnal le tudjuk mérni fájdalomterápiánk hatékonyságát, ennek hiánya nem mentesít bennünket csecsemőknél sem a korrekt fájdalomcsillapítás alól. A fájdalomterápia a gyógyításnak a többi terápiás módszerrel egyenértékű, nélkülözhetetlen, életkortól független része, mely az újszülött és csecsemő későbbi pszichoszomatikus fejlődésére is hatással van.

A fájdalom neuroanatómiai apparátusának praenatalis fejlődése

Ismereteink elsősorban patkány vizsgálatokon alapulnak, mert az újszülött patkány neurobiológiai tulajdonságai felelnek meg leginkább a 24 hetes humán foetusénak¹. Az embrió hosszanti tengelyét alkotó velőlemez a 21. napon záródik velőcsővé, majd további differenciálódás eredményeként megszületésre kifejlődik az agy- és a gerincvelő. A magzati kor korai szakában megjelennek az érző-ideg-végződések a bőrben, kifejlődnek az autonóm idegek, megindul a β -endorfin- és noradrenalin-, később a valódi stresszreakciót lehetővé tevő kortizol- és adrenalin-szintézis. A perifériás fájdalomrendszerben először a gyors, majd a lassú adaptációjú nyomásreceptorok, később a gyors adaptáció-

jú mechanoreceptorok és a muscularis afferensek, a 20. gestatiós héten a bőr és a nyálkahártyák érző receptorai mutathatók ki. A gerincvelői hátsó szarv kifejlődése az idegcsatorna záródásakor, az első trimeszterben kezdődik. A 13. gestatiós héten meginduló sejtspecializálódás, lamináris elrendeződés, összeköttetések kialakulása, neurotranszmitterexpresszió a 30–32. hétre befejeződik^{2,3}. A nociceptív neurotranszmitterek [substantia P, CGRP (calcitonin gene-related peptide: vasodilatator neuropeptid), szomatosztatin, glutamát, VIP (vasoactive intestinal polypeptide), neuropeptid Y] szintézise a 8–16. gestatiós hetekben, a nociceptív transzmisszió modulátorainak (met-enkephalin, dopamin, norepinephrin) képződése ezt követően kezdődik⁴.

Közben zajlik a kéreg neuronjainak számbeli gyarapodása, a thalamocorticalis összeköttetések kialakulása, és az ingerületvezető pályák myelinizációja. A 30–35. gestatiós hetű magzat képessé válik a fájdalom típusának megkülönböztetésére^{5,6}.

A supraspinalis központok anatómiai fejlődése és a thalamocorticalis projekció dendritarborizációval és szinapszisképződéssel veszi kezdetét a 16–24. héten. A thalamocorticalis projekció működése a fájdalom percepciójának a feltétele, egyben azt is jelent(het)i, hogy a 23–25 hetes magzat érezhet fájdalmat^{7,8}. A kísérleti és klinikai adatok amellet szólnak, hogy a 26. héten megfelelően működik a magzat fájdalomapparátusa⁹.

Egy-két héttel később felgyorsul az agykéreg funkcionális érése. Az agytörzshöz és thalamushoz futó nociceptív rostok a 30., a thalamocorticalis fájdalomrostok a 37. hétre mielinizálódnak. Még kutatási stádiumban van a projekciós út, a thalamicus és corticalis kapcsolódások érési folyamatának feltárása^{2,4}. Az idegrendszer intrauterin fejlődésének főbb állomásait az **1. táblázatban** összegeztük.

A praenatalis neuroanatómiai sajátosságok neurofiziológiai következményei

A magzati korban rosszul működik a stimulusválasz-kuplung, és pontatlan a szomatikus lokalizáció. A fájdalomra azonban egyértelműen bekövetkezik a viselkedési és élettani reakció. A bőr nociceptív idegvégződéseinek sűrűsége és neurofiziológiai tulajdonsága a felnőttéhez hasonló. Mechanikai, kémiai és gyulladásozó ingerre a felnőttel megegyező depolarizációs reakcióval válaszol. Adekvát a G-protein által közvetített szignáltranszdukció is. A C-rostok és a szinaptogenezis kifejlődéséig az A- β - és A-delta-rostok továbbítják a nociceptív stimulusokat a gerincvelő hátsó szarvába, bár a nem mieli-

1. táblázat. Az idegrendszer intrauterin fejlődésének főbb állomásai^{2–4, 10, 11}

Gestatiós hét	Neurofiziológia
7.	ézőideg-végződések megjelenése a bőrben
6–10.	autonóm idegek kifejlődése
10.	β -endorfin- és noradrenalin-szintézis
20.	a kéreg neuronjainak számbeli alakulása, EEG-aktivitás
17–25.	kezdetleges stresszreakció,
23.	thalamocorticalis összeköttetés
	kortizol- és adrenalin-szintézis
	valódi stresszreakció,
30–35.	az ingerületvezető pályák myelinizációja

RÖVIDÍTÉSEK

CGRP: calcitonin gene-related peptide
GABA: gamma-amino-butyric acid
ICP: intracranialis nyomás
IL-6: interleukin-6
NGF: neural growth factor
NIPS: Neonatal/Infant Pain Scale
pO₂: parciális oxigénnyomás
REM: rapid eye movement
sO₂: oxigénszaturáció
tcCO₂: transcutan széndioxidnyomás
tcO₂: transcutan oxigénnyomás
TNF- α : tumornekrózis-faktor- α
VIP: vasoactive intestinal polypeptide
WDR-neuron: wide dynamic range neuron

nizált C-rostokon is vezetődnek. Lassúbb vezetésüket kiegyenlíti a magzat/újszülött kisebb testméretéből adódó rövidebb reflexkör, interneuronális és neuromuscularis távolság^{1, 4}.

A receptív mező az érés során progresszíven csökken. Újszülött patkányoknál a projekciós sejtek axonjai születésre érik el a thalamust, és a kiváltott potenciál a szomatoszenzoros cortexben a megszületés utáni 12. hétre válik a felnőttéhez hasonlóvá. Humán magzatnál a thalamicus input a 29. héten éri el a cortexet. A perifériás idegkárosodás megváltoztatja a thalamus és szomatoszenzoros kéreg közti kapcsolatot, következetesen torzítja a testfelszín reprezentációját, a somatotopiát^{1, 2}.

A fájdalom 24 hetes magzatnál már specifikus agyi aktivitást vált ki. Az encephalinok, endorfinok, opioidok funkciója megszületés előtt nem teljes, a működő fájdalommodulátorok – szerotonin, endothelin-1, prosztaglandin-E2, IL-6, TNF- α , NGF (neural growth factor) – hatása extrém mechanikai hyperalgesiaiban nyilvánul meg^{4, 10, 11}.

A fájdalom neurobiológiája és neurofiziológiája megszületéskor és a korai postnatalis életben

A mechanikai receptorok a 2–4. életnapon kimutathatók, az ellenoldali hátsószarvi gátlás kezdete a 3. életnap, a mechanikus antinociceptio a 7–28., a leszálló gátló rendszerek a 17–20. életnaptól működnek. Az agy védekező reakciója fájdalomra a 14. élethéten kezdődik. A fájdalomküszöb korrelál a megtermékenyítési korrall: a mechanikai küszöb a 29. héten 0,2, a 41. héten 0,9 g. Az ismétlődő fájdalom küszöbcsökkentő hatása, a szenzitivizáció a 35. gestatiós héttől működik⁴.

A megszületés átmeneti fájdalomérzékenység

után az újszülött által elszenvedett fájdalomra a hosszú hatás, hyperalgesia, perifériás gyulladáshoz vezető reakció jellemző¹². Nem képes ugyanis a fájdalom lokalizálására a WDR (wide dynamic range) neuronok kiterjedt befogadó területe, a leszálló gátló rendszer éretlensége (nociceptív input enyhítésének képtelensége) és a kiterjedt receptív mező (alvó nociceptorok aktiválódása algogének hatására) miatt. Maga a megszületés – mint extrém szenzoros inger – az első életnapokon relatív fájdalomérzékenységet biztosít 3–4-szeres β -endorfin-aktivitás révén, amit stimulálhat infekció, hypoxia és apnoe is. A morfinnál hatékonyabb β -endorfin-aktivitás azonban az 5. életnapon a felnőttértékre csökken. A morfin-antinociceptio a 2. élethéten jelenik meg a bőrreceptorokban, és a 4. élethétre teljesen kifejlődik. Koraszülöttség esetén a fájdalomérzet intenzívebb, mivel az endorfinok, encephalinok és opioidok megszületésig nem funkcionálnak^{2, 4}.

Az elhúzódó és intenzív fájdalom élettani hátterében feltételezhető a substantia gelatinosa nociceptív specifikus neuronjainak alacsonyabb ingerküszöbe, konvertálódása WDR-neuronokká, 3. messenger, c-fos, protoonkogének, centrális excitabilitás oki szerepe. Érdekes megfigyelés, hogy ebben az életkorban a perifériás nociceptor stimulációra adott gyulladáshoz vezető reakciót nem kíséri neurogén oedema, feltehetőleg a nem megfelelő mediátor-szint, illetve a rosszul organizált receptorok miatt^{13, 14}.

Bár az opioid receptorok nagy sűrűsége a hiányzó gate-kontroll kompenzálását, az idegrendszer védelmét szolgálja, és a 60. életnapig lassú a szinaptikus transzmisszió is, az újszülött fájdalomérzékenysége mégis fokozott a későbbi életkorhoz képest. Ez több tényezőnek tulajdonítható: a cutan flexorreflex alacsonyabb ingerküszöbe, a korai és fokozott neurotransmitter-expresszió a gerincvelő hátsó szarvában, a leszálló gátlótranszmitter-expresszió hiánya miatt elégtelen kapukontroll-mechanizmus. A fájdalom ugyan rövidebb tartamú, de 3–5-ször intenzívebb endokrin és metabolikus reakciót vált ki, mint felnőtteknél, azaz az újszülöttet fokozott metabolikus sérülékenység jellemzi^{2, 9}. A krónikus és ismételt fájdalom tartós hiperszenzitivitás révén súlyosabb hosszú távú biológiai és klinikai következményekkel járhat, mivel közvetlenül károsítja a receptorokat és a receptív mezőt. A szenzoros ingerek károsíthatják a nociceptív ingerület-vezetést. Patkánykísérletben az idegrendszer fejlődésének kritikus szakában a szenzoros neuronok trofikus zavara a hátsó gyöki ganglionsejtek irreverzibilis halálához, deafferenciációhoz, retardációhoz vezethet. Az axonkárosodás következménye hasonló a kis perifériás idegekben is (a poszt-szinap-

tikus növekedés és a szomadendritikus fejlődés súlyos károsodása)².

A laesiokörnyéki ép szenzoros neuronok – a károsodott régióba küldött collateralisaik révén – kiszélesítik a laesio körüli teret, megváltoztatják a szomatoszenzoros összeköttetéseket, torzítják a testfelszíni reprezentációt. Az axotomiával létrehozott sejthalál kísérletesen helyreállítható NGF adásával¹⁵.

Humán újszülötteknél a fájdalom a szomatoszenzoros és motoros rendszer hasonló újrászerveződését okozza, mint patkányokban. Azt még nem tudjuk, hogy az új funkcionális összeköttetések humán újszülötteknél is kialakulnak-e^{4, 5}.

Az ismétlődő fájdalom tartósan csökkenti a fájdalomküszöböt, egyes feltételezések szerint szerepet játszhat a későbbi alkoholfüggőség, defenzív magatartás, szorongásos személyiség kialakulásában.

Az állatkísérleti és humán adatok megdöntötték azt a tévhitet, hogy az újszülöttnél nem vagy kevésbé fáj a fájdalmas beavatkozás. Felhívják a figyelmet a perinatalis időszakban a fokozott fájdalomérzékenységre, és a nem kezelt fájdalom hosszú távú károsító hatásaira, melyek megfelelő fájdalomcsillapítással megelőzhetők. Az egészségügyi dolgozók félelme az analgetikumok mellékhatásaitól mégsem teljesen megalapozatlan ebben a kritikus életkorban, hiszen a hiperszenzitivitás miatt nagyobb vérszint elérése szükséges a fájdalommentesség biztosításához, másrészt nagy körültekintést igényel az analgetikum megválasztása. Állatkísérletekben például a nitrogén-oxidul a fejlődő agyban a glutaminerg, dopaminerg és GABAerg neuronok apoptózisát, az autonóm idegrendszer és a védekező reakciók károsodását, a morfin a neuralis őssejt-proliferáció gátlását okozhatja. A midazolam az első két élethétben érzékenyíti, a sufentanyl csökkenti a flexorreflexet^{4, 16}. A fájdalom által kiváltott 50–100 Hgmm transcutan pO₂-ingadozás, az éber circumcisio markáns szívfrekvencia- és vérnyomás-emelkedést okozó hatása ugyanakkor helyi érzéstelenítéssel megelőzhető újszülötteknél. Az éber intubáció a transcutan pO₂ csökkenését, a vérnyomás és intracranialis nyomás emelkedését okozza, ami több szerző szerint kivédhető anesztéziával és opioid analgesiával^{2, 17, 18}.

Az opioid analgetikumok csökkentik a cardiovascularis stimulációt, védik a szívet a kamrafibrillációtól. Fokozott szimpatikus tónus esetén csökkentik a vérnyomást, centrális sympatholysis révén. Az opioid receptorok újszülöttnél nagyobbak, mint felnőttnél, és a magzati kor utolsó trimeszterében regrediálnak¹⁹.

Az opioidok centrális sympatholyticus hatása

fokozott, az újszülött érettségi állapotától függetlenül. Oka az opioid receptorok fokozott sűrűsége a substantia gelatinosában, az agytörzs szenzoros magvaiban, az interpeduncularis magokban és a periaqueductalis szürkeállományban^{19, 20}.

Praematuritas és fájdalom

A gyermekek általános élettani fejlődésében ismert a koraszülöttség és a vizuális memória károsodása, a figyelemzavar, hiperaktivitás, generalizált szorongás, alacsony önbecsülés és tanulási nehézségek közti összefüggés. A koraszülöttségnek feltételezések szerint szerepe van a központi idegrendszer fejlődésének zavarában, a fájdalomemlékezésben, és a transzmisszió molekuláris újraprogramozásában is. A wind-up fenomen miatt a nem fájdalmas stimulusok is fájdalomhatást, kumulatív károsodást válthatnak ki^{21, 22}. Míg érett újszülötteknél fokozott, koraszülötteknél csökkent a fájdalomra adott viselkedési és szívfrekvencia-reakció – ami hozzájárulhat fájdalmuk alulértékeléséhez –, viszont nagyobb mértékű az oxigénszaturáció csökkenése, alacsonyabb a taktilis stimuláció ingerküszöbe, és a károsodott szövetek flexiós reflexküszöbe, legkifejezettebben a megtermékenyítést követő 28–32. héten. Egyes vizsgálatokban a hiperszenzitivitási küszöb helyi érzéstelenítéssel helyreállítható volt^{11, 23, 24}.

Három-öt éves korban a fájdalomra nagyobb fokú viselkedészavarral, szomatizációval, a játék közben elszenvedett fájdalom fokozott intenzitásával reagálnak, mint hasonló korú, éretten világra jött kortársaik. Összességében gyermekkorukat a gyakoribb betegségek, több mindennapos fájdalom, súlyosabb motoros inkoordináció, orvosi beavatkozásra nagyobb emocionális érzékenység terhelik^{24, 25}. Mindehhez természetesen nemcsak a biológiai (születési súly, perinatalis ártalmak) és neurofiziológiai tényezők járulnak hozzá, hanem pszichoszociális tényezők is, különösen az anyai és apai magatartás. Adatok utalnak arra, hogy nem optimális újszülöttkori családi környezetben növekedő csecsemők súlyos fájdalommegküzdési nehézségekkel küzdenek 3–4 éves korban. Ezek a különbségek a volt koraszülöttek és érett újszülöttek között 8–10 éves korra simulnak el^{2, 21}.

Az összegződő perinatalis stressz az érett újszülöttek további fejlődése szempontjából sem közömbös. A szülési komplikációk a későbbiekben megváltoztathatják a beavatkozásokra adott viselkedési reakciót. 24 órán belüli ismételt saroksűrűsítés fokozza az adrenocorticalis válaszreakciót; fájdalmas szülés, circumcisio után, 4–6 hónapos korban védőoltásokra, fájdalomra fokozott viselkedési reakciót mutatnak^{26, 27}.

2. táblázat. Egyes szerzők által megfigyelt fiziológiai változások érett és éretlen újszülötteknél nociceptiv stimulus-ra²⁸

Indikátor	Éretlen	Érett	Irodalom
szívfrekvencia	↑	↑	Rawlings, Field, Stewens, Porter, Howard
légzésszám	↑↓	↑	Rawlings, Field, Craig, Gonsalves
sO ₂	↓	↓	Benini, Stevens, Johnston, Craig
tcO ₂	↓	↓	Rawlings, Williamson, Craig
tcCO ₂	↑↓		Durand, Porter, McIntosh
vérnyomás	↑	↑	Marchette, Friesen
ICP	↑	↑	Raju, Friesen, Durand
vagustónus		↓	Porter
tenyérizzadás		↑	Harpin, Rutter
endokrin		↑	Anand, Gunnar
metabolikus	laktát ↑↑	alanin ↑	Anand

A fájdalom fennállásának és súlyosságának megítélése

A neurobiológiai kutatási eredmények tükrében kétségtelen, hogy az újszülött zavartalan idegrendszeri és pszichológiai fejlődésének alapvető feltétele a perinatalis korban a beavatkozások minimálisan szükségesre korlátozása és a hatékony fájdalomcsillapítás. Eredményes fájdalomterápia azonban nem lehetséges a fájdalom intenzitásának korrekt megítélése nélkül. Kommunikációra képes, tiszta tudatú nagy gyermekeknél és felnőtteknél általában verbális kapcsolat útján, fájdalomskálák segítségével ez nem ütközik különösebb nehézségekbe. A nonverbális újszülött és csecsemő azonban rendkívül kiszolgáltatott, hiszen nem tudja kifejezni szavakban a panaszait, és környezetének szubjektív megítélésén múlik fájdalmának észlelése, kezelése. Maga a fájdalom is szubjektív, multidimenzionális szenzoros és emocionális élmény, megítélése is csak multidimenzionálisan lehetséges, a fiziológiai és viselkedési reakciók értékelésével²⁸. A fiziológiai indikátorok – a parciális oxigéntenzió (pO₂) csökkenése, a szívferkvencia- és vérnyomás-emelkedés, tenyérizzadás – korrelálnak a fájdalom intenzitásával, és pszichoneuroimmunoendokrin reakcióként plazmarenin-, -katecholamin- és -kortizolszint-emelkedés kíséri őket². Az immunszuppresszív hatás következménye koraszülötteknél a deprimált phagocytosis és intracellularis killing, újszülötteknél a leukocyták baktericid aktivitásának csökkenése, csecsemőknél és gyermekeknél a peroperatív lymphopenia, immunglobulin- és komplement-szint-csökkenés^{29, 30}.

A tenyérizzadás érett újszülötteknél és nagyobb csecsemőknél validált fiziológiai jelzője a fájdalom erősségének. Szoros összefüggést mutat az éberséggel és a sírási aktivitással. A bőr Doppler-áramlás-

mérővel monitorozható véráramlása (blood-flow) fájdalmas stimulus után 4–20 percig fokozott, összefüggést mutat a szívfrekvenciával és légzésszámmal³¹.

Az élettani indikátorok nem teszik lehetővé a fájdalom és a diszkomfort elkülönítését. Egyetlen indikátor önmagában nem mérhető a fájdalom diagnosztizálásában, és az újszülött érettségi állapota is befolyásolja (például éretleneknél a légzésszám nemcsak emelkedhet, hanem csökkenhet is). Az egyes fiziológiai indikátorok nociceptiv stimulusra bekövetkező lehetséges változásait a **2. táblázatban** összegeztük²⁸.

Kevésbé objektív, de specifikusabb és következetesebb viselkedési reakciók a sírás, az arckifejezés, a motoros reakciók, és a komplex magatartási reakció. Korlátoktól ezek a vizsgáló módszerek sem mentesek, intenzitásukat befolyásolja a gestációs kor, a stressz, gyógyszerek, beavatkozások. Értékelhetőségük fontos feltétele a megfigyelő személy folyamatos jelenléte⁵.

A sírás ugyan nem vizsgálható intubált, lélegeztetett, altatott, relaxált csecsemőnél és nem is fájdalomspecifikus reakció, hiszen provokálhatja félelem és éhezés is, mégis rendkívül fontos jel, mivel az egyetlen kommunikáció a nonverbális életkorban. Jellegéből gyakorlott megfigyelő megbízhatóan el tudja dönteni az okát (fájdalom, félelem, éhség), sőt fájdalom esetén a sírás hangszínezet alapján annak erősségét is⁵. Az arckifejezés értékét nagyban növeli, hogy a tanult viselkedéstől független, természetes reakció. Ennek helyes értékelésében is alapvető a megfigyelő jártassága és annak ismerete, hogy hiánya nem jelent feltétlenül fájdalommentes állapotot^{2, 32}.

A motoros reakciók a felső és alsó végtagok flexiójában és addukciójában, koraszülötteknél gyakran az egész test mozgásában, a komplex viselkedé-

3. táblázat. NIPS-fájdalomskála egyéves kor alatt^{34, 35}

Arckifejezés	0: ernyedtt izmok 1: grimaszok	nyugodt arc, semleges kifejezés homlokráncolás, negatív orr/száj/állkapocs kifejezés
Sírás	0: nincs 1: nyöszörgés 2: élénk sírás	csendes, nem sír enyhe, intermittáló nyöszörgés hangos, éles, folyamatos sikoly
Légzés	0: nyugodt 1: megváltozott	szokásos csecsemőkori minta irreguláris, gyors légzés, öklendezés
Felső végtagok	0: relaxált 1: flexió/extenzió	nincs rigiditás, alkalmi random mozgások fesz, nyújtott, merev, gyors extenzió/flexió
Alsó végtagok	0: relaxált 1: flexió/extenzió	nincs rigiditás, alkalmi random mozgások fesz, nyújtott, merev, gyors extenzió/flexió
Éberség	0: alvás/ébredés 1: nyűgösség	csendes, békésen alszik, vagy éber, nyugodt nyugtalan, végtagjaival csapkod

Értékelés: összpontszám ≥ 3 : fájdalom valószínű

si reakció a non-REM-alvásfázis megnyúlásában, az ébredési fázis tartamának növekedésében, a korai fokozott irritabilitásban, és a késői zavart magatartásban jutnak kifejezésre^{2, 32, 33}. Az újszülött minden műszer nélküli, hozzáértő gondos megfigyelésén alapuló pontozása, a NIPS (Neonatal/Infant Pain Scale) hasznos segítség a mindennapi gyakorlatban a fájdalom megítélésében (3. táblázat)^{34, 35}.

Megbeszélés

Anand már 25 évvel ezelőtt közölte, hogy az éretlen újszülötteknél nem kielégítő analgesiában végzett ductus arteriosus ligatio esetén szignifikánsan nagyobb a catecholaminaemia, növekedési hormon-, glükagon- és kortikoszteroid-release, inzulin-suppresszió, gyakoribbak a műtét utáni komplikációk és a halálozás^{2, 36}.

Az elmúlt 30 év állatkísérletei és humán vizsgálatai objektíven megcáfolták az újszülöttek és fiatal csecsemők jó fájdalomtűrésének dogmáját, és a fájdalomcsillapítás szükségességét, nem csupán etikai szempontból, hanem a késői hiperszenzitivitás, az idegrendszer postnatalis fejlődészavarának fokozott veszélye miatt is³⁷.

Bár a csecsemő idegrendszere hatékonyabb regenerációra, felépülésre képes, mint a felnőtté, fejlődésének kritikus időszakában és az újszülötkorban elszenvedett ismétlődő, tartós nociceptív stimulusok ingerküszöb-csökkentő, túlérzékenységet okozó hatásai rövid és hosszú távú súlyos

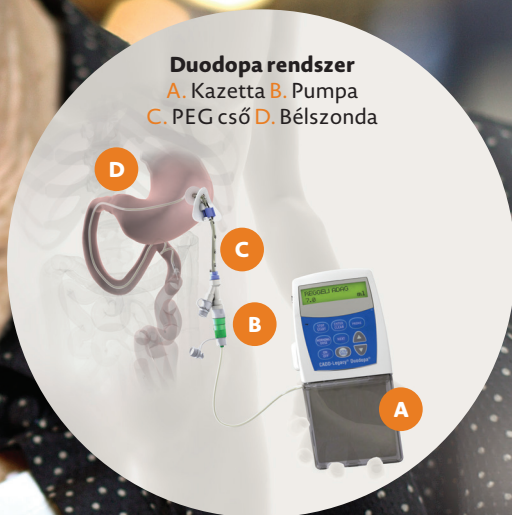
következményekkel járhatnak. Az akut cardiorespiratoricus, metabolikus és immun-suppresszív hatás felelős lehet a keringési és légzési instabilitásért, mélyülő hypoxiáért, infekciók fellépéséért és súlyosbodásáért, éppen a postnatalis adaptáció rendkívül kiszolgáltatott, labilis időszakában, amikor az oxigénhiányos epizódok károsítják az idegrendszer érési folyamatát, és az éretlen immunrendszer miatt könnyen progrediálnak a fertőzések a ma is életet veszélyeztető szepszisbe³⁸. A fájdalommal járó viselkedésváltozás zavart okoz az újszülött adaptációjában és a szülő-gyermek kapcsolatban, valamint a táplálásban/táplálhatóságban. Hosszú távon károsítja az újszülött pszichoszomatikus fejlődését, fájdalommal nehezebben megküzdő, alacsony fájdalomküszöbű, nagy analgetikumigényű felnőtté váláshoz vezethet.

Bár az idegrendszer anatómiai fejlettségi állapotából nem lehet objektíven következtetni a fájdalom megélésére, újabb közlések már arról is hírt adnak, hogy a magzat is képes érezni a fájdalmat⁸. Meglehető, a fájdalomélmény megtapasztalása feltételezi a tudatot, ennek hiánya nem biztosíték arra, hogy ne következzenek be a káros patofiziológiai reakciók.

Remélhetőleg a 25 évvel ezelőtti szomorú ténynyel szemben, miszerint 10 vezető gyermekgyógyászati szakkönyv 12 000 oldalnyi terjedelmében mindössze egy oldalnál kevesebbet szenteltek a fájdalomterápiának, az azóta bővülő ismereteink és a gyarapodó szakirodalom nem csupán a terjedelem növekedéséhez, hanem a gyermekek hatékony és tudatos fájdalomterápiájához is hozzájárul³⁹.

IRODALOM

1. Fitzgerald M. A physiological study of the prenatal development of cutaneous sensory inputs to dorsal horn cells in the rat. *J Physiol* 1991;432:473-82.
2. Anand KJS, Phil D, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *NEJM* 1987;317(21):1321-9.
3. Rizvi TA, Wadha S, Mehra RD, Bijalin V. Ultrastructure of the marginal zone during prenatal development of human cord. *Exp Brain Res* 1986;64:483-90.
4. Rokyta R, Fricová J. Ontogeny of the Pain. *Physiol Res* 2012;61(Suppl.1):S109-22.
5. Rokyta R. Fetal pain. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(6):807-14.
6. Tighe M. Fetuses can feel pain. *BMJ* 2006;332:1036.
7. Chugani HT. Biological basis of emotions: Brain systems and brain development. *Pediatrics* 1998;102(S5):1225-9.
8. Derbyshire SWG. Can fetuses feel pain? *BMJ* 2006;332:909-12.
9. Rogers MC. Do the right thing: Pain relief in infants and children. *N Engl J Med* 1992;326:55-56.
10. Joseph EK, Gear RW, Levine JD. Mechanical stimulation enhances endothelin-1 hyperalgesia. *Neuroscience* 2011;178:189-95.
11. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 2009;141:79-87.
12. Fitzgerald M, Anand KJS. Developmental neuroanatomy and neurophysiology of pain. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M (eds.). *Pain in Infants, Children and Adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore; 1993. p. 11-31.
13. Fitzgerald M. C-Fos and the changing face of pain. *Trends Neurosci* 1990;13:439-40.
14. Woolf CJ. Functional plasticity of the flexion withdrawal reflex in the rat following peripheral tissue injury. *Adv Pain Res Ther* 1986;9:193-210.
15. Lewin GR, Mendell LM. Regulation of cutaneous C-fiber heat nociceptors by nerve growth factor in the developing rat. *J Neurophysiol* 1994;71:941-9.
16. Koch SC, Fitzgerald M, Hathway GJ. Midazolam potentiates nociceptive behavior, sensitizes cutaneous reflexes, and is devoid of sedative action in neonatal rats. *Anesthesiology* 2008;108:122-9.
17. Marshall TA, Deeder R, Pai S, Berkowitz GP, Austin TL. Physiologic changes associated with endotracheal intubation in preterm infants. *Crit Care Med* 1984;12:501-3.
18. Welle P, Hayden W, Miller T. Continuous measurement of transcutaneous oxygen tension of neonates under general anesthesia. *J Pediatr Surg* 1980;15:257-60.
19. Kinney HC, Ottoson CK, White WF. Threedimensional distribution of 3H-naloxone binding to opiate receptors in the human fetal and infant brainstem. *J Compl Neurol* 1990;291:55-78.
20. Gautret B, Schmitt H. Multiple sites of cardiovascular actions of fentanyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:649-56.
21. Grunau RVE, Whitfield MF, Petrie J. Children's judgments about pain at age 8-10 years: do extremely low birthweight (< 1000 g) children differ from full birthweight peers? *J Child Psychol Psychiatr* 1998;39:587-94.
22. Hack M, Klein N, Taylor HG. Long term developmental outcomes of low birthweight infants. *Future of Children* 1995;5:176-96.
23. Grunau RE. Long-term effects of pain. In: Anand KJS (ed.). *Pain and Pain Management during Infancy*. Wells Medical Holdings Ltd., England; 1998. pp. 19-29.
24. Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Hoult L, Furlong W, Feeny D, et al. Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: comparison with a reference group. *J Pediatr* 1994;125:411-7.
25. Lester BM, Miller RJ, Hawes K, Salisbury A, Bigsby R, Sullivan MC, Padbury JF. Infant neurobehavioral development. *Semin Perinatol* 2011;35:8-19.
26. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 1995;344:291-2.
27. Dixon S, Snyder J, Holve R, Bromberger P. Behavioral effects of circumcision with and without anesthesia. *Dev Behav Pediatr* 1984;5:246-50.
28. Abu-Saad HH. Assessment of pain in infants. In: Anand KJS (ed.). *Pain and Pain Management during Infancy*. Wells Medical Holdings Ltd., England; 1998. p. 31-41.
29. Marbach JJ, Schleifer SJ, Keller SE. Facial pain, distress, and immune function. *Brain Behav Immun* 1990;4:243-54.
30. Ward-Platt MP, Lovat PE, Watson JG, Aynsley-Green A. The effects of anesthesia and surgery on lymphocyte populations and function in infants and children. *J Pediatr Surg* 1989;24:884-7.
31. Nath S, Raju TNK, Griffin A. Cutaneous microcirculatory changes in response to pain in newborn infants using laser Doppler flowmetry. *Circulation Research* 1990;38:815A.
32. Johnston CC, Stevens B, Craig K, Grunau RVE. Developmental changes in pain expression in premature, fullterm, two-and four-months old infants. *Pain* 1993;52:201-8.
33. Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987;28: 395-410.
34. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993;12:59-65.
35. Suraseranivongse S, Kaosaard R, Intakong P, Pornsiri-prasert S, Karnchana Y, Kaopinpruck J, et al. A comparison of postoperative pain scales in neonates. *BJA* 2006; 97(4):540-4.
36. Anand KSJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on stress response. *Lancet* 1987;1:243-8.
37. Walker SM, Tochiki KK, Fitzgerald M. Hindpaw incision in early life increases the hyperalgesic response to repeat surgical injury: Critical period and dependence on initial afferent activity. *Pain* 2009;147:99-106.
38. Mollitt DL, Marmer DJ, Steel RW. Phagocytosis and intracellular killing in the premature newborn. *Mod Probl Paediatr* 1985;23:34-9.
39. Rana S. Pain: a subject ignored (Letter). *Pediatrics* 1987; 79:309-10.



DUODOPA KEZELÉS MELLETT A BETEGEK TÖBB MINT 90 %-A SZÁMOLT BE MOTOROS JAVULÁSRÓL.¹

A DUODOPA HOSSZÚ TÁVON (7 ÉV) JAVÍTTJA A MOTOROS KOMPLIKÁCIÓKAT ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN.²

DUODOPA KEZELÉS MELLETT A BETEGEK 90%-ÁNÁL JAVULT AZ AUTONÓMIA, AZ ÉLETMINŐSÉG ÉS A GLOBÁLIS KLINIKAI STÁTUSZ (7 ÉVES VIZSGÁLAT).²

DUODOPA CENTRUMOK MAGYARORSZÁGON:³

**Semmelweis Egyetem, ÁOK,
Neurológiai Klinika**

**SZTE, Szent – Györgyi Albert Klinikai
Központ, ÁOK, Neurológiai Klinika**

**Pécsi Tudományegyetem, ÁOK,
Klinikai Központ, Neurológiai Klinika**

**B. A. Z. Megyei Kórház
és Egyetemi Oktató Kórház,
Neurológiai és Pszichiátriai
Intézet**

abbvie

Hivatkozás: 1. Devos D és mtsai. Mov Disord 2009; 24: 993-1000 2. Zibetti M et al. European Journal of Neurology 2014; 21(2): 312-318 3. Módosítással átvéve: Takáts A és mtsai. Ideggyógy Sz 2013; 66(11-12): 365-371

Rövidített alkalmazási előírás Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intesztinális gél (OGYI-T-10543/01) ATC kód: N04B A02, Minőségi és mennyiségi összetétel: 20,00 mg levodopa és 5,00 mg karbidopa-monohidrát 1 ml gélben.
Terápiás javallatok: Levodopára reagáló, súlyos motoros fluktuációval és hyper-/dyskinesiaival járó, előrehaladott Parkinson-kór olyan esetei, amikor az antiparkinson szerek rendelkezésre álló gyógyszer-kombinációi nem hoznak kielégítő eredményt. **Adagolás és alkalmazás:** A gyógyszer adagolására állandó szonda használatos, melyet percutan endoszkópos gastrostomia során helyeznek be. A dózist a beteg egyéni optimális klinikai válasza alapján véve kell beállítani. A Duodopát kezdetben monoterápiában kell alkalmazni. A Duodopa teljes napi adagja három, egyénileg meghatározott dóziszból tevődik össze: a reggeli bolus adag, a folyamatos fenntartó adag és az extra bolus adagok. **Ellenjavallatok:** levodopával, karbidopával vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, szűk zugú glaucoma, súlyos máj-, ill. veseelégtelenség, súlyos szívelégtelenség, súlyos cardiacalis arrythmiák, akut stroke. Nem adhatók a Duodopával párhuzamosan nem-selektív MAO-gátlók, valamint selektív MAO-A-gátlók. Olyan állapotok fennállásakor, melyekben adrenerg szerek alkalmazása ellenjavallt, pl. phaeochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-szindróma. **Mellékhatások:** Amikor az antiparkinson szerek alkalmazását hirtelen függesztették fel, malignus neuroleptikus szindrómára (NMS) emlékeztető tünetegyüttesről számoltak be (jellemző: izomerevség, láz, a mentális állapot változásai – mint pl. agitatio, zavartság, coma-, emelkedett szérum-CPK). Ritkán malignus neuroleptikus szindrómával (NMS) járó szekunder rhabdomyolízis vagy súlyos dyskinesiaik előfordulását is megfigyelték Parkinson-kórban szenvedő betegeknél. A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal kezelt és/vagy egyéb levodopát tartalmazó dopaminerg kezelésben (beleértve Duodopa kezelésében), részesülő betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésszerű tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hipersexualitást, kényszeres kölkekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek bármelyike kialakul, a kezelés felülvizsgálata javasolt. Szörványos bejelentések érkeztek a gasztroasztómás szonda eldugulásáról és/vagy bélzáródásról bezoár-képződéssel, ami szondacserét és ritka esetekben műtétet tett szükségessé. Korai tünetek voltak többek között: a Parkinsonos tünetek súlyosbodása, csökkent határosság, hasi fájdalom, hányinger, és hányás. Néhány esetben gyomor- és bélkérdések kialakulását észlelték. **Cyagori mellékhatások:** anorexia, hallucinációk, zavartság, rémálmok, álmoság, fáradtság, almatlanság, depresszió, mely nagyon ritkán öngyilkossági kísérletekkel társult, eufória, demencia, pszichotikus epizódok, izgatottság érzése, dyskinesia, choreiform mozgások és dystonia „ON-OFF” epizódok, szédülés, bradykinesia („ON-OFF” epizódok), aluszékonyság, palpitiatio, arrythmia, orthostatikus hypotensio, ájulásra való hajlam, syncope, hányinger, hányás, szájszárazság, keserű száj. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A Duodopa nem alkalmazható terhesség alatt, hacsak az anyja állapotának javulásától várható előny felül nem múlja a magzatot fenyegető esetleges kockázatokat. A Duodopa szoptatás alatt nem alkalmazható. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Alkalmazási előírás dátuma:** 2013. október 29. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** AbbVie Kft.1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).



LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL KEZELÉS HATÁSA AZ ÉLETMINŐSÉGRE

KOVÁCS Norbert^{1, 2}, ASCHERMANN Zsuzsanna¹, ÁCS Péter¹, BOSNYÁK Edit¹, DELI Gabriella¹, JANSZKY József^{1, 2}, KOMOLY Sámuel

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs
²MTA-PTE, Klinikai Idegtudományi Képzőközpont Kutatócsoport, Pécs

THE IMPACT OF LEVODOPA-CARBIDOPA INTESTINAL GEL ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PARKINSON'S DISEASE

Kovács N, MD; Aschermann Zs, MD; Ács P, MD; Bosnyák E, MD; Deli G, MD; Janszky J, MD; Komoly S, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(7-8):245-250.

Kapcsolódó



cikk online

Bevezetés – A levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG-) kezelés az előrehaladott Parkinson-kór kezelésére szolgáló eljárás. Vizsgálatunk célja a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő betegek életminőségében bekövetkező változások meghatározása volt.

Módszertan – A vizsgálatba nyolc Parkinson-kóros beteget vontunk be (életkor: $68,1 \pm 4,4$ év, betegségstartam: $14,5 \pm 6,2$ év, fluktuációk fennállási ideje: $8,9 \pm 3,1$ év). A betegek életminőségét (EQ-5D-5L, PDQ-39), a Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát (Hoehn-Yahr Skála, MDS-UPDRS és Klinikai Globális Összbenyomás – Súlyosság), a nem motoros tünetek súlyosságát (PDSS-2, Epworth Skála, Beck Depresszió Önkitaltó Kérdőív) és a fluktuáció mértékét (betegnapló) az LCIG-kezelést megelőzően, illetve az azt követő hat és 12 hónapban vizsgáltuk.

Eredmények – Az LCIG-kezelés mellett a betegek életminősége mind az EQ-5D (0,257-ről 0,662-re, $p=0,009$), mind a PDQ-39 (34 pontról 26 pontra, $p=0,038$) skálán jelentős mértékben javult. Az MDS-UPDRS összes pontszám 105 pontról 68 pontra mérséklődött ($p=0,011$), miközben az alvásminőség (PDSS-2: 25-ről 22 pontra), a nappali aluszékonyosság (Epworth: 12-ről 7-re) és a depresszió (20-ról 15 pontra) javult. Az ON idő napi 4,5 órától 10,0 órára nőtt, miközben az OFF idő napi 4,5 órától 0,5 órára mérséklődött.

Következtetés – Az LCIG-kezelés mellett a betegek életminősége és a jó mozgásteljesítménnyel töltött időszakok hossza is jelentős mértékben javítható, amivel párhuzamosan a motoros és a nem motoros tünetek súlyossága is mérsékelhetővé válik.

Kulcsszavak: Parkinson-kór, pontozóskálák, életminőség

Background – The levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) therapy can improve the severe fluctuations associated with advanced Parkinson's disease (PD). Our aim was to assess the improvement in the health related quality of life of PD patients treated with LCIG at University of Pécs.

Methods – Eight PD patients were evaluated (age: 68.1 ± 4.4 years, disease duration: 14.5 ± 6.2 years, duration of fluctuations: 8.9 ± 3.1 years). Before the initiation of LCIG treatment and 6 and 12 months later, the health-related quality of life (PDQ-39 and EQ-5D-5L), severity of PD-related symptoms (MDS-UPDRS, Hoehn-Yahr Scale, Clinical Global Improvement - Severity) and major non-motor symptoms (PD Sleep Scale 2nd version: PDSS-2, Epworth Scale and Beck Depression Inventory: BDI) were assessed.

Results – Health-related quality life improved after LCIG treatment measured by both EQ-5D-5L (from 0.257 to 0.662, $p=0.009$) and PDQ-39 (from 34 to 26 points, $p=0.038$). Meanwhile PD-related symptoms (MDS-UPDRS total score: from 105 points to 68 points, $p<0.05$) sleep quality (PDSS-2: from 25 to 22 points, $p<0.05$), daytime sleepiness (Epworth: from 12 to 7 points, $p<0.05$) and depression (BDI: from 20 to 15 points, $p<0.05$) also improved. Median ON time improved from 4.5 hours to 10.0 hours; whereas, the OFF time decreased from 4.5 to 0.5 hours ($p<0.05$).

Conclusion – Both the quality of life and the clinical features of PD can be improved by LCIG treatment in advanced PD.

Keywords: Parkinson's disease, rating scales, quality of life

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert,
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika;
7623 Pécs, Rét utca 2. Telefon: +36 72 535-910, fax: +36 72 535-911, e-mail: kovacsnorbert06@gmail.com

Érkezett: 2014. május 5. Elfogadva: 2014. július 9.

www.elimed.hu

A Parkinson-kór előrehaladott fázisában a per os gyógyszerelés hatékonysága változóképpé válik. Az egyenetlen gyógyszerfelfzívódás, a beszűkült terápiás tartomány és a pulzatis gyógyszer-szint-ingadozás következményében megjelenő motoros komplikációk a betegek életvitelét kiszámíthatatlanná teszik, ami végső soron az életminőség, a munkaképesség és az önellátás drasztikus romlásához vezethet¹.

Az előrehaladott Parkinson-kóros betegek egy részénél a motoros komplikációk olyan súlyos fokúak, hogy még a kezelési irányelveknek messze-megfelelő „optimális” per os kombinációs kezeléssel is csak korlátozott javulás érhető el. Ezekben az esetekben a folyamatos dopaminerg stimuláció módszereinek alkalmazása eredményezhet érdemi javulást¹⁻⁴. Magyarországon a mély agyi stimuláció 2001 óta^{5, 6}, míg a levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG-) kezelés 2011 óta⁷ érhető el társadalombiztosítási támogatással.

Vizsgálatunkban a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő betegek életminőségében, illetve a Parkinson-kór motoros és nem motoros tüneteiben bekövetkező javulás mértékének meghatározását tűztük ki célul.

Betegek és módszerek

BETEGEK

Vizsgálatunkba a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán LCIG-kezelésben részesülő nyolc Parkinson-kóros beteget vontuk be. A betegek az OGYI-GYEMSZI és ETT-TUKEB engedélyének megfelelően beleegyezésüket adták a vizsgálatba (OGYI/47439-61/2013 és 5081-2/2014/EKU (61/2014)). A betegek átlagéletkora 68,1±4,4 év, az átlagos betegségtartam 14,5±6,2 év, míg a fluktuációk megjelenésétől a LCIG-kezelés elindításáig eltelt idő 8,9±3,1 év volt. Hét beteg esetében a Parkinson-kór rigid-akinetikus, míg egy betegnél kevert típusba volt sorolható. A nemzetközi és a hazai kivizsgálási protokoll alapján³ egyik beteg esetében sem javasoltunk mély agyi stimulációs kezelést: major vagy enyhe fokú neurokognitív zavar jelenléte (n=6), tartós antipszichotikus kezelést igénylő pszichiátriai tünetek (n=3), koponya-MR-felvételen észlelhető eltérések, úgymint kifejezett vascularis encephalopathia vagy súlyos fokú atrophia cerebri (n=7), kifejezett dysarthria (n=1), korábbi kétoldali ablátív beavatkozás (n=1) miatt. Az elvégzett levodopateszt alapján minden betegünkönél legalább 30%-os javulást detektáltunk. LCIG-kezelés indikációjaként a per os gyógyszeres

kezeléssel nem uralható motoros komplikációk (peak-of-dose dyskinesia, megjósolhatatlan OFF állapot, OFF dystonia) szolgált. Túlmozgásmentes ON időszakokban betegeink önállóak voltak, illetve mozgásteljesítményük alapján legalább a ház körüli munkák elvégzésére alkalmasak voltak. Azonban a per os kezelés mellett jelentkező fluktuációk (dyskinesia vagy OFF periódusok) miatt ezek a képességeik korlátozottá váltak.

MÓDSZEREK

A betegek állapotát az LCIG-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés megkezdését követően fél évvel (6±2 hónappal) és egy évvel (12±2 hónappal) később mértük fel.

A Parkinson-kór súlyosságát a Hoehn–Yahr-skála, a Klinikai Globális Összbenyomás- Súlyosság (CGI-S) és a Movement Disorders Society által szponzorált MDS-UPDRS⁸ skála segítségével határoztuk meg.

Az életminőséget az EuroQol EQ-5D(-5L)⁹ és a PDQ-39¹⁰ skálák használatával mértük fel. Az EQ-5D általános, etiológiától független életminőség-skála, mely a mozgászavarok esetében is alkalmazható¹¹⁻¹⁷. Az EQ-5D (-5L) alapvetően két részből áll: Az első rész az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel, a mozgékonyt, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy a rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy a lehangoltság mértékét. A válaszok alapján a betegek életminőségét -0,520 és +1,000 közötti pontszámmal jellemeztük (EQ-5D Összesítő index); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A skála második része vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségi állapotát kellett jellemeznie (EQ-VAS skála: 0–100% értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

A PDQ-39 a Parkinson-kórra nézve specifikus életminőséget felmérő skála, mely alapvetően nyolc területet vizsgál: a mozgékonyt, a mindennapi tevékenységeket, az érzelmi jóllétet, a stigmát, a szociális támogatás igényét, a gondolkodást, a kommunikációt és a testi diszkomfortot. A globális életminőséget a nyolc területen elért átlagként definiált PDQ-39 SI (Összefoglaló index, Summary Index) értékkel jellemezhetjük, amely 0–100 közötti értéket vehet fel. A PDQ-39 esetében az alacsonyabb értékek jelentik a jobb életminőséget.

A főbb nem motoros tüneteket a Parkinson-kór Alváspontozó Skála 2. verziójával (Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd version, PDSS-2)¹⁸, az Epworth Aluszékonyság Skálával és a Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőívvel értékeltük.

A fluktuációk időtartamát olyan betegnapló alapján számoltuk ki, ahol a betegek félóránként jelölték meg mozgásteljesítményüket (ON dyskinesia nélkül, ON enyhe nem zavaró dyskinesiaival, ON súlyos dyskinesiaival, OFF állapot, nappali vagy éjszakai alvás). A fluktuációk súlyosságát az Egységes Diszkinézia Pontozó Skálával (UDysRS) határoztuk meg^{19, 20}.

STATISZTIKA

A statisztikai analízist az IBM SPSS programcsomag 21-es verziójával (IBM Inc., USA) végeztük. A kis esetszám miatt a nem parametrikus Friedman-tesztet végeztük el, a szignifikancia szintjének a 0,05-öt tekintettük.

Eredmények

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Az LCIG-kezelés előtt minden betegünk részesült levodopa/carbidopa/entacapon kezelésben (átlagos levodopadózis: 775 mg/nap, 300–1200 mg/nap), melyet naponta átlagosan hat alkalomra (tartomány: 5–7 alkalom/nap) osztva alkalmaztak. Emellett öt beteg részesült dopaminagonista- (ropinirol: három esetben: 12–20 mg/nap dózis, pramipexol: egy beteg esetében: 2,1 mg/nap és rotigotin: egy beteg esetében: 12 mg/nap dózis) kezelésben. Négy beteg használt retard levodopakészítményt (Madopar HBS 1–2 kapszula éjszakára) és öt beteg vízdékony levodopát.

A 12 hónapos kontroll során az átlagos LCIG-dózis 1152 mg/nap (tartomány 1200–2000 mg/nap), ami mellett két beteg kapott kis dózisú dopaminagonista (0,52 mg pramipexol retard, illetve 4 mg ropinirol retard) kombinációt. A dopaminagonista-kezelés indikációja az affektív nem motoros tünetek kontrollja volt. Az éjszakai tünetek enyhítésére további két betegnél alkalmaztunk 1-1 tablettát 200 mg-os levodopa/carbidopa/entacapon kezelést. A reggeli pumpakezelés elindítása előtt négy beteg használt 50–100 mg vízdékony levodopakészítményt.

A PARKINSON-KÓR TÜNETEINEK SÚLYOSSÁGA

A Parkinson-kór tüneteinek súlyosságát mérő skálák közül az MDS-UPDRS mindennapi életvitel motoros tünetei (M-EDL) alskála, az MDS-UPDRS összes pontszám, a nyelvi validálás alatt álló UDysRS összes pontszám és a Klinikai Globális Összbenyomás – Súlyosság mutatott statisztikailag szignifikáns mértékű javulást (**1. táblázat**). A

Hoehn–Yahr-skála, az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata (ME) alskálája tendenciózus javulást mutatott.

ÉLETMINŐSÉG

Az EQ-5D skála Összesítő indexe, Vizuális analóg skálája, illetve a Mozgékonyosság, az Önellátás, a Szokásos tevékenységek és a Fájdalom/Rossz közérzet alegysége is szignifikáns mértékű javulást mutatott. A Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 skála Összesítő indexe, illetve a Mozgékonyosság, a Mindennapi tevékenységek és a Gondolkodás alegysége is szignifikáns mértékben javult az LCIG-kezelést követően (**1. táblázat**).

NEM MOTOROS TÜNETEKET MÉRŐ SKÁLÁK

LCIG-kezelés mellett a depresszió mértéke a Beck Depresszió Önkitöltő Kérdőív alapján jelentős mértékben javult, miközben a nappali aluszékonyosság (Epworth Skála) és az éjszakai alvás minősége (PDSS-2) is kedvezően változott.

BETEGNAPLÓ ÉRTÉKELÉSE

Egy évvel a LCIG-kezelés elkezdését követően az átlagos ON időtartam 4,5 órától 10,0 órára nőtt, ami statisztikailag szignifikáns mértékű. Ezzel párhuzamosan az OFF idő 4,5 órától 0,5 órára, és a súlyos dyskinesia időtartama pedig 2,3 órától 0,5 órára csökkent (**1. táblázat**). Miközben a nappali alvásminőség érdemben nem változott, az éjszakai alvás hossza közel három órával megnőtt, ami indirekt módon az alvásminőség javulására utalhat.

MELLÉKHATÁSOK ÉS SZÖVŐDMÉNYEK

Tekintettel arra, hogy az összes beteg az LCIG-kezelést megelőzően már levodopakezelésben részesült, új levodopa-mellékhatás nem jelentkezett. A követés alatt minden beteg esetében legalább egy esetben előfordult megfelelő sebtoalettire megszűnő lokális váladékozás. Három betegnél vált szükségessé egy-egy alkalommal per os antibiotikus kezelés, ami mellett a lokális infekció teljes mértékben meggyógyult. A vizsgált időszakban két betegnél PEJ-csere és egy beteg esetében keloid miatt helyi érzéstelenítésben végzett lokális kimetszés történt.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy a vizsgálatunkba bevont LCIG-kezelésben részesülő betegek száma kicsinek

1. táblázat. LCIG-kezelés mellett észlelhető klinikai és életminőségbeli változások

Parkinson-kór tünetei	Duodopakezelés előtt		Hat hónapos kezelés		12 hónapos kezelés		Statisztika
	Medián	75. per-centil	Medián	75. per-centil	Medián	75. per-centil	
Hoehn–Yahr-stádium	3	4	3	3	3	3	0,061
MDS-UPDRS nM-EDL	18	27	16	21	18	20	0,483
MDS-UPDRS M-EDL	23	30	10	23	9	12	0,022
MDS-UPDRS ME	52	57	37	41	36	37	0,195
MDS-UPDRS MC	9	11	7	9	6	9	0,538
MDS-UPDRS Összes pontszám	105	113	74	92	68	79	0,011
UDysRS Összes	47	50	27	32	34	44	0,042
Klinikai Globális Összbenyomás (CGI-S)	5	6	4	4	4	5	0,008
Életminőség							
EQ-5D-5L Vizuális Analógskála*	55	68	70	80	60	70	0,068
EQ-5D-5L Összesítő index *	0,275	0,365	0,607	0,781	0,662	0,801	0,009
EQ-5D-5L Mozgékonyosság	3	3	2	2	2	2	0,006
EQ-5D-5L Önellátás	3	3	1	2	1	2	0,015
EQ-5D-5L Szokásos Tevékenységek	3	3	2	2	2	3	0,015
EQ-5D-5L Fájdalom	3	3	2	3	3	3	0,022
EQ-5D-5L Szorongás	3	3	2	3	2	2	0,717
PDQ-39 Mozgékonyosság	56	73	38	50	39	45	0,038
PDQ-39 Mindennapi tevékenységek	38	50	21	63	19	25	0,032
PDQ-39 Érzelmi jóllét	35	46	42	50	31	42	0,150
PDQ-39 Stigma	22	33	13	50	6	0	0,076
PDQ-39 Szociális támogatás	17	33	15	25	8	0	0,717
PDQ-39 Gondolkodás	28	44	19	38	19	13	0,023
PDQ-39 Kommunikáció	21	33	8	17	13	0	0,058
PDQ-39 Testi diszkomfort	46	58	42	58	50	58	0,472
PDQ-39 Összesítő index	34	39	27	32	26	19	0,038
Nem motoros tünetek	20	24	17	22	15	22	0,011
Beck összpontszám	25	28	18	23	22	20	0,040
Parkinson-kór Alvás Skála 2. verzió	12	15	12	16	7	11	0,022
Epworth Aluszékonyság Skála	4,5	6,0	8,8	10,5	10,5	8,0	0,030
ON dyskinesia nélküli idő*	4,5	5,3	5,5	7,8	3,3	5,5	0,084
ON enyhe dyskinesiaival idő	2,3	3,3	0,5	0,8	0,5	0,9	0,026
ON súlyos dyskinesiaival idő	4,5	5,3	1,5	2,0	0,5	0,5	0,003
OFF idő	1,3	2,0	1,3	1,8	1,0	2,0	0,467
Napközbeni alvásidő	6,3	6,8	7,5	8,5	9,3	7,5	0,009
Éjszakai alvás idő*							

A skálák esetében az alacsonyabb pontszámértékek jelentik a jobb klinikai állapotot vagy életminőséget, kivéve a *-gal jelzett vizsgálatokat, ahol a nagyobb értékek párosulnak jobb klinikai állapottal vagy életminőséggel.
 EQ-5D: EuroQol Group EQ-5D Életminőség Kérdőív; MDS-UPDRS: Movement Disorders Society által szponzorált Egységes Parkinson-kór Pontozóskála; MDS-UPDRS MC: az MDS-UPDRS motoros komplikációk vizsgálata része; MDS-UPDRS ME: az MDS-UPDRS motoros tünetek vizsgálata része; MDS-UPDRS M-EDL: MDS-UPDRS, a mindennapi életvitel motoros tünete; MDS-UPDRS nM-EDL: MDS-UPDRS, a mindennapi életvitel nem motoros tünete; PDQ-39: 39 elemből álló Parkinson-kór Életminőség Kérdőív

mondható, az LCIG-kezelés bevezetését követően számos országban publikáltak hasonló esetszámú, egyéves kezelési eredményeket bemutató megfigyeléses vizsgálatot²¹⁻²⁴. Ezen elemzések célja kettős: egyrészt bemutatni, hogy a kezelés elérhető a betegek számára az adott centrumban és másrészt az elért eredmények összehasonlíthatók a nemzetközi eredményekkel. Cikkünk megírásakor ez utóbbi minőségelemzést tartottuk elsődleges feladatunknak.

Mind az általános egészségügyi életminőség felmérésére szolgáló EQ-5D, mind a Parkinson-kórra specifikus PDQ-39 SI alapján betegeinknél az életminőség jelentős fokban javult. Az életminőségben bekövetkező javulás mértéke a nemzetközi hatékonyságnak megfelel²⁵⁻²⁷. Mivel a betegek jó mozgásteljesítménnyel járó dyskinesia nélküli ON ideje 5,5 órával megnőtt és az OFF időtartam is négy órával csökkent, a betegek életvitelük kiszámíthatóbbá vált. Ez pedig a motoros tünetek okozta korlátozottság (MDS-UPDRS nM-EDL: Mindennapi életvitel motoros tünetei) számottevő csökkenéséhez is vezetett.

Az LCIG-kezelés mellett nemcsak a motoros, hanem a főbb nem motoros tünetekben is javulást észleltünk. Az alvásminőség javulására nemcsak a PDSS-2 skálán bekövetkező csökkenő pontszámok, hanem a betegnaplóban detektálható éjszakai alvás-

tartam-növekedés is utalt. Egy évvel az LCIG-kezelés megkezdését követően a nappali aluszékonyság mértéke az Epworth Skálán 5 pontos javulást mutatott. A Beck Depresszió Kérdőívben is átlagosan 5 pontos javulást észleltünk, ami a depresszió vonatkozásában klinikailag releváns mértékűnek tekinthető²⁸.

Összefoglalás

Az LCIG-kezelés alkalmazásával azon előrehaladott Parkinson-kóros betegek életminősége is jelentős mértékben javítható, akik az „optimális” per os kombinációs kezelés mellett is súlyos fluktuációt mutatnak. Az LCIG-kezelés mellett a jó mozgásteljesítménnyel járó időszakok hossza megnövelhető, ami a betegek életvitelét kiszámíthatóvá és aktívabbá teheti.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

IRODALOM

1. Kovács N. A Parkinson-kór evidenciákon alapuló kezelése. Evidence-based treatment of Parkinson's disease. Orvostovábbképző Szemle 2011;18(Különszám 2011 július):11-7.
2. Aschermann Z, Kovacs N, Komoly S. Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. Idegyogy Sz 2013;66(5-6):209-10.
3. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Nagy F, Janszky J, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. Lege Artis Medicinae 2009;19(2):119-26.
4. Klivenyi P, Vecsei L. Levodopa/carbidopa intestinalis géllal végzett klinikai vizsgálatok. Idegyogy Sz 2014;67(1-2):5-8.
5. Fehér G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Aschermann Z, et al. A kétoldali szubtalamikus stimuláció hatékonysága az antiparkinson gyógyszerelés változtatásának tükrében. Idegyogy Sz 2010;63(9-10):314-9.
6. Tamás G, Takáts A, Radics P, Rózsa I, Csibri É, Rudas G, et al. A mély agyi stimuláció hatékonysága Parkinson-kóros betegeink kezelésében. Idegyogy Sz 2013;66(3-4):115-20.
7. Takáts A, Nagy H, Radics P, Tóth A, Tamás G. Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. Idegyogy Sz 2013;66(11-12):365-71.
8. Horváth K, Aschermann Z, Acs P, Bosnyák E, Deli G, Pál E, et al. Az MDS-UPDRS magyar validációja: Miért szükséges újabb Parkinson-pontozóskála? Idegyogy Sz 2014;67(3-4):129-34.
9. Szende A, Nemeth R. Health-related quality of life of the Hungarian population. Orv Hetil 2003;144(34):1667-74.
10. Fazekas G, Kulmann L. Parkinsonos betegek életminőségét vizsgáló kérdőív (PDQ-39) magyarországi adaptációja. Idegyogy Sz 2001;54(1-2):42-4.
11. Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. Qual Life Res 2008;17(9):1173-81.
12. Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2009;38(6):521-8.
13. Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. Qual Life Res 2010;19(4):565-9.
14. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D—a generic quality of life measure—is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(1):67-73.
15. Klivenyi P, Vecsei L. The use of Stalevo in Hungary for patients with Parkinson disease and its effect on the quality of life. Idegyogy Sz 2008;61(1-2):42-8.
16. Bokor M, Szentesi A. The effect of Stalevo-dosing on qua-

- lity of life of Parkinsonian patients with wearing-off. *Ideggyogy Sz* 2010;63(7-8):247-51.
17. *Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Illés Z, et al.* Dystonia kezelése mély agyi stimulációval: 40 eset tapasztalatainak összefoglalása. *Ideggyogy Sz* 2012;65(7-8):249-60.
 18. *Kovács N, Pál E, Janszky J, Bosnyák E, Ács P, Aschermann Z, et al.* Parkinson's disease Sleep Scale-2 and Epworth Sleep Scale. *J Neurol Sci* 2013;333(Suppl 1):e139.
 19. *Goetz CG, Stebbins GT, Theeuwes A, Stocchi F, Ferreira JJ, van de Witte S, et al.* Temporal stability of the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord* 2011;26(14):2556-9.
 20. *Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT.* The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23(16):2398-403.
 21. *Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P.* Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis* 2013;2013:362908.
 22. *Annic A, Devos D, Seguy D, Dujardin K, Destee A, Defebvre L.* Continuous dopaminergic stimulation by Duodopa in advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(8-9):718-27.
 23. *Lundqvist C, Nystedt T, Reiertsen O, Grotli R, Beiske AG.* Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(19):2638-40.
 24. *Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Fuster-Sanjurjo L, Echarri-Piudo A, Belmonte S, et al.* Experience with continuous levodopa enteral infusion (Duodopa®) in patients with advanced Parkinson's disease in a secondary level hospital. *Neurologia* 2010;25(9):536-43.
 25. *Nyholm D.* Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(8):916-29.
 26. *Odin P, Wolters E, Antonini A.* Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol Sci* 2008;29(Suppl 5):S387-8.
 27. *Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al.* Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(3):339-45.
 28. *Hiroe T, Kojima M, Yamamoto I, Nojima S, Kinoshita Y, Hashimoto N, et al.* Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression. *Psychiatry Res* 2005;135(3):229-35.



SINGLE DOSE IRRADIATION OF DEFINED REGION OF RAT BRAIN WITH STEREOTACTIC BRAINLAB SYSTEM

Róbert FARKAS*¹, Judit KALINCSÁK*¹, Péter KOVÁCS¹, Mihály ARADI², Szabolcs BELLYEI¹, Roland WEICZNER³, Zsolt SEBESTYÉN¹, Imola PLANGÁR⁴, Katalin HIDEGHÉTY⁵

¹Department of Oncotherapy, University of Pécs, Pécs

²Department of Neurology, University of Pécs, Pécs

³Department of Anatomy, University of Szeged, Szeged

⁴Department of Neurology, University of Szeged, Szeged

⁵Department of Oncotherapy, University of Szeged, Szeged

EGYSZERI NAGY DÓZISÚ PATKÁNY RÉSZAGY-BESUGÁRZÁS BRAINLAB SZTEREOTAKTIKUS RENDSZERREL

Farkas R, MD, PhD; Kalincsak J, MD; Kovacs P, PhD; Aradi M, MD, PhD; Bellyei Sz, MD, PhD; Weiczner R, MD, PhD; Sebestyen Zs, PhD; Plangar I; Hideghety K, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2014;67(7-8):251-257.

Kapcsolódó



click online

Background and purpose of our study was to develop a precise dose delivery technique for partial brain irradiation of two rats simultaneously.

Methods – Using a self-developed frame stereotactic radiotherapy with single doses of 30-90 Gy was delivered to the frontal lobe of 22 animals. Tolerability and reproducibility of the method were evaluated and dosimetric measurements were conducted to verify the treatment plans. 2, 4 and 6 months after the irradiation magnetic resonance imaging (MRI) scans and histopathological examinations were performed to detect late radiation induced biological changes.

Results – Immobilization device provided excellent reproducibility and tolerability. Dosimetry revealed good correspondence with planned dose distribution, but the measured absorbed dose was 30% lower than the planned dose.

During the 6 months follow-up period the procedure related death of subject animals after 30 Gy, 70 Gy and 90 Gy were 0%, 20% and 100% respectively. T2 signal and structural changes on MRI scans found to be dose and time dependent. While 30 Gy caused no detectable structural changes, 70 Gy lead to cystic necrosis in 2 cases after 4 month. Histopathology revealed signs of necrosis on macroscopic examination after 70 Gy in the high dose region involving both frontal lobes, and no obvious microscopic changes in the surrounding area were detectable.

Conclusion – Our technique of rat cranial irradiation using human stereotactic system provided high accuracy of single dose delivery for a pair of small animals, resulting in brain injury in the defined area. This method proved to be a reproducible model for preclinical studies on radiation effects.

Célkitűzés – A vizsgálat célja olyan nagy pontosságú kislátat részagy-besugárzási technika kidolgozása, amellyel egyidejűleg két patkány azonos agyi régiójának szelektív irradiációja végezhető.

Módszer – Saját fejlesztésű immobilizációs rendszert alkalmazva a BrainLab sztereotaktikus besugárzó egységével 30–90 Gy egyszeri dózissal irradiáltuk 22 Wistar-patkány homlokleányét. A módszer reprodukálhatóságát és tolerálhatóságát értékeltük, valamint a besugárzási tervek ellenőrzése céljából részletes dozimetriai méréseket végeztünk. Az állatokat az irradiáció után 2, 4 és 6 hónappal vizsgáltuk mágneses magrezonancia-képek segítségével (MRI), majd a morfológiai elváltozások értékelését hisztológiai vizsgálattal egészítettük ki.

Eredmények – A két állat egyidejű kezelését szolgáló immobilizációs eszköz kiváló reprodukálhatóságot biztosított és az állatok jól viselték. A dozimetriai mérések jó egyezést mutattak a tervezett dóziseloszlással, azonban a mért abszorbeált dózis 30%-kal alacsonyabb volt a tervezettnél. A megfelelő dóziskorrektió után 30, 70 és 90 Gy dózisszinteneken 0, 20 és 100%-os mortalitást detektáltunk. A T2-szignál és a strukturális MRI-változások dózis- és időfüggőnek bizonyultak. Még a 30 Gy nem okozott strukturális változásokat, a 70 Gy dózissal besugárzott csoportban azonban két esetben is cisztikus nekrosis alakult ki, négy hónappal a besugárzás után. A szövetben ≥ 70 Gy dózissal, mindkét frontális lebeny nekrozisát mutatta, miközben a környező területeken nem volt értékelhető mikroszkópos elváltozás.

Következtetés – Az általunk kialakított patkány részagy-besugárzási technika humán sztereotaktikus rendszerben, nagy pontosságú, egyszeri dózisleadást biztosít egyidejűleg két kislátat számára, kifejezett agyi károsodást okozva az előre meghatározott térfogatban. Ez a módszer jól alkalmazható a sugárhatás kísérletes tanulmányozására.

Keywords: radiosurgery; animal model; radiation necrosis; MRI

Kulcsszavak: sugársebészet, kislátatmodell, sugárnekrozis, MRI

Correspondent (levelező szerző): Katalin HIDEGHÉTY PhD, Department of Oncotherapy, University of Szeged; H-6720 Szeged, Korányi fasor 12. Phone: (06-30) 292-1638, fax: (06-62) 545-922). E-mail: katalin.hideghety@gmail.com

Érkezett: 2013. február 22. Elfogadva: 2013. május 28.

www.elitmed.hu

* Róbert FARKAS and Judit KALINCSÁK are contributed equally to this work.

Radiotherapy (RT) has been widely used treatment method of malignant tumours of central nervous system (CNS). It allows the delivery of highly conformal single dose to small focal regions without affecting surrounding brain structures. However, neuropathological changes and late clinical side effects such as demyelination and necrosis may occur, which constrains the use of RT^{1, 2}. Although these late reactions of normal human brain tissue have been intensively investigated, its pathomechanism is not well understood yet. In spite of many inherent limitations, animal models are essential tools in evaluation and understanding of radiation induced brain injury. It is well known from previous studies that in murine models – due to lower radiosensitivity – larger doses are needed to induce necrosis of brain tissue than doses used in human medicine³. Delivering such high doses to selected brain structures requires stereotactic techniques and in case of large number of animals it is a time consuming process. The vast majority of available data regarding stereotactic irradiation of small animals are from studies based on gamma knife and only few papers are dealing with Linear Accelerator (LINAC) based conformal RT. The main aim of our study was to develop a conformal method of murine cranial radiotherapy which enables the reproducible, precise delivery of high doses to multiple subject animals simultaneously. This model could serve as a useful tool for conducting preclinical studies to assess radiotherapeutic response of brain tissue with or without additional treatment.

Materials and methods

ANIMALS

In our study twenty-two female Wistar rats weighing 350-400 g were irradiated with various doses. The experiment was performed with the approval of the Ethical Committee of the University of Pécs in accordance with European Communities Council Directive of 24 November 1986(86/609/EEC). Rats were kept two per cage at temperature 22±1 C°, in 12 hours light/dark cycles and they had free access to standard pellet rodent diet.

ANAESTHESIA

Prior to irradiation and computed tomography (CT) scanning, animal subjects were intraperitoneally anaesthetised with 350 mg/kg chloral hydrate. During the magnetic resonance imaging (MRI) examinations, rats were intubated and anaesthetised

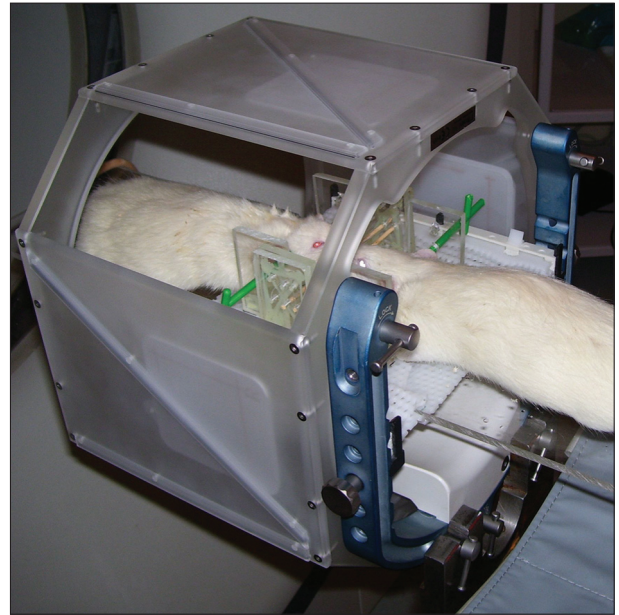


Figure 1. The self-developed plastic frame, that enabled the irradiation of two animals simultaneously, was fixed to the stereotactic frame of BrainLab system

with 1.5% isoflurane (Forane®; Abbott Laboratories Hungary Ltd., Budapest, Hungary) in 70/30 mixture of NO₂ and O₂.

IMMOBILIZATION

During CT scans performed for treatment planning purposes and during irradiation a pair of subject animals were fixed simultaneously in prone position, on a plastic frame with bite bars and both-sided earplug bars. Rats were placed in front of each other with 5 mm lateral shift, so thus the heads of two animals including the desired treatment volumes were within 10 mm distance. The baseboard of self-developed plastic frame was fixed with thermoplastic materials to the stereotactic frame (BrainLab radiosurgery, BrainLab, Munnich, Germany), which was attached to the CT table and the LINAC table (Precise Treatment System™, Elekta, Stockholm, Sweden) as in case of human stereotactic radiotherapy (**Figure 1**).

TREATMENT PLANNING

As the first step of 3 dimensional (3D) conformal radiotherapy native CT slices 1 mm of width were performed (Siemens CT Scanner, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany). Before the scanning a pair of animals was positioned in the head-immobilizer, fixed to the BrainLab frame.

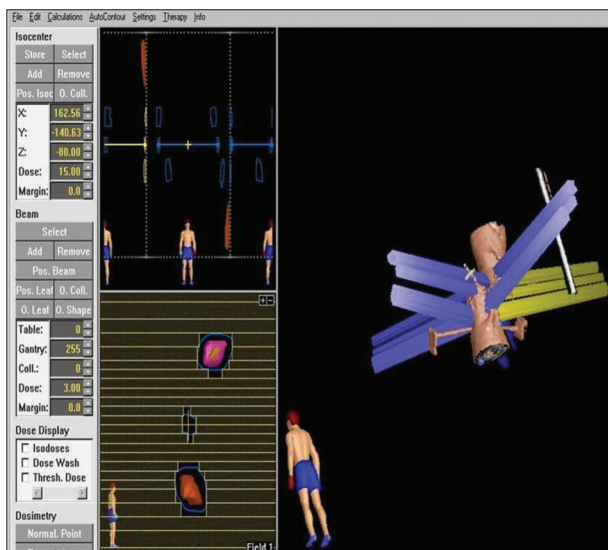


Figure 2. Radiotherapy plan with single isocenter comprised of 5 equally weighted, coplanar beams at the 270°, 315°, 0°, 45° and 90° gantry position

Stereotactic box of BrainLab system, containing metal markers for orientation in space and positioning of isocenter, was attached to the frame during the CT examination. The same rats were MRI scanned with 3.0-T clinical MRI scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany). The resultant DICOM images were then imported to BrainScan 5.31 planning system and CT and MRI scans were fused. Left frontal lobes of both animals were contoured with help of rat brain MRI template⁴. To irradiate both target volumes at same time conformal radiotherapy plan with single isocenter situated between the heads of two rats was constructed. The treatment plan comprised of five equally weighted, coplanar beams at the 270°, 315°, 0°, 45° and 90° gantry position (**Figure 2.**). Dose distribution was calculated with pencil beam algorithm, and the planned dose was prescribed to the 80% isodose level. Dose-histograms and isodose curves were generated and evaluated for this plan and 3D coordinates of the isocenter were outputted. Besides, printouts containing the position of the isocenter and the projections of treatment fields on all sides of the stereotactic box were made.

IRRADIATION

Before irradiation printouts holding various aspects of treatment fields and defining the position of the isocenter were fixed to the BrainLab box. Using

these signs on stereotactic box isocenter set up was performed with a laser system following anaesthetization and positioning of a pair of animals. Irradiation was delivered with 6 MV photons (Electa Precise TS LINAC) and micro-multileaf collimator (BrainLab) which characterized with leaf-width of 3 mm. Before the treatment light fields were checked and electronic portal images were taken to ensure the accuracy of the isocenter set up. At one occasion all fields corresponding to a pair of rats were irradiated according the previously prepared plans with total doses of 30 Gy (n=6 animals), 70 Gy (n=10 animals) and 90 Gy (n=6 animals) respectively.

DOSIMETRY

For dosimetry the rat head was simulated by a phantom made of water equivalent bolus material. This phantom was CT scanned and using its data the same plan was made as in the animal model. To verify the treatment plan measurements were performed with X-ray film (Kodak EDR2) placed in the plane of the radiation fields and with dosimetry diode (Scanditronix PFD) inserted into the planned target volume the phantom head (**Figure 3.**).

MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Under anaesthesia, three animals of each dose group underwent follow-up MRI 2, 4 and 6 months after the irradiation. MRI studies were performed with 3.0-T clinical MRI scanner (Magnetom TIM

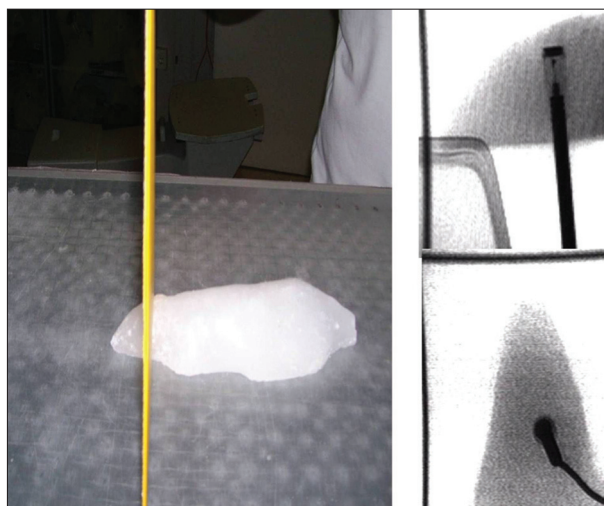


Figure 3. Phantom made of water equivalent bolus material was used to perform dosimetry with X-ray film (Kodak EDR2) and dosimetry diode (Scanditronix PFD) inserted into the planned target volume

Trio, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) with a field gradient strength of 40 mT/m equipped with a commercial radiofrequency (RF) coil with an inner diameter of 40 mm (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany). The head of each rat were fixed in a custom-built plastic holder and placed through a loop RF coil. The scanning procedure contained T1-, T2-weighted and diffusion measurements.

HISTOPATHOLOGY

At the end of the MRI experiments, the animals were deeply anaesthetised with diethyl-ether and perfused transcardially with 250 ml of 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS) pH 7.4; followed by 300 ml of fixative. The brains were rapidly removed, postfixed in 4% paraformaldehyde for 1 hour, and then blocks were routinely embedded in paraffine, and serial sections were cut on a sliding microtome in the coronal plane at a thickness of 10 mikrom. These sections were processed for hematoxylin-eosin staining for the general overview of the gross changes and Luxol Fast Blue – Direct Red 80 staining for the better visualisation of the myelinated axons.

Results

TREATMENT THROUGHPUT

The conformal treatment plan generated by the stereotactic planning system provided homogeneous coverage of the two targets with average 134 mm³ (range 118-162 mm³) volume, which were encompassed by the 80% isodose, meanwhile 39% of the normal rat brain being outside the target volume received 20% of the prescribed dose. Immobilization device provided good reproducibility of subject animal positioning. Visual inspection of light fields and electronic portal images of treatment fields did not revealed significant alterations requiring the modification of initial setups. Pre-treatment procedures, which include the positioning of a pair of animals, couch and collimator set-up took 4-5 minutes, while the delivery of 30 Gy, 70 Gy and 90 Gy required 29, 51 and 65 minutes respectively. With intraperitoneally administered chloral hydrate 5-15 minutes needed to achieve full anaesthesia, which was maintained for 70-90 minutes covering the whole irradiation time in all cases. None of the irradiation procedures was interrupted because of insufficient anaesthesia. Irradiation regimens were tolerated well by animal subjects and no

complications were observed related to immobilization device.

DOSIMETRY

Digital evaluation of darkening of the X-ray film exposed to radiation fields has revealed a good correspondence with the planned dose distribution. While the dose calculated by the treatment planning system required correction (Dx0.7) on the basis of measurement by dosimetry diode.

SUBJECT OUTCOME

One mortality attributed to intraperitoneal anaesthesia occurred. During the follow-up period survival rates depended on the dose which had been delivered to the frontal lobe. All of the subject animals that received dose of 90 Gy died between three and 35 days after the irradiation (procedure related mortality rate: 100%, median survival: 13.7 days). One animal died 4 days and another 43 days following irradiation with dose of 70 Gy (procedure related mortality rate: 20%). None of the animals received dose of 30 Gy died during the entire 6-month-long follow-up period (procedure related mortality rate: 0%). We experienced no weight loss or any change in eating habits of the irradiated rats. All animals, except those had died shortly after radiation procedure, developed hair loss from two to three months following irradiation independent from the radiation dose, while in case of three animals irradiated with 70 Gy cataracts appeared after six months.

MRI FINDINGS

T2 signal values and structural changes in the frontal lobes were evaluated by MRI at 2, 4 and 6 months following irradiation. MRI finding were dose- and time-dependent. The rats irradiated with dose of 30 Gy had no structural changes in frontal lobe during the first 6 months after irradiation. The response to dose of 70 Gy and the onset of necrosis was not uniform. In case of two rats we examined repeatedly with MRI clear cystic necrosis was visible in the frontal lobe along the high dose region after 4 months, which did not change afterwards (**Figure 4.**) In the brain of the other animal no structural change was documented during the first 6 months. None of the rats irradiated with planned dose of 90 Gy underwent MRI examination, because these animals had died before the first follow-up scanning was planned. No oedema, mass effect could be detected by MRI.

On the macroscopic examination of the brain of the rat irradiated with 70 Gy, an obvious necrosis (emollition) was observable, from the frontal pole until the optic chiasm, involving the olfactory bulbs, bilaterally (**Figure 5**). In the light microscopic examination of the slides from the brain of the rat irradiated with 70 Gy, no obvious change can be detected in the amount of fibres, thickness and general structure of the callosal body compared with that of the control animal (without any irradiation) (**Figure 6**).

Discussion

We have developed and evaluated a conformal method of partial rat CNS irradiation. To precise delivery of high doses to small target volumes in the majority of previous studies gamma-knife was used⁵⁻⁸. LINAC based studies mainly have utilised non-targeted dose delivery resulting from full body radiation fields with selective shielding of extracranial parts^{9, 10} or one small standard field with bolus above the skull¹¹. More precise and more conformal dose delivery could be achieved with arc therapy applying cylindrical collimators which enables irradiation of sub-regions of one subject animal skull¹²⁻¹⁴. Our method is the first approach that enables the conformal irradiation of selected brain regions in multiple animal targets at the same time. Although the simultaneous irradiation of more than one rats had been described by *Vinchon-Petit et al.*¹⁰, it was not a conformal method, since the whole brain of four animals were treated with uniform radiation fields of 15×15 cm at 100 cm source axis distance¹⁰. We could achieve conformal, simultaneous irradiation with the use of special immobilization device and BrainLab stereotactic system including micro-multileaf collimator.

In previous studies usually plastic frames with bite bars and both-sided earplugs were used for immobilization purposes^{8, 11}. Our self-developed frame consists of the same structural parts which provide a good fixation of subject animals. Furthermore, it enables the immobilization of two rats so that their brain is within 10 mm distance, thus both brains can be covered with the aperture of BrainLab's micro-multileaf collimator. Micro-multileaf collimator can not only improves conformal character compared to cylindrical collimators, but also enables to form two treatment fields at the same time in all gantry position.

Precise delineation of frontal lobe was allowed

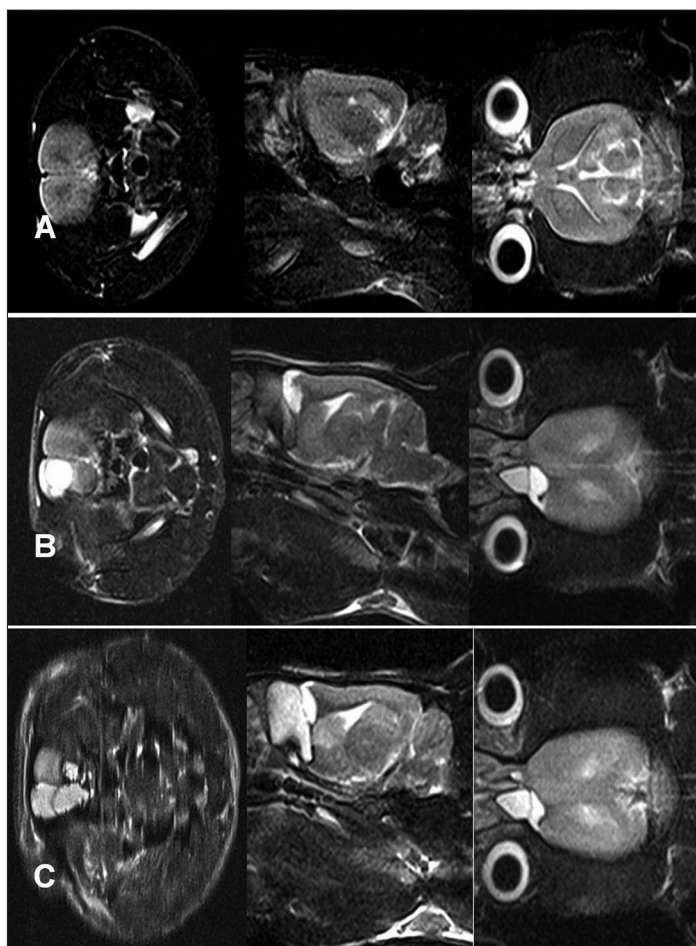


Figure 4. Following irradiation with dose of 70 Gy T2 weighted MRI images revealed no changes at 2 month (A), while cystic necrosis of frontal lobes were detected at 4 month (B) and 6 month (C)

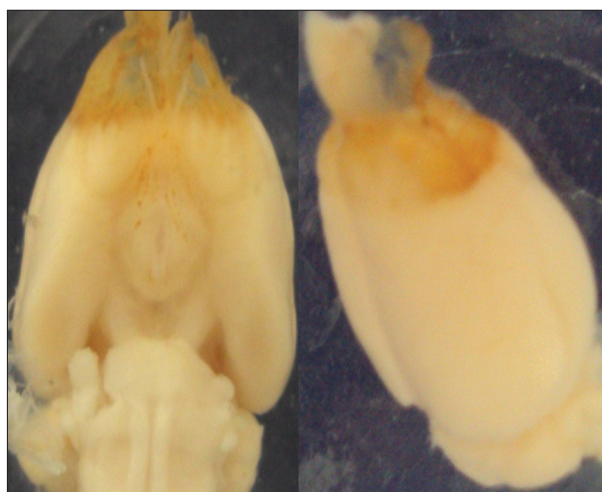


Figure 5. On the macroscopic examination of the brain of the rat irradiated with 70 Gy, an obvious necrosis (emollition) corresponding to target volume was observable

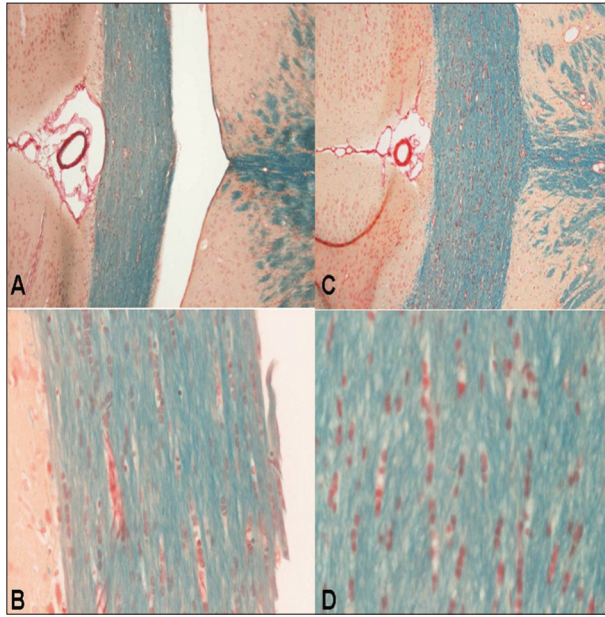


Figure 6. Light microscopic images of irradiated (with 70 Gy **A** and **B**) and control (**C** and **D**) animals, genu of the callosal body, coronal sections, in the level of the optic chiasm. Myelin staining (Luxol Fast Blue), magnification 40× (**A** and **B**) and 160× (**C** and **D**)

by BrainScan System that provides fusion protocol of the MRI of rat brain and pre-treatment CT slices. Similar fusion protocol was used by *Stecken et al.*¹¹, while in other studies the target area definition based on stereotactic coordinates taken from rat brain atlas^{7-8, 14}.

In a former study delivering 20-50 Gy with 15 MV LINAC took 20-120 minutes¹³, while in our study the overall treatment time for the irradiation of two animals with doses of 30 Gy, 70 Gy and 90 Gy were 29, 51 and 65 minutes respectively. Although our method requires significant amount of labour, it is more time-efficient than previous LINAC based techniques.

We constructed conformal, multi-beam plans and tried to determine 3D dose distribution, as well as dose-volume data, while majority of previous studies used only rough dose calculations. However, our dosimetry results suggest that dose-volume data provided by BrainLab planning system should be dealt with caution in case of small fields and small animal targets. While film dosimetry implies that there is good match between measured and calculated dose distribution in the plane of the radiation fields, diode dosimetry in rat phantom revealed 30% lower doses than planned. This significant difference can be resulted from inadequacy of both the planning system and the dosimetry equipments used in human medicine for predict

doses in small targets. Nevertheless, for evaluation of biological effects of radiation in our murine model it is seemed to be reasonable to use a correction factor of 0.7.

Radiation regimens were well tolerated with minimal acute side effects and peri-procedural mortality. The vast majority of treatment related mortality was experienced in the group of animals that had been irradiated with dose of 90 Gy, whereas the animals received 70 Gy and 30 Gy were able to survive the 6 months follow-up period. This is in line with the result of *Liscak et al.*⁷ who found that irradiating both hippocampus, with 100 Gy or higher doses lead to the death of subject animals within 4-5 months¹⁵. In contrast, others found that after 100 Gy delivered with 15 MV LINAC to 3.7 mm or 4.7 mm spherical target volume in the right frontal lobe of rats only two out of 12 animals died during the 19 months observation period¹⁴. These data suggest that treatment related mortality rate depends not only on radiation dose, but also on location and size of target volume. Radiation induced morphological changes demonstrated with repeated control MRI scans have proved to be dose-, time- and location-dependent as well. In our model visible cystic necrosis of frontal lobe appeared from 4 to 6 months following irradiation with 70 Gy, whereas with dose of 30 Gy we could not detect any structural changes during the follow-up period. Similarly no change was found during the first three months by other authors exposing the whole hippocampus to 25 Gy, 50 Gy, 75 Gy. After six months 50 Gy did not induce MRI changes consistently, while necrosis were demonstrated after 75 Gy irradiation so the lesion developed within three and six months⁶⁻⁷. Single doses of 150 Gy and 100 Gy can produce necrotic lesions in the hippocampus within one to three months^{3, 16}, but in the present study such high doses to frontal lobe were not tolerable. In line with our results in former studies within six months follow-up period necrotic changes started appearing at doses higher than 60 Gy^{7, 17}, although after 20 months of follow-up lower doses, such as 25-50 Gy delivered to the right frontal lobe of rats were demonstrated to cause MRI changes in T1 and T2 relaxation time^{12, 18}. In our study macroscopic examination of removed rat brain confirmed the time- and dose-dependent necrotic changes described by MRI. In the frontal lobe of the animals received 70 Gy necrosis developed after 4 months of follow-up, while lower doses did not cause any detectable changes. Based on previous studies histopathological structural changes – loss of cell number, demyelination – can be expected in dose range of 50-100 Gy^{6, 9, 11, 16}, however on the light microscop-

ic examination we could not identify any alterations around the necrotic areas.

In conclusion, we have developed a well tolerable, conformal, LINAC based method of murine cranial irradiation which enables delivery of high doses to a defined bilateral part of the brain for a pair of animals simultaneously. In our investigation the human stereotactic system could be applied for the irradiation of small animal targets, but correction of the uncertainty of the planning system developed for clinical use and careful dosimetry has to be performed. Our method is found to be geometri-

cally precise and it can induce biological changes in the targeted brain area providing a reproducible model for preclinical animal studies on radiation effects and its modifiers.

ACKNOWLEDGEMENTS

The research project was supported by the OTKA fund No 75833.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004;4:273-84.
2. Lyubimova N, Hopewell JW. Experimental evidence to support the hypothesis that damage to vascular endothelium plays the primary role in the development of late radiation-induced CNS injury. *Br J Radiol* 2004;77:488-92.
3. Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery: Part I. The normal rat brain model. *Neurosurgery* 1992;31:271-9.
4. Schwarz AJ, Danckaert A, Reese T, et al. A stereotaxic MRI template set for the rat brain with tissue class distribution maps and co-registered anatomical atlas: application to pharmacological MRI. *Neuroimage* 2006;32:538-50.
5. Yang T, Wu SL, Liang JC, Rao ZR, Ju G. Time-dependent astroglial changes after gamma knife radiosurgery in the rat forebrain. *Neurosurgery* 2000;47:407-15; discussion 15-6.
6. Jirak D, Namestkova K, Herynek V, et al. Lesion evolution after gamma knife irradiation observed by magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Biol* 2007;83:237-44.
7. Liscak R, Vladyka V, Novotny J Jr, et al. Leksell gamma knife lesioning of the rat hippocampus: the relationship between radiation dose and functional and structural damage. *J Neurosurg* 2002;97:666-73.
8. Kamiryo T, Han K, Golfinos J, Nelson PK. A stereotactic device for experimental rat and mouse irradiation using gamma knife model B – technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:83-87; discussion 7-8.
9. Akiyama K, Tanaka R, Sato M, Takeda N. Cognitive dysfunction and histological findings in adult rats one year after whole brain irradiation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001;41:590-8.
10. Vinchon-Petit S, Jarnet D, Jadaud E, Feuvret L, Garcion E, Menei P. External irradiation models for intracranial 9L glioma studies. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:142.
11. Ernst-Stecken A, Jeske I, Hess A, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy to the rat hippocampus. Determination of dose response and tolerance. *Strahlenther Onkol* 2007;183:440-6.
12. Karger CP, Hartmann GH, Peschke P, et al. Dose-response relationship for late functional changes in the rat brain after radiosurgery evaluated by magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1163-72.
13. Reinacher PC, Blum C, Gass P, Karger CP, Debus J. Quantification of microglial late reaction to stereotactic irradiation of the rat brain using computer-aided image analysis. *Exp Neurol* 1999;160:117-23.
14. Munter MW, Karger CP, Schrock H, et al. Late radiation changes after small volume radiosurgery of the rat brain. Measuring local cerebral blood flow and histopathological studies. *Strahlenther Onkol* 2001;177:354-61.
15. Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny JJr, Liscak R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:96-100.
16. Kamiryo T, Kassell NF, Thai QA, Lopes MB, Lee KS, Steiner L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:451-9.
17. Brisman JL, Cole AJ, Cosgrove GR, et al. Radiosurgery of the rat hippocampus: magnetic resonance imaging, neurophysiological, histological, and behavioral studies. *Neurosurgery* 2003;53:951-61; discussion 61-2.
18. Ishikawa S, Otsuki T, Kaneki M, Jokura H, Yoshimoto T. Dose-related effects of single focal irradiation in the medial temporal lobe structures in rats – magnetic resonance imaging and histological study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999;39:1-7.

ÚJ ÖNKITÖLTŐS MIGRÉNSZŰRŐ ESZKÖZ DIAGNOSZTIKUS HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

CSÉPÁNY Éva¹, BOZSIK György¹, KELLERMANN István², HAJNAL Boglárka², SCHEIDL Erika¹, PALÁSTI Agnes¹, TÓTH Marianna³, GYÜRE Tamás⁴, ERTSEY Csaba¹

¹Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest

³Vaszary Kolos Kórház, Fejfájás Ambulancia, Esztergom

⁴Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Természettudományi Kar, Kognitív Pszichológiai Tanszék, Budapest

EXAMINING THE DIAGNOSTIC ACCURACY OF A NEW MIGRAINE SCREENER

Csepány É, MD; Bozsi Gy, MD; Kellermann I, MD; Hajnal, MD; Scheidl E, MD; Palásti Á, MD; Tóth M, MD; Gyüre T, MD; Ertsey Cs, MD

Ideggyogy Sz 2014;67(7-8):258-268.

Background – Migraine affects more than 10% of the Hungarian population, causes significant disability and severely affects patients' generic and condition-specific quality of life. Despite these facts, a significant proportion of patients is not diagnosed and not treated adequately. Headache centres can provide care for only a fraction of all patients. The task of primary care providers would be greatly simplified by a reliable self-administered migraine screening questionnaire.

Objective – To develop a short and reliable questionnaire as a migraine screening tool.

Methods – Outpatients at the Headache Service, Department of Neurology, Semmelweis University completed a self-administered questionnaire which contained 9 yes/no questions about their headaches' characteristics. The number of 'yes' answers (the patients' total score) was evaluated in connection with the diagnosis based on the International Headache Society criteria. We calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value as well as the misclassification rate for each total score value and used these to establish the final cutoff value of the questionnaire. 306 patients (242 females, mean age 39.1 ± 13.3 years) were enrolled. The diagnosis was migraine in 244.

Results – Completing the questionnaire did not pose any difficulty for the patients. At a cutoff value of 5 points the questionnaire's sensitivity was 0.96 and specificity was 0.61. The positive predictive value was 0.91 and the negative predictive value was 0.81. The misclassification rate was 0.11.

Discussion – Our results show that the questionnaire may help the diagnosis of migraine. In order to use it in medical practice, its further evaluation is necessary on a large representative sample of the Hungarian population.

Keywords: migraine, screening, questionnaire

Kapcsolódó



cikk online

Háttér – A migrén a hazai lakosság több mint 10%-át érinti, súlyos korlátozottsággal jár, és jelentősen rontja mind az általános, mind pedig a betegség-specifikus életminőséget. Ennek ellenére a betegek jelentős részénél nem születik meg a diagnózis, és nem részesülnek megfelelő kezelésben. A fejfájás-ambulanciák csak a betegek töredékét képesek ellátni. Az alapellátás munkáját megkönnyítené, ha rendelkezésre állna olyan megbízható, önkitöltős eszköz, mely segítséget nyújt a migrén felismeréséhez.

Célkitűzés – A migrén felismerését lehetővé tevő, rövid és könnyen alkalmazható kérdőív kifejlesztése.

Módszerek – A Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika fejfájás-ambulanciájának betegei kilenc, eldöntendő kérdést tartalmazó önkitöltős kérdőívben jelölték fejfájásuk főbb jellemzőit. Az „igen” válaszok számát (összpontszám) a Nemzetközi Fejfájás Társaság kritériumai alapján felállított klinikai diagnózisok figyelembevételével elemeztük. A kérdőív egyes összpontszámértékeihez tartozó szenzitivitást, specificitást, prediktív értékeket, és osztályozási hibát számítottuk ki, majd meghatároztuk a döntési küszöböt. A vizsgálatba 306 beteget vontunk be (242 nőt és 64 férfit), az átlagéletkor 39,1 ± 13,3 év volt. A klinikai diagnózis 244 esetben volt migrén.

Eredmények – A kérdőív kitöltése nem okozott problémát. A döntési küszöbként megállapított öt vagy több „igen” válasz esetén a kérdőív szenzitivitása 0,96, specificitása 0,61 volt, a pozitív prediktív érték 0,91, a negatív prediktív érték 0,81 volt. Az osztályozási hiba 0,11-nak adódott.

Következtetés – Eredményeink alapján a kérdőív alkalmas lehet a migrén diagnózisának megkönnyítésére. Szélesebb körű alkalmazásának előfeltétele, hogy a lakosságot reprezentáló mintán elvégzett vizsgálat is megfelelő minőségű mutatókat találjon.

Kulcsszavak: migrén, szűrés, kérdőív

Levelező szerző (correspondent): Dr. ERTSEY Csaba MD, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika; 1083 Budapest, Balassa u. 6. E-mail: csaba.ertsey@gmail.com

Érkezett: 2013. március 9. Elfogadva: 2013. október 15.

www.elitmed.hu

A fejfájás az egyik leggyakoribb ok, amellyel az emberek orvoshoz fordulnak¹. Nagy-Britanniában egy év alatt a lakosság 3,2%-a fordult fejfájás miatt a házi orvoshoz, közülük 35% több alkalommal is². A házi orvosok a fejfájás miatt hozzájuk fordulókat alig több mint 2%-át utalták be neurológiai rendelésre; migrénspecifikus (akut vagy preventív) gyógyszert a migrénesként diagnosztizált betegek kevesebb mint 40%-a kapott².

Reprezentatív felmérések szerint a migrén a népesség mintegy 10%-át érinti, a férfiak esetében a prevalencia 6%, nőknél 15–18% közötti^{3–5}. 1998-as vizsgálatukban *Bánk* és *Marton* Magyarországon a migrén egyéves prevalenciáját 9,6%-nak találták⁶. Újabb adatok szerint Európában a migrén pontprevalenciája csaknem 15% (férfiak esetében 8%, nők esetében 17,6%), míg élettartam-prevalenciája 16% (férfiak: 11%, nők: 20%)⁷. A migrén társadalmi hatásainak szempontjából is lényeges, hogy a migrén az aktív korosztályokban a leggyakoribb: a 25–50 éves korú nők esetében prevalenciája meghaladja a 20%-ot, míg ugyanebben a korosztályban a férfiak 8%-a migrénes⁸. Az Európai Unióban a migrén a legköltésesebb idegrendszeri betegség, mely éves szinten 27 milliárd euró kiadást jelent⁹. Felmérések szerint az Amerikai Egyesült Államokban 113 millió munkanap/év kiesést – ezáltal évente 13 milliárd dollár veszteséget – okoz¹⁰. Hazánkban az epidemiológiai adatok és minimálbér alapján végzett konzervatív számítás szerint is évente 11–15 milliárd forintra tehető a migrén miatti munkaidő-kiesés költsége.

A migrén az egyén számára is súlyos terhet jelent. Számos általános és betegség-specifikus kérdőív igazolta, hogy a migrén az életminőséget nagymértékben rontja^{11,12}. A migrén nagyobb terhet jelent, mint a tenziós fejfájás¹³, és hatása összemérhető az egyik leghévesebb fájdalom-szindróma, a cluster fejfájás életminőségre gyakorolt hatásával¹⁴.

Annak ellenére, hogy a migrén gyakori, és az egyén és társadalom számára is jelentős terhet jelent, gyakran nem ismerik fel, és a diagnosztizált betegek jelentős része sem kap megfelelő kezelést. Az Amerikai Egyesült Államokban reprezentatív mintán végzett vizsgálat szerint a migrénes betegek 52%-a nem kapott megfelelő diagnózist, 57%-uk csak vény nélkül kapható gyógyszereket használt¹⁵. Ez az arány nem tért el lényegesen a 10 évvel korábban észleleltektől¹⁶. Olaszországban a fejfájás-ambulanciát első ízben felkereső migrénesek 27%-a kapta meg korábban ezt a diagnózist, migrénspecifikus rohamgyógyszert 17%-uk, migrénprofilaxist alig 5%-uk kapott¹⁷. Egy reprezentatív mintán végzett francia vizsgálat szerint a migrénes betegek 80%-át nem gondozták betegsége miatt, és a bete-

gek 60%-a nem volt tudatában annak, hogy migrénes¹⁸.

A migrén fel nem ismerésének több oka is lehet. A migrénes betegek jelentős része nem fordul orvoshoz: ez Franciaországban a betegek 40%-át¹⁸, az Amerikai Egyesült Államokban 31%-át¹⁹ jelenti, hazánkban azonban 57%-nak adódott⁶. Az orvoshoz forduló betegek többsége (az Amerikai Egyesült Államokban körülbelül 70%-uk) házi orvosát keresi fel²⁰. A migrén felismerését nehezítheti, hogy az orvos-beteg találkozás során korlátozott idő áll rendelkezésre²¹. Egy nemzetközi vizsgálat szerint további problémát jelent, hogy az alapellátásban a betegek tekintélyes részénél a migrént nem ismerik fel: az alapellátó által nem migrénesnek véleményezett fejfájások 48%-a a későbbi követés alapján migrénnek bizonyult²².

Az ellátórendszer fejfájás miatti igénybeviteléről nem állnak rendelkezésre hazai adatok. A Magyar Fejfájás Társaság 2010-es felmérése alapján a 30 akkreditált fejfájás-ambulancia hozzávetőlegesen évente 20–25 000 beteget lát el, amely a rendszeresen fejfájást tapasztalók kevesebb mint 1%-a²³. Ez azt valószínűsíti, hogy az orvoshoz forduló betegek többségét a házi orvosok látják el. A hazai és nemzetközi adatok alapján az is feltételezhető, hogy a betegek tekintélyes része nem fordult még orvoshoz fejfájása miatt – az ő esetükben éppen a házi orvosok ismerhetnék fel a migrént, ha lehetőségük lenne szűrést végezni, mikor a betegek egyéb panaszukkal felkeresik őket. Az alapellátásban dolgozó orvosoknak az eddig felsorolt tényezők miatt fontos szerepe lenne a migrén felismerésében.

A migrénnek, hasonlóan a többi primer fejfájás-betegséghez, nincs megbízható biológiai markere. A diagnózis alapja a részletes kórtörténet felvétele, és a negatív neurológiai vizsgálat. Az önálló fejfájások diagnosztikai kritériumait a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) 1988-ban megalkotott, majd 2004-ben megújított klasszifikációja definiálja²⁴. A klinikai gyakorlatban ennek azonban korlátozott a használata, feltehetően részben az IHS-kritériumrendszer komplexitása, részben az orvos-beteg találkozás időkorlátai miatt.

A fentiekre tekintettel és a szakmai irányelvekben javasoltaknak²⁵ megfelelően több olyan kérdőívet fejlesztettek ki, mely megkönnyítheti a migrén felismerését. Ezek túlnyomó többségét szűrőeszköznek tekintik; elsősorban epidemiológiai, illetve egyéb, a fejfájások hatásait leíró vizsgálatokban használatosak, ahol a cél nagytömegű, valószínűsíthetően migrénes beteg kiszűrése. Ilyen például az Amerikai Egyesült Államokban kifejlesztett, majd

több más országban is validált ID-Migraine kérdőív²⁶, a spanyol nyelven hozzáférhető „Migraine Screen Questionnaire” (MS-Q)^{27, 28}, az elsősorban kutatási célokra kifejlesztett „Structured Migraine Interview” (SMI)²⁹, a „Brief Headache Screen” (BHS)³⁰, a „3-Question Headache Screen”³¹, vagy az asszisztens által kitölthető „Brief Nurse-Administered Migraine Assessment Tool”³². A felsorolt kérdőívek kifejlesztésekor a viszonyítási alap („gold standard”) a betegeket részletesen kikérdező és megvizsgáló fejfájásszakértők által felállított klinikai diagnózis volt. A fejfájásszakértők előtt a kérdőívek eredménye nem volt ismert. A kérdőívek diagnosztikai hatékonyságát jellemző mutatókat az eredmények és a klinikai diagnózis összehasonlítása alapján számították ki. Fontos hangsúlyozni, hogy az imént felsorolt kérdőívek a migrén szűrésére alkalmasak, de önmagukban véve nem diagnosztikai értékűek. Legfontosabb hatékonysági mutatóikat az **1. táblázat** tartalmazza.

A felsorolt kérdőívek többségét angol nyelvterületen fejlesztették ki, és csak ezen a nyelven használják őket; az ID-migraine fordításai minden világnyelven rendelkezésre állnak. Hazánkban ugyanakkor nincs olyan validált kérdőív, mely segíthetné a migrén felismerését.

Célkitűzés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy a mindennapi orvosi gyakorlatban alkalmazható, a betegek által egyszerűen kitölthető diagnosztikus fejfájás-kérdőívet dolgozzunk ki és validáljunk. Távlati célunk olyan kérdőív kidolgozása volt, amely – elsősorban az alapellátásban dolgozó orvosok számára – megkönnyítheti a migrén felismerését.

Betegek és módszerek

BETEGEK

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján 2011–2012 között vizsgált betegek körében végeztük. A betegek a kérdőívet saját maguk, vizsgálatuk után töltötték ki (önkitöltős kérdőív). A fejfájás diagnózisát az IHS kritériumrendszerének segítségével állítottuk fel²⁴. Beválasztási kritérium bármely primer fejfájás diagnózisa volt (aurával járó, illetve aura nélküli migrén, tenziós fejfájás, cluster fejfájás, egyéb primer fejfájások). A fődiagnózisok alapján négy csoportot hoztunk létre, ezek az IHS fejfájásfelosztásának négy primer fejfájás-kategóriájával azonosak

voltak (migrén, tenziós fejfájás, cluster fejfájás, egyéb önálló fejfájásszindrómák). A nem egyértelmű kórisméjű betegeket nem választottuk be. Kizárási kritérium ezen túlmenően nem volt. A vizsgálatot a betegek előzetes tájékoztatásával, etikai engedély birtokában (204/2011, Semmelweis Egyetem TUKEB) végeztük.

A vizsgálatban összesen 324 beteg vett részt, közülük 18-an nem válaszoltak minden kérdésre, ezért adataikat nem vettük figyelembe. A valamennyi kérdést megválaszoló 306 beteg átlagéletkora $39,1 \pm 13,3$ év volt. A betegek többsége nő volt (242 fő, 79%). A betegek demográfiai adatait az egyes diagnosztikai csoportok szerint a **2. táblázat** ismerteti.

A 306 beteg közül az IHS-kritériumrendszer alapján felállított elsődleges klinikai diagnózis 227 esetben (74%) volt migrén, 55 esetben (18%) tenziós fejfájás, 17 esetben (6%) cluster fejfájás és hét esetben (2%) egyéb primer fejfájás. Ugyanakkor a nem migrénes elsődleges diagnózisú betegek közül 17-nek migrénje is volt. Így migrénes fejfájása összesen 244 betegnek volt. Azon migrénesek közül, akiknek más volt az elsődleges diagnózisa, 10-nek krónikus tenziós fejfájása, hatnak epizodikus tenziós fejfájása, egynek cluster fejfájása volt. Az értékelésben a migrénesek (n=244) képezték a pozitív, míg a tisztán nem migrénesek a negatív kontrollt [a **3. táblázat** „Migrén (+)”, illetve „Nem migrén (-)” oszlopai]. Tenziós fejfájás volt a fődiagnózis 39 esetben, cluster fejfájás 16 esetben, egyéb primer fejfájás hét esetben.

A betegek közül 72-nek volt krónikusnak tartható fejfájása, ebből 44-nek krónikus migrénje, 23-nak krónikus tenziós fejfájása, egynek krónikus cluster fejfájása és ötnek egyéb primer fejfájása. Analgetikumtúlfogyasztás 46 esetben fordult elő, ebből 28-an migrén, 10-en tenziós fejfájás, hatan cluster fejfájás és ketten egyéb primer fejfájás miatt használtak havonta legalább 15 napon fájdalomcsillapítót.

A részletes klinikai diagnózisok megoszlása a teljes mintában a következőképpen alakult: aurával járó migrén 48 beteg, aura nélküli migrén 214 beteg, epizodikus tenziós fejfájás 90 beteg, krónikus tenziós fejfájás 45 beteg, epizodikus cluster fejfájás 15 beteg, krónikus cluster fejfájás egy beteg.

MÓDSZEREK

A kérdőív

A kérdőívhez felhasznált kérdéseket a kutatás irányítója állította össze, a migrén IHS-kritériumaira

1. táblázat. *Néhány migrénes fejfájást szűrő kérdőív legfőbb tulajdonságainak összefoglalása*

Kérdőív minőségi mutatói	Döntési küszöb/összpontszám	Vizsgált betegek köre	Betegszám/nők aránya	Szenzitivitás	Specificitás	PPV	NPV	Osztályozási hiba
ID-Migraine ²⁶	2/3	alapellátás	451/75% nő	0,81 (95% CI 0,77–0,85)	0,75 (95% CI 0,64–0,84)	0,93 (95% CI 89,9–95,8)	nincs adat	nincs adat
SMI ²⁹	?/10*	fejfájás-ambulancia	170/85% nő	0,87	0,58	0,97	0,26	0,15
MS-Q ²⁷	4/5	fejfájás-ambulancia	140/73% nő	0,93 (95% CI 0,87–0,99)	0,81 (95% CI 0,72–0,91)	0,83 (95% CI 0,75–0,91)	0,92 (95% CI 0,85–0,99)	nincs adat
MS-Q ²⁸	4/5	alapellátás	9346/62% nő	0,82 (95% CI 0,81–0,84)	0,97 (95% CI 0,96–0,99)	0,95 (95% CI 0,94–0,96)	0,94 (95% CI 0,93–0,95)	nincs adat
BHS ³⁰	három kérdés, nincs döntési küszöb	családorvosi rendelő, SBO, fejfájáscentrum	399, a nők arányát nem közölték	0,85 (teljes minta), 0,93 (epizodikus migrén), illetve 0,78 (krónikus migrén)	0,63	nincs adat	nincs adat	nincs adat
„3-Question Headache Screen” ³¹	3/3	alapellátás és fejfájás-szakrendelő	3014/85% nő	0,77	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat
„Brief Nurse-Administered Migraine Assessment Tool” ³²	nyolc kérdés-csoport, nem fix pontszám van, hanem döntési séma (nővér tölti ki)	hirdetésekre jelentkező önkéntesek	80/89% nő	0,89	0,79	0,85	0,84	0,15

BHS: „Brief Headache Screen” kérdőív, MS-Q: „Migraine Screen Questionnaire” kérdőív, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték, SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály, SMI: „Structured Migraine Interview” kérdőív. Ahol nincs feltüntetve, ott CI-t nem adtak meg.

*Döntési küszöbértéket nem adtak meg.

2. táblázat. A vizsgált betegek főbb demográfiai és klinikai adatai és összpontszámátlagai diagnosztikai csoportonként

	Migrén	Tenziós fejfájás	Cluster fejfájás	Egyéb fejfájás
Betegszám	244	39	16	7
Nők:férfiak aránya	211:33	22:17	5:11	4:3
Életkor (év)	38,2±12,2	41,0±17,3	38,6±10,9	56±19,9
Betegségtartam (év)	14,2±11,3	7,5±11,3	10±7,5	5,8±8,4
Fejfájással telt napok száma/hó	8,5±7,0	17,4±10,4	17,7±7,2	22,6±8,5
Rohamgyógyszerek száma/hó	6,6±5,6	9,1±10,2	11,6±7,9	9,9±6,9
Összpontszám	7,1±1,5	3,7±1,4	5,6±2,2	3,7±2,0

Az adatokat (a betegszám és nő:férfi arány kivételével) átlag ± szórás formátumban adtuk meg

és a fejfájás-ambulancián gyűjtött klinikai tapasztalatokra alapozva. A vizsgálatunkban használt változat kilenc egyszerű „igen-nem” választási lehetőséget adó kérdést tartalmazott a fejfájás okozta korlátozottsággal, a kísérő tünetekkel, a rohamgyógyszerek hatékonyságával kapcsolatban. Emellett rákérdezett arra, hogy a megelőző hónapban hány napon volt a kitöltőnek fejfájása, és hány napon volt szükség fájdalomcsillapító alkalmazására (a kérdőívet lásd az **1. ábrán**).

A kérdőív kiértékelése során a kilenc eldöntendő kérdésre adott „igen” válaszok számát összegeztük. A kérdőív értékeléséhez a viszonyítási alap a klinikai diagnózis volt, melyet munkacsoportunk fejfájás-ambulancián dolgozó orvosai állítottak fel az IHS-kritériumok alapján, a betegek részletes kikérdezését és vizsgálatát követően. A diagnózis felállításakor a vizsgálók nem ismerték a kérdőív eredményeit.

A klinikai gyakorlatban gyakran előfordul, hogy egy beteg többféle fejfájásban is szenved, ez kutatásunk tervezésekor is várható volt. Az értékelésben azokat számítottuk a migrénesek közé, akiknek vagy migrén volt az elsődleges diagnózisuk vagy egyéb elsődleges diagnózis mellett migrénjük is volt.

Statisztikai módszerek

Az egyes diagnosztikai csoportokon belül az összpontszámértékek eloszlását Kolmogorov–Smirnov-próbákkal vizsgáltuk. Mivel a migrénes és tenziós fejfájásos csoportban ezek nem mutattak normáloszlást, a diagnosztikai csoportok összpontszámai közötti különbséget Kruskal–Wallis-féle ANOVA-tesztel vizsgáltuk. A statisztikai vizsgálatokhoz a Statistica program 10-es verzióját használtuk.

A diagnosztikai kérdőívek hatékonyságának megítélésére több mutatót használnak. Ezek külön-

Kérdőív fejfájásban szenvedő betegek számára

Hány éve vannak fejfájásai? év

Az elmúlt hónapban kb. hány napon volt fejfájása? napon

Az elmúlt hónapban kb. hány napon vett be fájdalomcsillapítót a fejfájás miatt? napon

Az elmúlt 3 hónapban a fejfájás legalább egy napon zavarta önt teendőinek (munka, tanulás, vagy bármely más egyéb elfoglaltság) elvégzésében?

igen nem

A fejfájást leállítás vagy mozgás felerősíti? igen nem

A fejfájás alatt, ha teheti, lefekszik? igen nem

Szokott olyan fejfájása lenni, amit a bevett gyógyszerek nem tudnak megszüntetni?

igen nem

A fejfájás alatt tapasztalható-e az alábbi tünetek közül valamelyik?

	igen	nem
émelygés vagy hányinger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hányás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erős fények zavaróak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
erősebb zajok zavaróak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
illatok zavaróak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© Ertsey Csaba, 2012

1. ábra. A vizsgálatban használt kérdőív

böző megközelítésekben azt vizsgálják, hogy a kérdőív valóban azt méri-e, amit mérni hivatott, vagyis az egyének pontszámai közt észlelt különbség valóban a vizsgálni kívánt paraméter (jelen esetben a fejfájás típusa) egyéni eltéréseiből ered, és nem másból.

A **3. táblázat** a lehetséges kérdőíves eredmények, valamint klinikai diagnózisok kombinációit ábrázolja³³. Helyes osztályozásról beszélünk, ha a kérdőív és a diagnózis eredménye megegyezik, azaz a kérdőív és a diagnózis alapján is migrénes a vizsgált alany, vagy mind a kettő alapján kizárható a migrén. Amennyiben a klinikai és a kérdőív alapján felállított diagnózis eltérnek egymástól, álpozitív vagy álnegatív eredményről beszélünk. Vizsgá-

3. táblázat. A kérdőívek hatékonyságát jelző mutatók

Kérdőível felállított diagnózis	Klinikai diagnózis		Összesen
	Migrén (+)	Nem migrén (-)	
Migrén (+)	a	b	a+b
Nem migrén (-)	c	d	c+d
Összesen	a+c	b+d	a+b+c+d

Ezek a mutatók a klinikai diagnózis és a kérdőível felállított diagnózis alapján képzett betegcsoportok nagysága alapján számíthatók. Szenszitivitás = $a/(a+c)$, specificitás = $d/(b+d)$, osztályozási hiba = $(b+c)/(a+b+c+d)$, pozitív prediktív érték = $a/(a+b)$, negatív prediktív érték = $d/(c+d)$. Magyarázat: a = valódi pozitív esetek, b = álpozitív esetek, c = álnegatív esetek, d = valódi negatív esetek⁽³³⁾ alapján)

latunk során az egyes összpontszámértékekre vonatkozóan az alábbi mutatókat számítottuk ki: szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív érték, illetve osztályozási hiba.

A szenzitivitás a jelen vizsgálat esetén a migrénes betegek azon hányada, akik a kérdőív alapján is migrénesek (azaz a kérdőív helyesen sorolta be őket). Minél közelebb van ez az érték az 1-hez, annál szenzitívebb a teszt, annál kisebb az álnegatív (c) betegek aránya. A **3. táblázat** alapján kiszámítása: szenzitivitás = $a/(a+c)$.

A specificitás a klinikailag nem migrénes betegek azon hányada, akik a kérdőív alapján is a „nem migrénes” csoportba sorolhatók. Minél jobban megközelíti ez az érték az 1-et, annál kisebb az álpozitív hiba. Kiszámítása: specificitás = $d/(b+d)$.

A pozitív prediktív érték azt jelzi, hogy a kérdőív alapján migrénes egyén milyen valószínűséggel migrénes. Más megközelítésben: a kérdőív alapján migrénesnek tartható betegek mekkora hányada migrénes valójában. A pozitív prediktív érték kiszámítása: pozitív prediktív érték = $a/(a+b)$.

A negatív prediktív érték azt fejezi ki, hogy a kérdőív alapján nem migrénes egyén milyen valószínűséggel lesz klinikailag is nem migrénes: negatív prediktív érték = $d/(c+d)$.

Az osztályozási hiba megmutatja, hogy a vizsgált személyek mekkora hányadában tért el a kérdőív által jelzett diagnózis a klinikai diagnózistól, azaz az álpozitív és álnegatív esetek összege hogyan viszonyult a teljes vizsgált populáció nagyságához: osztályozási hiba = $(b+c)/(a+b+c+d)$.

A diagnosztikai kérdőívek kifejlesztésének következő állomása a döntési küszöb (angolul cutoff) meghatározása. Ha egy kérdőív alkalmas az adott kórállapot jelzésére, akkor az elért pontszámok gyakoriságát grafikusán ábrázolva a betegek és egészségesek pontszámai segítségével felvett görbék eltérnek egymástól. Ideális esetben az egészségesek, illetve adott betegségben szenvedők görbéi között nem lenne átfedés. Az orvosi gyakor-

latban használt tesztek esetén ez legtöbbször nem így van. Az átfedő görbék miatt szükség van olyan pontszám meghatározására, mely elérése esetén a vizsgált személyt betegnek minősítjük. Ez a pontszám a kérdőívet jellemző döntési küszöb. A döntési küszöb meghatározása mindig függ a vizsgálók szándékától: ha a cél a nagyobb szenzitivitás, akkor legtöbbször alacsonyabb lesz a specificitás; nagyobb pozitív prediktív érték sokszor kisebb negatív prediktív értékkel társul. A döntési küszöb meghatározásakor az egyes minőségi mutatók számadataiból és grafikus ábrázolásából indultunk ki, emellett figyelembe vettük a kérdőív ROC-görbéjét is.

A ROC-görbe (receiver operating characteristic curve) grafikus módon ábrázolja egy bináris (igen-nem) alapú döntési rendszer teljesítményét adott döntési küszöbértékek mellett; a szenzitivitás és specificitás közötti összefüggést mutatja. A ROC-görbe felvételéhez az egyes döntésküszöb-értékekhez tartozó szenzitivitásértékeket az álpozitív esetek aránya függvényében (1-specificitás) ábrázolják³⁴. A görbe elemzése segíti a döntési küszöb meghatározását. Emellett a ROC-görbe alatti terület megmutatja, hogy egy kérdőív mennyire tudja egy adott betegségben (jelen esetben migrénben) szenvedőket elkülöníteni a betegségben nem szenvedőktől (esetünkben a nem migrénesektől). Abban az esetben, ha a kérdőív nem tud különbséget tenni (azaz véletlenszerűen dönt, mintha fej vagy írás alapján döntene), a görbe alatti terület értéke 0,5. Minél közelebb van a görbe alatti terület értéke az 1-hez, annál megbízhatóbban különíti el a betegségben szenvedőket a betegségben nem szenvedőktől. Más megfogalmazásban a görbe alatti terület annak a valószínűségét fejezi ki, hogy egy véletlenszerűen kiválasztott beteg pontszáma magasabb lesz egy véletlenszerűen kiválasztott nem beteg pontszámánál.

A döntési küszöb meghatározásánál célunk az volt, hogy a választott küszöbértékhez tartozó osztályozási hiba minél kisebb legyen.

4. táblázat. Az egyes kérdések diagnosztikai hasznossági mutatói

	Tevékeny- séget zavarja	Mozgás felerősíti	Fekvést igényel	Gyógyszer nem hat	Hányin- gerrel jár	Hányással jár	Fényérzé- kenységgel jár	Zajérzékeny séggel jár	Szagérzé- kenységgel jár
Szenziti- vítás	0,98	0,87	0,91	0,80	0,86	0,45	0,85	0,88	0,54
Specifici- tás	0,18	0,45	0,37	0,32	0,66	0,87	0,60	0,50	0,82
Osztályo- zási hiba	0,19	0,21	0,20	0,30	0,18	0,47	0,20	0,20	0,40
Pozitív prediktív érték	0,82	0,86	0,85	0,82	0,91	0,93	0,89	0,87	0,92
Negatív prediktív érték	0,65	0,47	0,51	0,29	0,55	0,29	0,49	0,52	0,31

Eredmények

A KÉRDŐÍV KITÖLTÉSÉVEL KAPCSOLATOS ÉSZREVÉTELEK

A betegek elmondása alapján a teszt kitöltése 2-3 percet vett igénybe, a kérdések értelmezése a betegek túlnyomó többségének nem jelentett problémát. Azon betegek egy része, akiknek többféle fejfájása is volt, nem tudta értelmezni, hogy hogyan töltsse ki a kérdőívet – volt, aki kétféle fejfájása miatt kétféle jelölést alkalmazott. Arra a kérdésre, hogy a fejfájás fekvést igényel-e, a betegek egy része azt a választ adta, hogy lefeküdné, ha tehetné. A gyógyszerek hatására vonatkozó kérdésnél probléma volt, hogy nem adtunk meg időkorlátot, így a betegek egy része akkor is hatékonyan ítélte azt, ha – szóbeli közlése alapján – csak 10-12 órával a gyógyszer bevétele után szűnt meg a fejfájás.

AZ ÖSSZPONTSZÁMÉRTÉKEK A DIAGNOSZTIKAI CSOPORTOKBAN

Az egyes diagnosztikai csoportokban az összpontszámértékek szignifikánsan eltértek egymástól ($p < 0,0001$, Kruskal–Wallis-féle ANOVA). A legmagasabb átlagpontszám a migrénes csoportban ($7,1 \pm 1,5$), a legalacsonyabb a tenziós fejfájásos csoportban ($3,7 \pm 1,4$) volt. Post hoc Dunn-tesztek szerint a migrénesek pontszáma szignifikánsan magasabb volt a másik három csoporthoz képest, és a cluster fejfájásos csoporté is a tenziós fejfájásos csoporthoz képest. Az egyes diagnosztikai csoportok összpontszámértékeinek átlagát és szórását a **2. táblázatban** adtuk meg.

AZ EGYES KÉRDÉSEKRE VONATKOZÓ MINŐSÉGI MUTATÓK

A fejfájás klinikai tulajdonságaira vonatkozó kilenc kérdés közül migrénre vonatkozóan a legmagasabb szenzitivitása a fejfájás által okozott korlátozottságra vonatkozó kérdésnek (0,98), specificitása a hányásra vonatkozó kérdésnek (0,87), pozitív prediktív értéke ugyancsak a hányásra irányuló kérdésnek (0,93), negatív prediktív értéke a korlátozottságra vonatkozó kérdésnek (0,65) volt. Az osztályozási hiba a hányingerre vonatkozó kérdés esetén volt a legalacsonyabb (0,18). Az egyes kérdések minőségi mutatóit a **4. táblázat** tartalmazza.

AZ EGYES DÖNTÉSIKÜSZÖB-ÉRTÉKEKHEZ TARTOZÓ MINŐSÉGI MUTATÓK

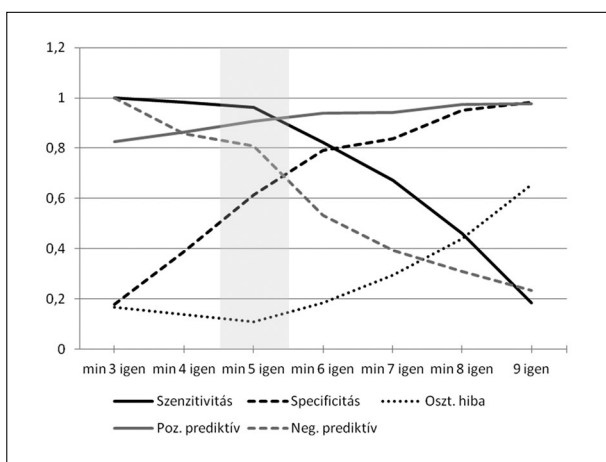
Mint várható volt, a kérdőív migrénre vonatkozó szenzitivitása a növekvő összpontszámértékek mellett csökkent, specificitása nőtt. Az osztályozási hiba abban az esetben volt a legkisebb (0,11), ha a kérdésekre legalább öt „igen” választ adtak. Az egyes összpontszámértékek mint hipotetikus döntési küszöbök meghatározása esetén kiszámított minőségi mutatókat az **5. táblázat**, illetve a **2. ábra** mutatja. A kérdőívhez tartozó ROC-görbe vizsgálatkor a görbe alatti terület 0,876 volt (95% CI 0,823–0,929, $p < 0,0001$).

Az adatok elemzése alapján a kérdőív döntési küszöbét minimum öt „igen” válaszban határoztuk meg. Ebben az esetben a szenzitivitás 0,96-nak, a specificitás 0,61-nak adódott, a pozitív prediktív érték 0,91, a negatív prediktív érték 0,81 volt.

5. táblázat. A kérdőív diagnosztikai hasznossági mutatói az egyes döntésküszöb-értékek esetén

	Döntési küszöb						
	3	4	5	6	7	8	9
Szenzitivitás	1,00	0,98	0,96	0,82	0,67	0,46	0,18
Specifititás	0,18	0,39	0,61	0,79	0,84	0,95	0,98
Osztályozási hiba	0,17	0,14	0,11	0,18	0,29	0,44	0,65
Pozitív prediktív érték	0,83	0,86	0,91	0,94	0,94	0,97	0,98
Negatív prediktív érték	1,00	0,86	0,81	0,53	0,39	0,31	0,23

Az osztályozási hiba minimum öt „igen” válasz esetén a legkisebb



2. ábra. Az egyes döntésküszöb-értékekhez tartozó hatékonysági mutatók grafikus ábrázolása

A döntési küszöb növelésével a szenzitivitás és negatív prediktív erő csökken, a specifititás és a pozitív prediktív erő nő. Az osztályozási hiba minimum öt „igen” válasz esetén a legkisebb

A döntési küszöbként elfogadott pontszám (minimum 5 pont) esetén a 244, klinikailag migrénesnek tartható betegből 235 beteg esetében (96,3%) a kérdőív és a klinikai diagnózis eredménye megegyezett (**6. táblázat**). Az álnegatív betegek száma a teljes migrénes mintában kilenc fő volt (3,7%). Abban a csoportban, ahol az elsődleges klinikai diagnózis migrén volt (227 fő), a kérdőív 219 esetben (96,5%) jelzett migrént; az álnegatív betegek száma nyolc fő (3,5%) volt. A 62, klinikailag nem migrénes betegből 38 beteg (61,3%) esetén a

6. táblázat. A klinikai diagnózis és a kérdőív eredményének összevetése a meghatározott döntési küszöbérték (≥5 „igen” válasz) esetén

Kérdőív eredménye	Klinikai diagnózis		Összesen
	Migrén (+)	Nem migrén (-)	
Migrénre jellemző (+)	235	24	259
Nem jellemző migrénre (-)	9	38	47
Összesen	244	62	306

Ennél a küszöbértéknél a szenzitivitás 0,96, a specifititás 0,61, a pozitív prediktív érték 0,91, a negatív prediktív érték 0,81 volt

kérdőív sem utalt migrénre. Huszonnégy beteg (38,7%) esetén a kérdőív álpozitív eredményt adott; közülük 12-nek cluster fejfájás, 10-nek tenziós fejfájás, kettőnek egyéb fejfájás volt a klinikai kórisméje.

A vizsgált személyek közül tenziós fejfájást (krónikus vagy epizodikus) 39 esetben azonosítottunk; közülük 10 esetben (25,6%) lett migrén szempontjából pozitív a kérdőív eredménye.

A klinikai diagnózis alapján 16 cluster fejfájásban szenvedő beteget azonosítottunk (epizodikus vagy krónikus forma). Ebből a 16 betegből 12 betegnek (75%) lett migrén szempontjából pozitív a kérdőív; közülük egy beteg mind a kilenc kérdésre „igen” választ adott.

„Egyéb” fejfájást hét beteg esetén diagnosztizáltunk, közülük kettőnek érte el a pontszáma a migrénes küszöbértéket (egy pszichogén és egy be nem sorolható fejfájás miatt vizsgált beteg).

Havi legalább 15 napon jelentkező fejfájása 82 betegnek volt (ebből 10-nek epizodikus cluster fejfájása). Erre a 82 főre vonatkoztatva a kérdőív tulajdonságai a következők adódtak: szenzitivitás: 0,98, specifititás: 0,58, pozitív prediktív érték: 0,73, negatív prediktív érték: 0,96, osztályozási hiba: 0,21 (**7. táblázat**).

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a Nemzetközi Fejfájás Társaság diagnosztikai kritériumai alapján kifejlesztett, a migrén felismerését célzó kérdőív diagnosztikai

7. táblázat. A klinikai diagnózis és a kérdőív eredményének összevetése a havonta legalább 15 napon fejfájást észlelő betegek körében a döntési küszöbérték (≥ 5 „igen” válasz) esetén

Kérdőív eredménye	Klinikai diagnózis		Összesen
	Migrén (+)	Nem migrén (-)	
Migrénre jellemző (+)	43	16	59
Nem jellemző migrénre (-)	1	22	23
Összesen	44	38	82

szenzitivitás = 0,98, specificitás = 0,58, pozitív prediktív érték = 0,73, negatív prediktív érték = 0,96, osztályozási hiba = 0,21

hatékonytát elemeztük. A vizsgált populációban a kérdőív megfelelőnek bizonyult. A lehetséges 9-ből legalább 5 pontot elérő betegek 91%-a a klinikai diagnózis alapján is migrénes volt; ennél magasabb pontszám esetén a migrén valószínűsége tovább nőtt. A fentiek alapján a kérdőív alkalmasnak tűnik a migrén szűrésére. Mivel megalkotása előtt nem létezett magyar nyelven validált, a migrén szűrésére alkalmas eszköz, a kérdőív mindenképpen hiányt pótol.

Kérdőíves szűrések esetén célszerű a minél rövidebb és egyszerűbb eszközök használatára törekedni. A jelen kérdőívet alkotó egyes kérdések minőségi mutatóinak elemzése ugyanakkor azt erősítette meg, hogy nincs olyan kérdés, mely önmagában alkalmas lenne a migrén szűrésére. Hasonló megállapításra jutottunk a kérdőívet alkotó kérdésekből – az egyes kérdések minőségi mutatói, illetve nemzetközi minták alapján – összeállított rövidebb kérdéssorok elemzése során is (ezek elemzésének adatait terjedelmi okokból nem közöltük). A kérdőív kitöltésével kapcsolatos, alapvetően pozitív észrevételek mellett ezért amellet döntöttünk, hogy a jelen tanulmányban szereplő, kilenc kérdéses formátumot őrizzük meg.

Kérdőívünk szenzitivitása 5 pontos döntési küszöb mellett 0,96 volt, ez magasabbnak bizonyult, mint az általunk bemutatott kérdőívek szenzitivitása, melyek 0,77 (3-Question Headache Screen) és 0,93 (MS-Q) között voltak (**1. táblázat**). Kérdőívünk specificitása (0,61) viszont alacsonyabb volt, mint a legtöbb kérdőívé [legkisebb 0,58 (SMI), legnagyobb 0,97 (MS-Q)]. Pozitív és negatív prediktív értéket nem minden tanulmány közölt; a kérdőívünknel talált 0,91-os, illetve 0,81-os érték megfelelőnek tartható. Osztályozási hibát csak két vizsgálatban közöltek^{29, 32}, ez mindkét esetben 0,15 volt, mely kissé magasabb saját kérdőívünk 0,11-os osztályozási hibájánál. A rendelkezésre álló adatok alapján kiszámítható az ID-Migraine²⁶ és MS-Q²⁷ osztályozási hibája is, ezek 0,20-nak, illetve 0,21-nak adódnak. Mivel kérdőívünk célja a migrén felismerésének segítése, a döntési küszöb megválasz-

tásánál az osztályozási hiba minimalizálására törekedtünk: az 5 pontos küszöbérték mellett a kérdőív a betegek 89%-át helyesen sorolja be. Ez az eredmény jobb, mint az ismertetett kérdőíveké.

A kapott adatok alapján a kérdőív a migrénes betegek döntő többségét kiszűrte, az álnegatív betegek aránya alig 3,7% volt. Az álpozitív betegek aránya jóval magasabb volt (38,7%): említést érdemel, hogy az álpozitív betegek felének (a 24-ből 12 főnek) kórisméje cluster fejfájás volt. Ha figyelembe vesszük, hogy a cluster fejfájás prevalenciája körülbelül 0,1%³⁵, a jelen betegcsoportban viszont 5,2%-nak adódott, akkor feltehető, hogy a teljes lakosságot reprezentáló mintában az álpozitív betegek aránya jóval kisebb lenne. Hasonló jelenség megfigyelhető volt az MS-Q hatékonyságát vizsgáló két tanulmányban: a fejfájás-ambulanciák beteganyagán végzett vizsgálat során 12–15%-kal kisebb specificitást, pozitív és negatív prediktív erőt mértek, mint a reprezentatív mintán végzett vizsgálatban, bár a szenzitivitás kissé nagyobb volt^{27, 28}.

Olyan esetekben, amikor a cél nagyobb populáció vizsgálata (például epidemiológiai vizsgálatok, migrénesek körében végzett egyéb kérdőíves vizsgálatok), a minél magasabb szenzitivitás és pozitív prediktív érték előnyös. A vizsgált populációban a kérdőív migrénre vonatkozó szenzitivitása 0,96, pozitív prediktív értéke 0,91 volt, ennek alapján ilyen vizsgálatokra alkalmasnak tartjuk.

Fontos hangsúlyozni, hogy – bár kevert beteganyagon vizsgáltuk a kérdőívet – az egyes fejfájástípusok aránya eltért az átlagnépességben várhatótól. Az átlagnépességben várható prevalenciához képest lényegesen kevesebb volt a tenziós fejfájás, illetve a várhatónál körülbelül 50-szer volt gyakoribb a cluster fejfájás. Ha a cluster fejfájás fődiagnózisú betegek adatait a prevalenciája alapján várható mennyiségben szerepeltetnénk, lényegesen javulnának a kérdőív hatékonysági mutatói: ez esetben az 5 pontos döntési küszöbnél a szenzitivitás 0,96, a specificitás 0,72, a pozitív prediktív érték 0,95, a negatív prediktív érték 0,79, az osztályozási hiba 0,08 lenne.

A kérdőív hatékonyságának megítélését korlátozó tényezők közül kiemelendő, hogy a vizsgálatot nem reprezentatív mintán, hanem olyan fejfájásambulancián végeztük, ahol a súlyosabb panaszoktól szenvedő betegek feltehetően gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagnépességben. Emellett a diagnózisok megoszlása is eltért az átlagnépességben várhatóktól: beteganyagunkban a migrénesek voltak túlnyomó többségben, de a teljes népességben mért prevalenciához képest leginkább a cluster fejfájás volt felülreprezentált, míg az önálló fejfájások között legmagasabb prevalenciájú epizodikus tenziós fejfájásban szenvedő betegek alig voltak a mintában.

A betegbeválasztáson túl fontos megemlíteni, hogy a kérdőív nem vizsgálja, hogy a fejfájás azon jellegzetességei, melyek alapján az összpontszámot számítjuk, ugyanazon fejfájásroham alatt fordulnak-e elő. Elvileg lehetséges lenne, hogy a fejfájások egy része például fényérzékenységgel, más részük hangérzékenységgel jár, és így (három további kérdésre adott „igen” válasz esetén) az összpontszám eléri a migrénes küszöbértéket, bár a betegnek tenziós fejfájása van.

A jelen vizsgálat nem tér ki a kérdőív megbízhatóságára: ezt teszt-reteszt vizsgálatokkal lehetne elvégezni, mely esetén az első adatfelvétel után négy héttel ajánlott az ismételt adatfelvételt elvégezni.

Az ismételt adatfelvételnek elsősorban technikai korlátai voltak (betegeinket általában három hónap múlva kérjük vissza kontrollra).

A migrén (és más önálló fejfájások) diagnózisának előfeltétele a gondos kikérdezés és a részletes belszervi, illetve neurológiai vizsgálat³⁶, amit a legkörülményesebben megszerkesztett kérdőív sem helyettesíthet. Mivel a kérdőív nem vizsgálja azt, hogy mióta van a betegeknek fejfájása, elvben elképzelhető, hogy erős tüneti fejfájásokat is migrénként sorolna be. Ezért használata nem javasolható abban az esetben, ha új keletű vagy nemrég megváltozott fejfájások megítélése a cél. A kérdőív – a többi, migrén szűrésére kifejlesztett kérdőívhez hasonlóan – önmagában nem diagnosztikai értékű.

Összefoglalva, a hatékonysági mutatók alapján kérdőívünket megfelelőnek tartjuk a migrén szűrésére. Reményeink szerint a kérdőív az alapellátásban dolgozó kollégáknak segítséget fog nyújtani a migrén korai felismerésében. Emellett segítséget jelenthet olyan esetben, amikor a cél nagyszámú migrénes gyors kiválasztása. Alkalmazhatóságának pontosabb megítélését a magyar lakosságot reprezentáló mintán elvégzett vizsgálat tenné lehetővé. Fontos hangsúlyozni, hogy a kérdőív önmagában véve nem diagnosztikai értékű, de segíthet a kollégák figyelmét felhívni arra, hogy a beteg nagy valószínűséggel migrénes fejfájásban szenved.

IRODALOM

1. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1972;22:297-309.
2. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77:385-7.
3. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M et al. Epidemiology of headache in the general population: a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1147-57.
4. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD et al. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992; 267: 64-9.
5. Stewart WF, Lipton RB, Lieberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996;47:52-5.
6. Bánk J, Márton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 2000;40:164-9.
7. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0.
8. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt G, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:333-45.
9. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl 1):S1-S27.
10. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003;290:2443-54.
11. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE, Jr. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994;34:337-43.
12. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 2000;55:624-9.
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;32:668-82.
14. Ertsey C, Manhalter N, Bozsik Gy, Áfra J, Jelencsik I. Health-related and condition-specific quality of life in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2004;24:188-96.
15. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond M, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:638-45.
16. Celentano DO, Stewart WF, Lipton RB, Reed M. Medication use and disability among migraineurs. *Headache* 1992;32:223-8.
17. Cevoli S, Amico DD, Martelletti P, Valguarnera F, Bene ED, Simone RD, et al. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the

- first time 10 headache centres. *Cephalalgia* 2009;29:1285-93.
18. Lucas C, Geraud G, Valade D, Chautard M-H, Lanteri-Minet M. Recognition and Therapeutic Management of Migraine in 2004, in France: Results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey. *Headache* 2006;46:715-25.
 19. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58:885-94.
 20. Gibbs TS, Fleischer AB Jr, Feldman SR, Sam MC, O'Donovan CA. Health care utilization in patients with migraine: demographics and patterns of care in the ambulatory setting. *Headache* 2003;43:330-5. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03067.x.
 21. Carr-Hill R, Jenkins-Clarke S, Dixon P, Pringle M. Do minutes count? Consultation lengths in general practice. *J Health Serv Res Policy* 1998;3:207-13.
 22. Tepper SJ, Dahlof C, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their primary care physician with a complaint of headache: Data from The Landmark Study. *Headache* 2004;44:856-64.
 23. Ertsey C. A fejfájás centrumok helyzete Magyarországon. *Cephalalgia Hungarica* 2010;14:7.
 24. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1.):S1-S160.
 25. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, Rees T, Watson D, for the MIPCA Migraine Guidelines Development Group – Migraine In Primary Care Advisors. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002;18:414-39.
 26. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, Kolodner K, Endicott J, Hettiarachchi J, Harrison W. A self-administered screener for migraine in primary care. The ID Migraine™ validation study. *Neurology* 2003;61:375-82.
 27. Lainez MJ, Dominguez M, Rejas J, Palacios G, Arriaza E, Garcia-Garcia M, Madrigal M. Development and Validation of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache* 2005;45:1328-38.
 28. Lainez MJ, Castillo J, Dominguez M, Palacios G, Diaz S, Rejas J. New uses of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q): validation in the Primary Care setting and ability to detect hidden migraine. *BMC Neurology* 2010;10:39.
 29. Samaan Z, McGregor A, Dowson A, McGuffin P, Farmer A. Diagnosing migraine in research and clinical settings: the validation of the Structured Migraine Interview (SMI). *BMC Neurology* 2010;10:7.
 30. Maizels M, Burchette R. Rapid and sensitive paradigm for screening patients with headache in primary care settings. *Headache* 2003;43:441-50.
 31. Cady RK, Borchert LD, Spalding W, Hart CC, Sheftell FD. Simple and efficient recognition of migraine with 3-question headache screen. *Headache* 2004;44:323-27.
 32. Marcus DA, Kapelewski C, Jacob RG, Rudy TE, Furman JM. Validation of a Brief Nurse-Administered Migraine Assessment Tool. *Headache* 2004;44:328-32.
 33. Dinya E. *Biometria az orvosi gyakorlatban*. Budapest: Medicina; 2007.
 34. Reiczgel J. *Válogatott fejezetek a biosztatisztikából*. Budapest: Szt. István Egyetem, Állatorvostudományi Kar kiadása; 2005. p. 23-26.
 35. Ertsey C, Vesza Zs, Bangó M, Varga T, Nagyidei D, Manhalter N, Bozsik Gy. A cluster fejfájás klinikumának prospektív vizsgálata. *Ideggyogy Sz* 2012;65:307-14.
 36. Ertsey C. Fejfájás a mindennapi orvosi gyakorlatban. *Legis Artis Medicinae* 2010;20:727-31.



ANTI GLUTAMATE-DECARBOXYLASE ANTIBODIES: A LIAISON BETWEEN LOCALISATION RELATED EPILEPSY, STIFF-PERSON SYNDROME AND TYPE-1 DIABETES MELLITUS

Anna SZÚCS¹, Gábor BARCS¹, Gábor WINKLER², Zsuzsanna SOÓS², András FOLYOVICH²,
Anna KELEMEN¹, Péter VÁRALLYAY¹, Anita KAMONDI¹

¹National Institute of Neuroscience, Budapest

²Szent János Hospital, Budapest

ANTI-GLUTAMÁT-DEKARBOXILÁZ ANTITESTEK: KAPCSOLAT A LOKALIZÁCIÓFÜGGŐ EPILEPSZIA, A STIFF-PERSON-SZINDRÓMA ÉS AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KÖZÖTT

Szúcs A, MD; Barcs G, MD; Winkler G, MD; Soós Zs, MD;
Folyovich A, MD; Kelemen A, MD; Várallyay P, MD;
Kamondi A, MD

Idegyogy Sz 2014;67(7-8):269-271.



We present two patients with partial epilepsy, type-1 diabetes and stiff person syndrome associated with high serum auto-antibody levels to glutamate-decarboxylase (anti-GAD). Both patients were or have suffered from additional autoimmune conditions.

The presence of stiff person syndrome and elevated anti-GAD levels have to make clinicians look for additional autoimmune conditions including type-1 diabetes. On the other hand, the co-morbidity of partial epilepsy with autoimmune conditions in patients with elevated serum anti-GAD suggests an autoimmune mechanism of partial epilepsy in these cases.

Keywords: *stiff person's, anti-GAD, autoimmune epilepsy*

Két stiff-person-szindrómás, a szérumban emelkedett glutamát-dekarboxiláz-antitest (anti-GAD) -szintet hordozó beteg esetét ismertetjük. Mindketten parciális epilepsziában és 1-es típusú diabetes mellitusban, valamint további autoimmun betegségekben is szenvedtek.

Saját eseteink és az irodalom alapján arra következtetünk, hogy emelkedett szérum-anti-GAD-szinttel járó stiff-person-szindróma esetén további autoimmun betegségek, elsősorban 1-es típusú diabetes keresése indokolt. Másfelől, a parciális epilepszia társulása egyes, emelkedett anti-GAD-szinttel járó kórképekkel arra utal, hogy az ilyen esetekben anti-GAD-függő autoimmun patomechanizmus állhat az epilepszia hátterében is.

Kulcsszavak: *stiff person, anti-GAD, autoimmun epilepszia*

Correspondent: Anna SZÚCS MD, National Institute of Neuroscience;
H-1145 Budapest, Amerikai út 57. E-mail: szucsan@gmail.com

Érkezett: 2013. augusztus 18. Elfogadva: 2013. november 29.

www.elitmed.hu

Glutamate-decarboxylase (GAD) located within the nerve terminals of GABAergic neurons and the beta-cells of the pancreas, is the rate-limiting enzyme converting glutamate to gamma-hydroxybutyrate (GABA). Auto-antibodies to GAD (anti-GAD) target the intracellular GAD presented to autoimmune reaction by B lymphocytes and HLA class II molecules¹. Serum anti-GAD is detected in 80% of diabetes mellitus type-1 (DM1) patients^{2,3} as well as in late onset isolated cerebellar ataxia; autoimmune poly-endocrine syndrome, cerebellar ataxia with poly-endocrine autoimmunity; rheuma-

toid arthritis, myasthenia gravis, autoimmune thyroiditis; and certain para-neoplastic syndromes⁴.

Significantly higher anti-GAD (IgG) levels with different epitope specificity than in DM1 are present in 60-80% of patients with stiff person's syndrome (SPS); a rare condition (prevalence 1/1 000 000) characterized by stiffness and cramps of striated muscles, disturbing normal movement^{5,6}.

The classical criteria of SPS are as follows⁷:

- Stiffness, tightness in trunk and proximal limbs,
- Prominent lumbar lordosis,
- Muscle cramps,

– Parallel muscle activity of antagonistic muscles simultaneously; in at least one axial muscle (the EMG may be normal),

– No brainstem-, basal ganglia-, or moto-neuron signs; normal sensory, autonomic and cognitive functions,

– Female preponderance,

– Association with other autoimmune diseases,

– Pulmonary/breast cancer in 15%.

Besides anti-GAD, additional auto-antibodies are found in SPS⁸: tyrogastric antibodies, islet-cell antibodies, auto antibodies against GABA-ergic neurons, 125/130 kd protein, amphiphysin and gephyrin, GABA A receptor-associated protein.

Ten percent of SPS patients have epilepsy and anti-GAD (IgG) was detected in seven out of 51 (13%) pharmaco-resistant partial epilepsy patients against none of 49 with generalized epilepsy⁹.

We present two female patients sharing SPS, partial epilepsy and DM1; both suffering also in additional autoimmune conditions. We want to call attention to this multi-organ co-morbidity and to raise the possibility of anti-GAD related autoimmune aetiology in some epilepsies.

Case studies

PATIENT 1

A 51-year-old female had brain concussion at age 19. At age 29 complex partial and generalized tonic-clonic seizures started with right temporal interictal spikes seen on her EEG. Subcortical white matter lesions were detected on the MRI brain-scan of the patient; no hippocampal sclerosis was seen. No seizure freedom could be reached by adequately selected and therapeutic dose antiepileptic drugs.

At age 39 DM1 was diagnosed. At age 45 sacro-ileitis was diagnosed and sero-negative spondylarthritis was suspected.

At age 46, stiffness in the lumbar spine and limb muscles as well as painful cramps in the thigh developed. Electromyography at age 49 showed simultaneous motor activity in the antagonist muscles of the thigh, which could be suspended by intravenous diazepam. The diagnosis of SPS was supported by high anti-GAD titre in her serum [103.24 U/ml (reference <20)]. After unsuccessful treatment with Pregabalin and improvement on Diazepam; five sessions of plasma aphaeresis were instituted resulting in significant improvement of her stiffness. One month later she has become seizure free for six months on unchanged antiepileptic medication.

PATIENT 2

A 69-year-old female had partial epilepsy from age 20, treated with phenytoin and carbamazepine. She had generalized tonic-clonic seizures and left temporal lobe spikes on her EEG. After antiepileptic treatment lasting for 15 years, she has become seizure-free, so the antiepileptic medications could be discontinued. Her DM-1 started at age 40.

At age 58 stiff lower limbs and trunk developed with hyper-lordotic posture and painful cramps in leg-muscles. She was unable to bend and had opisthotonus when lying on her back. Minimal effort caused tachycardia. The whole-spine MRI scan was normal, the MRI brain-scan revealed cerebellar atrophy. Electromyography (without parallel agonist-antagonist muscle testing) was normal, but there was typical clinical presentation for SPS: the small lady could be pushed into the MRI-tube supported at her low back only; not bending at all. Her serum anti-GAD (IgG) was 5100U/ml (reference<20) supporting the diagnosis of SPS. Treatment with clonazepam and baclofen decreased her muscle-stiffness, she was unable to walk without them. Intravenous administration of Methylprednisolon 1000 mg/day for a week did not help. Her mobility worsened over the years, her cerebellar ataxia also progressed till she became wheelchair-bound.

Because of her diarrhoea and weight loss, bowel biopsy has been carried out; and positive anti-gliadin antibodies were found in her serum, celiac disease was diagnosed at age 64.

Discussion

The diagnosis of SPS was supported by the clinical presentation and high serum anti-GAD antibody titres in both patients; no CSF testing was performed. EMG evidence was present only in patient 1. The autoimmune mechanism of both SPS and epilepsy of patient 1 is supported by her improvement of muscle stiffness as well as becoming seizure free; in response to plasma exchange therapy. The steroid treatment of patient 2 proved to be insufficient.

The apparently distant combination of SPS, DM1 and partial epilepsy was described by *Solimena* and colleagues back in 1988¹⁰ and was reported later¹¹. Although we haven't performed full autoimmune screening in our patients, their laboratory check-up based on their specific syndrome revealed additional autoimmune conditions e.g. sacro-ileitis (Patient 1); celiac disease and progressive cerebellar ataxia (Patient 2).

Celiac disease shares the demographic features of SPS. Serum antigliadin antibodies (diagnostic for celiac disease) are found in 30-40% of sporadic cerebellar ataxia patients¹². Because celiac disease may manifest as “gluten ataxia” and cause seizures¹³; the epilepsy and cerebellar ataxia of patient 2 could be related both to her celiac disease and her high serum anti-GAD level.

Both SPS and epileptic seizures respond to GABAergic agonists as benzodiazepines, sodium valproate, baclofen and vigabatrin. There are decreased cortical GABA levels in both conditions¹⁴⁻¹⁶ as evidenced by MR spectroscopy, suggesting an aetiological role of low GABA-related cortical inhibition¹⁷⁻¹⁹.

It has been recently shown that GAD-67 is expressed in hippocampal mossy fibers of temporal lobe epilepsy patients²⁰ offering a clue why partial epilepsy unlike generalized epilepsy is associated to GAD autoimmunity; and intrathecal anti-GAD synthesis

has been found in 77% of pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy patients with elevated serum anti-GAD¹¹. Low cortical GABA may be due to decreased glutamate-GABA conversion; as a result of anti-GAD autoimmunity. The beneficial effect of corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma-apheresis in SPS support this hypothesis, and the role of autoimmunity in epilepsy is supported by the intra-theal presence of anti-GAD antibodies found in status epilepticus patients²¹.

The combination of different autoimmune conditions in our patients suggests that the diagnosis of SPS and high anti-GAD level in the serum have to make clinicians seek for co-morbid autoimmune conditions and keep in mind the risk (up to 10%) of the co-occurrence of epilepsy in these patients.

ACKNOWLEDGEMENT

The study was supported by the Hungarian Brain Research Program

REFERENCES

1. *Qu HQ, Polychronakos C.* The effect of the MHC locus on autoantibodies in type 1 diabetes. *J Med Genet* 2010;46:469-71.
2. *Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al.* Identification of the 64K autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus as the GABA synthesising enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-6.
3. *Solimena M, Folli F, Bottazzo GP, Pozza G, De Camilli P.* Autoantibodies to GABAergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1555-60.
4. *Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al.* Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131(Pt 10):2553-63.
5. *Kim J, Namchuk M, Bugawan T, Fu Q, Jaffe M, Shi Y, et al.* Higher autoantibody levels and recognition of a linear NH2-terminal epitope in the autoantigen GAD-65 distinguish stiff-man syndrome from insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* 1994;180:595-606.
6. *Moersch FP, Woltman HW.* Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (“stiff-man” syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Mayo Clin Proc* 1956;31:421-7.
7. *Lorish, TM, Thorsteinsson G, Howard FM.* Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin Proc* 1989;69:629-36.
8. *Lengyel A, Lakatos G, Sipka S, Hegedűs K.* Stiff-person Syndrome- two Hungarian cases and Review of the literature. *Ideggyogy Sz* 2005;58:263-72.
9. *Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 2000;55:46-50.
10. *Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1012-20.
11. *Falip M, Carreño M, Miró J, Saiz A, Villanueva V, Quílez A, et al.* Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 2012;19(6):827-33.
12. *Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seck M.* Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:187-9.
13. *Peltola M, Kaukinen K, Dastidar P, Haimila K, Haapala A, Maki M, et al.* Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:626-30.
14. *Levy LM, Levy-Reis I, Fujii M, Dalakas MC.* Brain gamma-aminobutyric acid changes in stiff-person syndrome. *Arch Neurol* 2005;62:970-4.
15. *Stagg CJ, Lang B, Best JG, McKnight K, Cavey A, Johansen-Berg H, et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010;51:898-901.
16. *Levy LM, Degnan AJ.* GABA-based evaluation of neurologic conditions: MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:259-65.
17. *Vincent A, Crino PB.* Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 3):12-7.
18. *Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS.* MR spectroscopy of metabolite concentrations in temporal lobe epilepsy and effect of temporal lobe resection. *Epilepsy Res* 2009;83:168-76.
19. *Floeter MK, Valls-Sole J, Toro C, Jacobowitz D, Hallett M.* Physiologic studies of spinal inhibitory circuits in patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 1998;51:85-93.
20. *Sperk G, Wieselthaler-Hölzl A, Pirker S, Tasan R, Strasser SS, Drexel M, et al.* Glutamate decarboxylase 67 is expressed in hippocampal mossy fibers of temporal lobe epilepsy patients. *Hippocampus* 2012;22(3):590-603.
21. *Kanter IC, Huttner HB, Staykov D, Biermann T, Struffert T, Kerling F, et al.* Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49(5):914-20.

AGYI VÉNA- ÉS SINUSTHROMBOSISOK

GYURIS Jenő

Anatómiai aspektusok

A felszínes agyi vénák a sinus sagittalis superiorba, míg a középső cerebralis vénák a sinus cavernosusba szállítják a vért. A mély vénákat a vena cerebri magna Galeni gyűjti össze, s vezeti a sinus rectusba. A mély vénák a vena jugularison át lépnek ki az intracranialis térből¹.

Multifaktoriális etiológiai tényezők, kockázati tényezők

Betegenként más-más dominanciával fordulhatnak elő: örökletes tényezők, életkor, erek endothelialis károsodása, a vér sztázisa, hiperkoagulabilitása (D-dimer!), tartós immobilizáció, krónikus gyulladásos (köztük bél-) betegségek, thrombophilia, terhesség, post partum időszak, antikoncipensek, antitrombin III-elégtelenség, Leiden-faktor V. mutációja stb.².

Tünetek

A cerebralis véna- és sinusthrombosis (CVST) számos betegség (például epilepszia, stroke, tumor stb.) tüneteinek utánzása miatt a neurológia majmának is nevezik. Az organikus pszichoszindróma sok panasza/tünete megtalálható: fejfájás, koponyaűri nyomásfokozódás, változó tudati érintettség, az éberség enyhe zavarától akár kómaig mélyülő súlyosságával, fokális vagy generalizált epilepsziás rohamok, több-kevesebb – agyi stroke-ra is jellemző – neurológiai tünetekkel járhatnak. Ezért felelősséggel általában nem lehet kijelenteni, hogy mik az elsődleges tünetek.

Több mint 100 okát írták le az irodalomban. Főleg a krónikus formában kell differenciálni a CVST életet is veszélyeztető tüneteit! A CVST-k vénás infarktust okozhatnak, ami lehet: bilaterális parasagittalis, bithalamicus, temporalislebens-

infarktus. Corticalis oedema, vérzés is kimutatható. Ha időben kórismézzük – a mai diagnosztikai és terápiás lehetőségek birtokában –, csak nagyon ritka a halálos kimenetel.

May nagyobb tanulmányokat idéz: az agyi és vénás és sinusok thrombosisai viszonylag ritkán fordulnak elő. Az összes agyi stroke között 1% alatti gyakorisággal és 5–30% közötti mortalitással³.

Szirmai szerint a sinus sagittalis superior thrombosis első tünete epilepsziás grand mal, status epilepticus is lehet. A CT féltekei oedemát és/vagy vérzéses infarktust mutat ki, s látható a „cord” jel: alvadékkal teli sinus sagittalis superior, vagy az „üres delta” jel, valamint MR-venográfiával (MRV) a sinusok telődésének hiánya⁴.

Epidemiológia

A CVST ritka betegség. Előfordulási gyakoriságát nehéz meghatározni. Nőknél gyakoribb (antikoncipiens, terhesség).

Piazza vizsgálatai szerint felnőtteknél körülbelül 3-4% eset/per millió/év az incidencia aránya⁵. *McElween* a vénás-artériás stroke arányát 1:62-re becsüli⁶.

Weimar 2013-as közleményében 100 ezer fiatal nőnél 2,8-re becsüli az incidenciát, amíg az átlagos populációban 100 ezer lakosból 1,3 CVST valószínűsíthető⁷!

Ferro és munkatársai 2004-ben, a *Stroke*-ban megjelentettek egy multinacionális – 21 ország – multicentrikus (89 központ), prospektív cerebralis véna- és duralis sinusthrombosisokkal foglalkozó tanulmányt. Ebben az 1998 óta megjelent minden olyan (összes) közleményt értékelték, amelyek a CVST természetével, hosszú távú prognózisával foglalkoztak. Hat hónap után évente követték a betegeket. E centrumokban 1998. május és 2001. május között összesen 624 felnőtt CVST-s beteget regisztráltak. A közlemények alapján összeállított-

Levelezési cím (correspondence): Dr. GYURIS Jenő; 5700 Gyula, Munkácsy u. 10/A. E-mail: gyuris12@t-online.hu

ták az összes stroke – köztük a CVST – összefoglaló algoritmusait (kórismezés, menedzselés, epidemiológia, prevenció, kockázati tényezők, terápia). A 624 esetből 487 50 évesnél fiatalabb, 356 (57,1%) tünetmentes volt, és a 137 CVST-n átesett betegnél csak kevés és enyhe residualis tüneteket észleltek. A követéses vizsgálatok összegzése szerint a CVST prognózisa jobb volt, mint ahogy a korábbi közleményekben megjelentek. A megfigyelési idő végére a betegek 79%-a tünetmentessé vált, 5%-a gyógyult maradványtünetekkel és 8% halt meg. Az esetek mindössze 2,2%-ában észleltek rekurráló CVST-t. A recidíva az esetek felében teljes dózisú antikoagulálás mellett alakult ki. A betegek 75%-a nő volt, s közülük a fertilis korban lévők körülbelül 50%-a szedett fogamzásgátlót! A szerző szerint azonban más kockázati tényezők (például thrombophilia, terhesség, gyermekágy, trauma, rák) is vannak. Halálos kimenetel ma már ritkán fordul elő⁸.

Az Amerikai Kardiológiai és a Stroke Társaság (AHA/ASA) közösen összeállította (az 1966 óta e témában megjelent közlemények alapján) a CVST-k minden vetületét tárgyaló, átfogó bizonyítékokon alapuló ajánlásait: prevenció, diagnózis, terápia, a különös figyelmet igénylő terhesség alatti és gyermekkori CVST-k. E témakörben felállított algoritmusuk követésével tovább növelhető a pontos kórismezés, és az adekvát terápia. A kórismezésben alapvetően fontos neuroradiológia felveti a gyógyító team elvárásait: a CVST képalkotó vizsgálat azonnali eredményének közlését, ami a leletezőkben aggodalmakat okoz, hogy nehogy álpozitív vagy -negatív véleményezést adjanak, mert ennek lehetősége is felmerülhet⁹.

A CVST-k kórokozó szerepét *Poon* és munkatársai átfogó képalkotói vizsgálatokkal bizonyítják, s kiemelik radiológusszerepük sorsdöntő következményeit a kórisme felállításában, s a mielőbbi kezelés elindításában. A korai, pontos képalkotó kórismezés a kezelés kezdetének, s a beteg sorsának kedvezőbb alakulását jelentheti. Ez az ő felelősségük! Gyors és pontos véleményezésük a korai kezelés indítását teszi lehetővé¹⁰.

Patel és munkatársai szerint, noha csalóka is lehet a CVST kórismézése a képalkotó vizsgálatokkal, de mégis kulcsszerepük van a vénák és vénás sinusok thrombosisának kimutatásában. Ők az MRI és a mágneses rezonanciás venográfia (MRV) vizsgálat elsőbbségét tartják követendőnek, de gondos és alapos klinikai vizsgálatok esetében a CT hasznosságát elfogadják és ajánlják¹¹.

Leach JL és munkatársai a CVST-k spektrumát diagnosztikai csapdának tartják, s a konkrét beteg pontos diagnózisához, és az adekvát kezeléshez

szükséges feltételnek tartják a képalkotókkal történt kórismézést¹².

Sasidharan P hangsúlyozza a CVST-k differenciál-kórismezésénél a hirtelen kezdetű, még a beteg anamnézisében nem szereplő, nem kórismézett, idegrendszeri betegségektől való elkülönítés fontosságát, mert a téves kórismezés téves kezeléshez vezet¹³.

Pashapur A és munkatársa három korai terhes nő esetében észlelt fokozott thrombosiskészséget, ami nem csak tüdőembóliát, de CVST-t is okozott. Sikeres antikoagulációs kezelésben részesültek betegek¹⁴.

Zafar B és *Ali Z* beteganyagában 52 cerebrális vénás és sinusthrombosisos beteget észleltek (41 nő, 11 férfi) MRI-vel és mágneses rezonanciás venográfiával (MRV). A női betegek 73%-a terhes volt, ami a CVST kialakulásának kockázati tényezője. A 41 vizsgált nő közül 30-nál az orális kontraceptívumok, és a puerperium voltak a leggyakoribb rizikófaktorok¹⁵.

Terápiás tapasztalatok

Guoa X és munkatársai 2007–2009 között 77 CVST-s betegnél a thrombusba mikrokateéterrel urokinázinfúziót adtak. A hat hónappal későbbi kontrollvizsgálatkor 73%-nál a vénás sinus rekanalizációját találták¹⁶.

Kumar S és munkatársai – ugyan kis esetszámú – sikeres intrasinus thrombolysis (IST) -terápiával kapcsolatos közleményekkel kapcsolatban megemlítik, hogy gyors rekanalizációt is eredményezhetnek, s viszonylag biztonságosaknak, s hatásos kezelési módszernek tartják. Maguk két éven át, utóvizsgálatokkal követték IST-n átesett betegeiket. Hiányolják azonban a véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatokat, és az IST-terápia hatosságának, pontos szerepének további tanulmányozását hangsúlyozzák¹⁷.

Wen-Sou Lin és munkatársai egy 46 éves betegről számoltak be, akinél egy hete kezdődött fejfájása, jobb oldali alsóvégtag-gyengesége. Az agyi MRV kiterjedt CVST-t igazolt. Az urokinázzal történt IST-kezelés panasz- és tünetmentességet eredményezett¹⁸.

Einhaupl K és munkatársai 2010-es agyi vénás és sinusthrombosisokkal foglalkozó – több száz közlemények adatbázisának [MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) és Cochrane Library] értékelése után – konszenzusban megállapították, hogy a kis molekulású subcutan heparin (LMWH) -injekció, vagy intravénás heparin a megfelelő dózisban ajánlott kezelés.

Konkomittáló agyi vérzés esetén is adható heparin. A heparin, urokináz mellett még számos thrombolyticus szer ismert és használt. Ezek segítségével valósulhat meg a CVST-k kezelésében az *in toto* thrombolysis¹⁹.

Sood N és munkatársai egy diabeteses, hypertoniás, orális kontraceptívumot szedő 43 éves nőnél hirtelen hányingerrel, fejfájással, tudati percepciószavarral járó, agyi CT-vel sinus transversus és sinus sagittalis superior thrombosis mutattak ki, amit MRV-vel megerősítettek. A beteg 24 órás heparinos infúziót kapott, óránként adtak 1000 egység rekombináns szöveti plazminogénaktivátort (rt-PA). Noha állapota átmenetileg rosszabbodott (jobb oldali hemiparesis, dysarthria, majd globális afázia, tudati érintettség alakult ki), de végül is panasz- és tünetmentes lett²⁰.

Gala NB és munkatársai a CVST endovascularis kezelési lehetőségeit és gyakorlatát ismertetik az irodalom és a kurrens adatbázisok tükrében. A duralis vénás thrombosis viszonylag ritka ugyan, de fatális is lehet. A gyors kórismézés és a lokális urokináz vagy rekombináns szöveti plazminogénaktivátor mielőbbi adásának elkezdését javasolják. Végző esetben thrombectomy is szóba jöhet²¹.

Nimje SM és munkatársai is közölték egyik CVST-s betegük sikeres EV kezelését az irodalom áttekintésével²².

Ho és munkatársai szerint a CVST a stroke 0,5%-a, legnagyobb mortalitása 8–13%. A gyors EV beavatkozás késése prolongált vénás pangáshoz vezet, s az növeli az agyi infarktusz, vérzés kockázatát. A gyors EV thrombolysis és rheolysis drasztikusan csökkenti a rekanalizációs időt, kisebb a mortalitás, jobb a funkcionális javulás, mint az anti-coagulációval kezelt betegekénél²³.

Stam J és munkatársai 2012-ben elindítottak egy multicentrikus, véletlen besorolásos klinikai vizsgálat-sorozatot, hogy állást tudjanak foglalni, hogy az antikoaguláns vagy az endovascularis terápia funkcionális kimenetele a jobb a CVST-s betegekénél. Maguk az endovascularis thrombolysis és a gyógyszeres kezelés kombinációját favorizálják, de

kíváncsiak mások világszerte alkalmazott gyakorlati, terápiás módszereire, véleményére, tapasztalataira is²⁴.

Cundiff az összes stroke 0,5%-ára becsüli a CVST gyakoriságát, bármely életkorban. Kockázati tényezőnek tartja a terhességet, kontraceptívumot, koponyatraumát, malignus betegséget, infekciót, anaemiát és a dehidrációt. Míg a korábbi közlemények a CVST incidenciáját az Amerikai Egyesült Államokban és Európában 3-4/millió/évnél tartották és közölték, addig 2012-ben a CVST incidenciája 13,2/1 millió populáció/év. Törekedni kell a thrombosis propagációjának megakadályozására, s ha lehet, célzott etiológiai kezelésre, s a tüneti kezelést is gyorsan el kell indítani.

Választandó szer az LMWH, mely az antitrombin III-mal komplexet alkotva a véralvadásban aktivált faktorokat is inaktiválja. Így magyarázható a kis dózisz heparin profilaktikus hatása a thromboemboliás folyamatok megelőzésében, s noha véralvadásgátló, a legtöbb thrombosisos betegnél megakadályozza a thrombus növekedését, csökkentve a vénás pangást, s kedvező lehet a rekanalizációban. Két véletlen besorolásos vizsgálat metaanalízise azt mutatta ki, hogy az LMW heparinkezelés 14%-os abszolút kockázatsökkenést eredményez a mortalitásban K-vitamin-antagonista adása mellett²⁵.

Boussier és *Ferro* a heparint tartják (és használják) első vonalbeli kezelésnek, de szükség esetén agresszívabb kezelést is végeznek: lokális intravénás thrombolysis, thrombectomyt antikoaguláns kezelésben részesülők között, s szükség esetén dekompresszív hemicraniectomiát⁸.

Thrombolyticumok, fibrinolyticumok

A sztreptokináz (plazminogénaktivátor) nemcsak a fibrint, de a fibrinogént is bontja. Az urokináz fibrinaffinitása jobb, mint a sztreptokinázé. A szöveti plazminogénaktivátor (t-PA) fiziológias thrombolyticum. Specifikusan kötődik a fibrinhez, s katalitikus hatása is sokszorosára nő.

IRODALOM

1. *Komoly S, Palkovics M.* Gyakorlati neurológia és neuroanatómia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2010.
2. *Ceserman M, et al.* Antibodies Against Against the Fibrinolytic Receptor Annexin A2 In cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2011;42:501-3.
3. *May Zs.* Az agyi vénák thrombosisa. In: Vascularis neurologia. Szerk.: Nagy Z. B+V Lap- és könyvkiadó Kft.; 2006.
4. *Szirmai I.* Neurológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2006.
5. *Piazza G.* Cerebral venous thrombosis. Circulation 2012; 125:1704-9.
6. *McElveen WA.* Cerebral Venous thrombosis. Medscape reference.
7. *Weimar C.* Diagnosis and treatment of cerebral venous and

- sinus thrombosis. *Current Neurology and Neurosciences Reports* 2013;14:417.
8. *Ferro JM, Cashao P, Stam J, et al.* Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004;35:664-70.
 9. *Saposnik G, Barrinagarraremantaria F, Brown RD, et al.* AHA/ASA scientific statement: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011;42:1158-92.
 10. *Poon CS, Chang JK, Swankar A, et al.* Radiologic Diagnosis of cerebral venous thrombosis. Pictorial Review. *Am J Radiology* 2007;189(6.supplement).
 11. *Patel MR, Smitniotopoulos JG.* Brain Imaging in venous sinus thrombosis.
 12. *Leach JJ, et al.* Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques and diagnostik pitfalls. *Radi Graphics* 2006;S19-S41.
 13. *Sasidhararan PK.* Cerebral vein thrombosis misdiagnosed and mismanaged. *Thrombosis* 2012;12.
 14. *Pashapour A, Taheraghdam J.* Cerebral venous sinus thrombosis in early pregnancy. *Iranian J Neurology* 2013; 12(suppl):126.
 15. *Zafar A, Ali Z.* Pattern of Magnetic resonance imaging and magnetic resonance venography changes in cerebral venous thrombosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012;24: 117.
 16. *Guoa X, Guana X, Franc A.* Local thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Am J Neuroradiology* 2012;33:1187-90.
 17. *Kumar S, Rajshekher G, Reddy CR, et al.* Intrasinus thrombolysis in cerebral venous sinus thrombosis: single-center experience in 19 patients. *Neurol India* 2010;58(2):225-9.
 18. *Wen-Sou Lin Hung-Wen Kao Chen-Jen, et al.* Intrasinus thrombolysis by mechanical and urokinase for severe cerebral venous sinus thrombosis: A Case Report. *Acta Neurologica Taiwanica* 2013;22:3.
 19. *Einhaupl K, Stam J, Bouser M, et al.* EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European Journal of Neurology* 2010;17: 1229-35.
 20. *Sood N, Talkadd A.* A case of worsening deep cerebral venous sinus thrombosis managed by intrasinus thrombolysis case neurological medicine 2011. Article ID 272841.
 21. *Gala NB, Agarwal N, Barrese J, et al.* Current endovascular treatment options of dural venous sinus thrombosis: a review of the literature. *J Neurointerventional Surgery* 2013;5:28-34.
 22. *Nimjee SM, Oliwers CJ, Kolls BJ, et al.* Endovascular treatment of venous sinus thrombosis: a case report and review of the literature. *J Neurointervent Surg* 2013;6:430-4.
 23. *Ho J, Seinfeld J, Kumpa D.* P-34 Endovascularis treatment of dural venous sinus thrombosis a case report and review of the literature. *J Neurointervent Surgery* 2012;4:A38-39.
 24. *Fürst Zs (szerk.)* Farmakológia. In: *Pflieger Gy, Blasko Gy.* Véralvadás gátlók. Thrombolitikumok fibrinolitikumok. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2001. p. 540-3.
 25. *Cundiff DK.* Anticoagulans for Cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2014;45:298-304.



- 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***}

Minden
negyedik héten

TYSABRI
(natalizumab)

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 betegeknél, 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 rezonancias (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 folyamatban lévő súlyos relapszusban vannak. VAGY 2. 18 éves vagy annál idősebb betegeknél, 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 diagnosztizálásában 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 alkalmazják. A hígítás után az infúziót kb. 1 óra alatt kell beadni, és a túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek felismerése érdekében a beteg 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 terhesség 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 terápiaiban 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 bazálissejtes 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 betegeknél 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. Forgalmahozatali engedély jogosultja: Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire, SL6 4AY Nagy-Britannia **Forgalmahozatali engedély száma:** EU/1/06/346/001. ATC kód: L04AA23. **A forgalmahozatali 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 árérték 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 jelentenek bármilyen feltételezett mellékhatást. Biogen Idec Hungary Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. C/1; 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 ÚJRAINDÍTÁSA ÉS HOSSZÚ TÁVÚ BIZTONSÁGOSSÁGA, HATÉKONYSÁGA SCLEROSIS MULTIPLEXBEN A STRATA VIZSGÁLATBAN

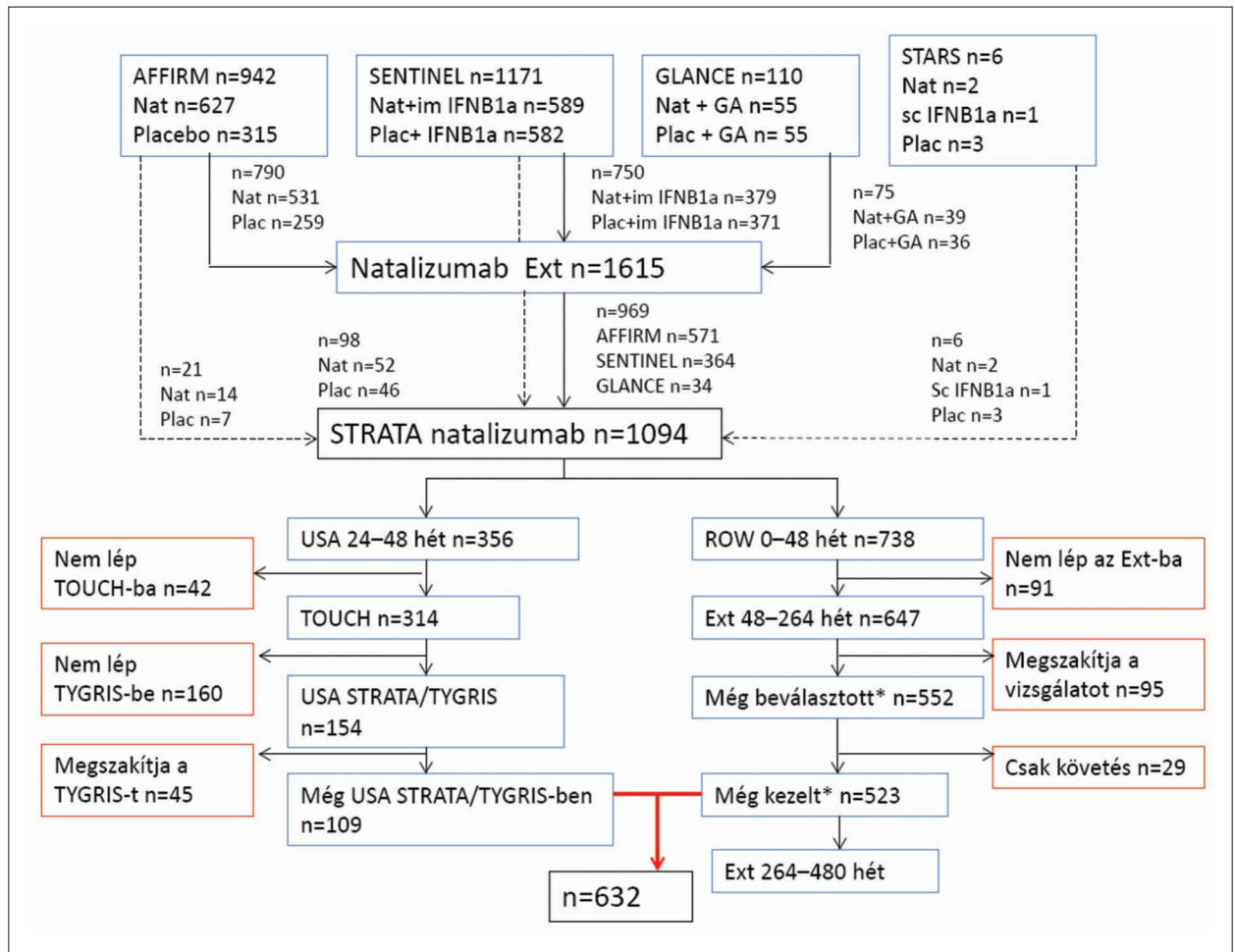
Az intravénás, humán monoklonális infúziós kezelés törzskönyvezéséhez szükséges – két évig tartó – fázis III. vizsgálatait 2002-ben indították. Ebben az összefoglalóban a fázis III. vizsgálat után, a törzskönyvezést követően újraindított natalizumab-monoterápia hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a nyílt vizsgálat 240. hetében készített eredményei alapján ismertetjük.

Két nagy, fázis III. vizsgálatban tanulmányozták a natalizumab klinikai hatásait, 2113 beteg bevonásával, 120 héten keresztül: az AFFIRM vizsgálatban (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) placebóval szemben 942, RISM-ben szenvedő betegen; a SENTINEL vizsgálatban (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Interferon beta-1a in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) a natalizumab és IFN- β -1a kombinált kezelést IFN- β -1a-kezeléssel hasonlították össze 1171 RISM-betegen. 2004-ben a vizsgálatok befejezése előtt az FDA elfogadta a hatásosság bizonyítását, és a natalizumab mint gyógyszer forgalomba került. Néhány hónappal később váratlanul a natalizumabkezelés súlyos szövődményeként három progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) -esetet fedeztek fel (egy SM-beteg a SENTINEL vizsgálatban és két Crohn-beteg másik vizsgálatban). Ezért, 2005-ben a gyártó átmenetileg felfüggesztette az ekkor már a kiterjesztésben (extenzió) lévő, valamennyi betegnél natalizumabkezeléssel folyó vizsgálatot a korábbi eredmények újraértékelése céljából. Az újraértékelés után az FDA és EMA 2006-ban igen aktív gyulladással jellemezhető RISM-ben, döntően második vonalban, monoterápiában alkalmazva hagyta jóvá a becsült PML-kockázat elfogadhatóságát a kezelés hatékonyságával szemben. A gyógy-

szer felírását az FDA szigorú, a PML-kockázatot éberen követő, TOUCH (TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health) program keretében javasolta. Ezt a célt szolgálja a jelenleg (Európában, Ausztráliában, Kanadában és Argentínában) zajló, TOP (Tysabri Observational Program) nyílt, nemzetközi vizsgálat is. Az ismételt jóváhagyás idejére a már felfüggesztés szakaszában lévő, korábban natalizumabbal végzett vizsgálatok betegeinek felkínálták a natalizumab ismételt adását a prospektív, egykaros, nyílt, multicentrikus, követéses STRATA (Safety of TYSABRI Re-dosing and Treatment) vizsgálat keretében.

Vizsgálati terv

A STRATA vizsgálatot két protokollal eredetileg 48 hétre tervezték Észak-Amerikában és a világ többi részén, melynek célja az volt, hogy az ismételt expozíciót követően olyan betegeken értékelje a natalizumab hatékonyságát, akiket a korábbi natalizumabvizsgálatokból választottak be (**1. ábra**). Az elsődleges végpont a hosszú távú hatás értékelése a rokkantság az EDSS-érték függvényében és a relapszusok gyakoriságának változása. A biztonságosság értékelését a súlyos mellékhatások monitorozása, a 6. hónapban a szérumban meghatározott neutralizáló antitestszint-vizsgálat és az infúziós/hiperszenzitivitási reakciók monitorozása jelentette. A vizsgálatot 48 hét után 264, illetve 480 hétig az Amerikai Egyesült Államokon kívüli betegekre kiterjesztették, az Amerikai Egyesült Államokon belül a 24. és 48. hét között leállították. Az utóbbi esetben a betegeknek lehetőségük volt, hogy folytassák a kezelést a TOUCH, illetve



1. ábra. A STRATA vizsgálatba beválasztott betegek korábban részt vettek a sclerosis multiplex natalizumabkezelésének alaptanulmányjaiban. (Egy részüket az alapvizsgálatokból biztonsági kiterjesztett vizsgálatba választották a STRATA megkezdése előtt.) A biztonságosság követése céljából tervezett kiterjesztéses és STARS vizsgálatokat idő előtt leállították, amikor a natalizumab adagolását önként felfüggesztették. A natalizumab-újraindítás értékelését, a STRATA vizsgálatot eredetileg 48 hétre tervezték. Észak-Amerika kivételével a STRATA vizsgálatot 264, illetve 480 hétre hosszabbították (valójában a STRATA-t 2014. januárban a 360. hét előtt világszerte leállították). Az amerikai betegek folytathatták a kezelést a 48. hét után a TOUCH, illetve a TYGRIS nevű vizsgálatokban. Az értékelést a 2012. február 9-én adott utolsó dózist követően végezték

*240. hét, vagy még nem érték el a 240. hetet

Nat: natalizumab, Plac: Placebo, IFNB1a: interferon- β -a, im: intramuscularis, sc: subcutan, GA: glatiramer-acetát, Ext: kiterjesztés; ROW: USA-n kívül a világ többi része; STRATA: TYSABRI újraindítás és a kezelés biztonságja; TOUCH: TYSABRI eredményei: egységes elkötelezettség az egészségéért; TYGRIS: TYSABRI globális megfigyelési program biztonságosságban

a TYGRIS (TYSABRI Global Observation Program in Safety) nevű vizsgálatokban. Az alapvizsgálatokból 1094 beteget választottak be: 356 (Észak-Amerika) + 738 (Amerikán kívül). Az alapvizsgálatokban a kezelés: AFFIRM (két évig placebo vagy natalizumab), SENTINEL (két évig natalizumab + IFN- β -1a vagy IFN- β -1a + placebo), GLANCE (natalizumab + GA vagy GA + placebo), STARS (natalizumab vagy subcutan IFN-

β -1a vagy placebo). A betegek jelentős része az extenzióban natalizumabot kapott néhány hónapig a felfüggesztésig. A felfüggesztés (extenzió utolsó, STRATA első infúziója közötti idő) középideje 85 hét volt. Ötvenöt beteg naiv, azaz natalizumabkezelés-mentes maradt a STRATA-ba lépéskor. A natalizumabellenes antitest pozitivitása, immunrendszeri károsodás, malignus betegség, allergiás reakció jelenléte kizáró tényező volt. Az

értékelést a 240. hétre tervezve, 2012. február 9-én adott utolsó dózist követően végezték.

Eredmények

Összesen 1094 beteget vontak be a vizsgálatba, melyből 245 beteg (22%) megszakította a kezelést és 217 beteg (20%) befejezte a vizsgálatot a 24–48. hét között. A megszakítás leggyakoribb okai voltak: önkéntes kilépés/a beleegyezés visszavonása (91 beteg, 8%), nemkívánatos események (51 beteg, 5%), egyéb okok (49 beteg, 4%), nem jelentkezett/nem volt együttműködő/költözés (15 beteg, 1%), a hatékonyság hiánya (13 beteg, 1%), tartósan natalizumab ellenes antitest pozitivitás (11 beteg, 1%), a vizsgáló kizárta a vizsgálatból (11 beteg, 1%), vagy halál (3 beteg, 1%). A nemkívánatos események közül 2012. február 9-ig leggyakrabban fordultak elő, mely a kezelés megszakításához vezetettek: az infekció és a parazita okozta fertőzés (14 eset, mely a 8 PML-es esetet is jelenti), immunrendszeri betegség (9 eset) és a daganatok (8 eset). Az értékelés idején a betegek 56 (1–70) infúziót, az alapvizsgálatok részvételét is összegezve 90 (4–104) infúziót kaptak. Az első 24 hétben 31 betegnek (3%) volt a natalizumabellenes antitestje következetesen pozitív. Az infúziós reakciók gyakorisága 5% (55 beteg) volt az első 48 hétben, tünetileg leginkább fejfájás és hiperszenzitivitás jellemezte, leggyakrabban azoknál, akik az újraindítás előtt csak 1–2 alkalommal kaptak natalizumabot. A súlyos mellékhatás incidenciája (16%) az alapvizsgálatokéhoz hasonló volt. 2012. február 9-ig nyolc, 2013. augusztus 23-ig 14 PML-esetet diagnosztizáltak. Valamennyi már hat hónappal a PML felfedezése előtt John Cunningham-vírus (JCV) ellenes antitest pozitív volt. Egyébként a STRATA vizsgálatban a betegek 67 %-ának legalább egyszer pozitív volt a JCV ellenes antitest teszt eredménye. A 14 PML-esetből öt beteg előzetesen (36%) immunosuppresszív kezelésben részesült. A PML 33–91 infúziót követően, korábbi expozícióval együtt

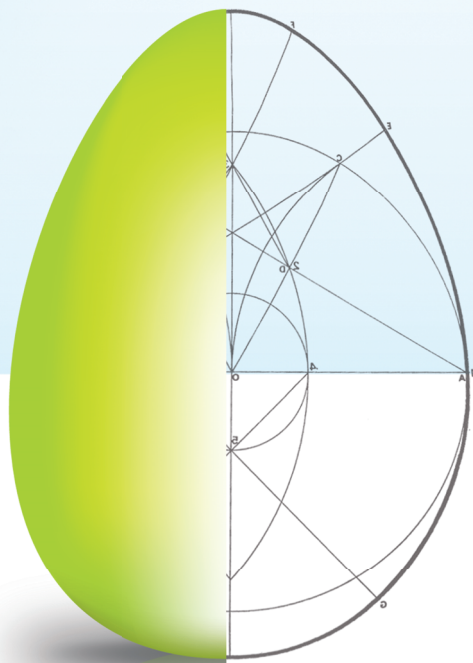
34–111 infúziót követően jelentkezett. A STRATA-betegek száma viszonylag kicsi, ezért a PML-esetek további részletes elemzését nem végezték el. A PML incidenciája hasonló a posztmarketing adatokhoz.

Klinikai állapot, EDSS

Addig, amíg az alapvizsgálat kiindulásánál a placebo és natalizumabot kapó betegek EDSS-pontja nem különbözött, két év után és a felfüggesztés során, valamint a STRATA vizsgálat induló vizitjén az eredetileg placebo kapók EDSS-pontja magasabb volt, azaz szignifikánsan rosszabb állapotúak voltak. Az EDSS-pontok 240 hét alatt stabilak maradtak, így az eredetileg placebo illetve kezdetből natalizumabot kapók értéke szignifikánsan különböző maradt. A kieső betegek (245 beteg) állapota rosszabb volt már a kiindulásnál (EDSS: 3,36 vs. 2,87) és rosszabb is maradt (3,45 vs. 2,95) a vizsgálatban maradóknál (632 beteg). Az eredetileg placebo kapók közül kevesebben maradtak a vizsgálatban (49%), mint a kezdetből natalizumabot kapók (63%). A vizsgálatban maradt betegek EDSS-értéke: 2,92 volt 14 év betegségtartam (középidő) után, a kiesőké 13 év után 3,45 volt. A relapszusráta végig alacsony maradt, a 240. héten alacsonyabb a natalizumabbal kezelt csoportban (0,15 vs. 0,22). A 240. hét végéig a betegek 58%-a (632 beteg) maradt a vizsgálatban.

A STRATA vizsgálat III. osztályú bizonyítékot ad arra, hogy a natalizumabkezelés hosszú távon stabilizálja az EDSS-pontszámot, tartósan csökkenti a relapszusok számát bár növeli a PML kialakulásának a kockázatát. A rövid ideig adott natalizumab újraindítása hosszabb szünet után növeli az immunogenitást. A kezeléssel járó PML-kockázat folyamatos éberséget kíván a kontrollok során.

Dr. Csépany Tünde PhD,
egyetemi docens,
Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika



Kifinomult egyszerűség



privigen®
Humán normál immunoglobulin
IVIg terápia egyszerűen

CSL Behring

Biotherapies for Life™

www.cslbehring.com
CSL Behring Kft. 1123 Hungary, Budapest
Alkotás u. 53. D ép. 4. em. MOM Park
Tel: +36 (1) 213 4290, fax: +36 (1) 213 4298

- Az első, prolinnal stabilizált 10%-os IV immunoglobulin, így csökkenthető az IgG aggregáció és a Privigen antitest terápia funkciója megtartott^{1,2}
- Csupán 25 mikrogramm/mg IgA-t tartalmaz¹
- Magyarországon az első IVIG, amely CIDP indikációval is rendelkezik¹
- IVIG, amelynek biztonságosságát és hatásosságát négy prospektív, nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték ki és ennek tényét rögzítették az alkalmazási előiratban is¹
- Az első 10%-os, prolinnal stabilizált IVIG, amely oldat formájában szobahőmérsékleten tárolható, egyszerűsítve az adagolást¹

REFERENCIÁK:

1. Privigen alkalmazási előírás
2. Bolli et al.: L-proline reduces IG dimer content and enhances the stability of IVIG – Biologicals 38 (2010) 150-157.

Privigen alkalmazási előírás: Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió; Humán normál immunoglobulin (IVIg). Tartalma milliliterenként: 100 mg (legalább 98%-os tisztaságú IgG) 50 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban; 5 g humán normál immunoglobulin; 100 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban: 10 g humán normál immunoglobulin; maximális IgA-tartalom 25 µg/ml. Humán donorkor plazmájából előállítva. A Privigen megköszelhetőleg 250 mmol/l (tartomány: 210-290) L-prolint tartalmaz, tiszta vagy enyhén opaleszkáló, és színtelen vagy világossárga színű oldat, 320 mOsmol/kg-os hozzávetőleges ozmolaritással. **Terápiás javallatok:** *Pótlásként felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig) a következő esetekben:* PID szindrómákban; Hypogammaglobulinaemia és recurrens bakteriális fertőzések esetén CLL-ben, myeloma multiplexben, allogén haemopoieticus őssejt transzplantáció (HSCT) átesett betegeknek. Recurrens fertőzésekkel társuló congenitalis AIDS esetén. **Immunmoduláció felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig):** Primer immun thrombocytopeniában (ITP), Guillain-Barré-szindróma, Kawasaki-betegség, CIDP. **Adagolás és alkalmazás:** A dózis és az adagolási rend az indikációtól függ. *(PID) szindrómákban* az adagolási renddel egy legalább 5-6 g/l-es minimális IgG-szintet el kell érni. A javasolt egyszeri kezdő adag 0,4-0,8 g/testtömeg-kilogramm (ttkg), amit minden 3-4. héten legalább 0,2 g/ttkg-os adag követ. Az 5-6 g/l-es minimális szint eléréséhez szükséges adag nagyságrendileg 0,2-0,8 g/ttkg/hónap. *Primer immun thrombocytopenia (ITP)* 0,8-1 g/ttkg az 1. napon, amit három napon belül egyszer meg lehet ismételni vagy 0,4 g/ttkg naponta, 2-5 napig. *Guillain-Barré-szindróma* 0,4 g/ttkg/nap, 5 napon keresztül. *Kawasaki-betegség* osztott adagban 1,6-2,0 g/ttkg-ot kell adni 2-5 nap alatt, vagy egyetlen adagban 2,0 g/ttkg-ot. A betegeknek egyidejűleg acetilszalicilsavat is kell kapniuk. *Krónikus gyulladásoz demyelinisációs polineuropathia (CIDP)** a javasolt kezdő adag 2 g/ttkg 2-5 egymást követő napra elosztva, majd fenntartó adagként minden 3. héten 1 g/ttkg 1 vagy 2 egymást követő nap alatt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Egyes súlyos mellékhatások összefügghetnek az infúzió sebességével. **Mellékhatások:** fejfájás, láz, hidegrázás, hasi és végtagi fájdalom, hipotónia; thrombembólia. *Haemolyticus anaemia:* haemolysissal összefüggő veseműködési zavarok/veseelégtelenség, disseminált intravaszkuláris coagulatio izolált esetei és halálesetek fordultak elő. **Vírusbiztonság:** A foganatosított intézkedéseket hatékonyan tartják a burokkal rendelkező vírusok, például a humán immundeficiencia vírus (HIV), a hepatitis B vírus (HBV) és a hepatitis C vírus (HCV), valamint burokkal nem rendelkező hepatitis A vírus (HAV) és a parvovirus B19 vírusokkal szemben. A Privigen gyakorlatilag nátriummentes. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A készítmény alkalmazását követően 3 hónapig tartó időszakra kell eltiltenie az élő, attenuált vírusvakcinákkal történő oltást. **ATC kód:** J06BA02. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! (alumínium lémez), lepatintható koronggal (műanyag), címke, integrált akasztóval. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76; D-35041 Marburg, Németország. EU/1/08/446/001-007. Legutóbbi módosítás dátuma: 2013. Március 15. PRIVIGEN 100 mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1x100 ml injekciós üvegekben, bruttó fogyasztói ár: 129 952 Ft. TB támogatás: támogatási érték nélkül, tételes elszámolás alá eső hatóanyag. Forrás: oep határozat és www.oep.hu. Módosítások: www.oep.hu. PRIVIGEN 100mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1x50ml injekciós üvegekben. Bruttó fogyasztói ár: 65496 Ft. TB támogatás: támogatási érték nélkül. Tételes elszámolás alá eső hatóanyag.

INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN-KEZELÉS NEUROIMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEKBE

Az intravénás immunglobulin-kezelés (IVIG) hatékonysága véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatok eredményei alapján bizonyított a neuroimmunológiai betegségek közül myasthenia gravisban, demyelinisatióval járó dysimmun neuropathiákban [akut inflammációs demyelinisációs neuropathia (Guillain–Barré-szindróma), krónikus demyelinisációs inflammációs polyneuropathia (CIDP)], multifokális motoros neuropathiában (MMN), „stiff-person” szindrómában. Egyre több adat szól amellett, hogy a (többnyire gyermekkori) súlyos, terápiarezisztens epilepsziák kialakulásában szerepet játszik a központi idegrendszeri immunmediált gyulladás, egyelőre anekdotális megfigyelések vannak ezekben a betegségekben az IVIG-kezelés eredményességéről^{1,2}.

Az intravénás immunglobulin-kezelés hatásmechanizmusáról

Annak ellenére, hogy az IVIG története több mint 25 éves az autoimmun (köztük neuroimmunológiai) betegségek kezelésében, hatásmechanizmusa pontosan még ma nem ismert, feltehetően összetett immunmoduláló folyamatok eredménye. Leírták, hogy csökkenti az antiinflammatoros citokinek expresszióját, antiidiotipikus ellananyagokat tartalmaz, amelyek neutralizálják az autoantitesteket. Az IVIG interferál a komplementrendszerrel, mérsékelve annak kóros aktivitását autoimmun betegségekben. Újabb közlemények az autoimmun folyamatokban az inhibitoros Fc- γ -receptor (Fc- γ -RIIB) expressziójának csökkenését találták, amit az IVIG-kezelés normalizált.

Az IVIG-készítmények heterogenitása

A klinikai gyakorlatban használt IVIG-készítményeket több ezer egészséges donor plazmájából gyűjtik össze, majd cégenként eltérő módszerek teszik biztonságosan beadhatóvá. Az egyes IVIG-készítmények nagyban eltérhetnek IgA-tartalmuk, az IgG- α osztály (IgG₁₋₄) megoszlásában, az alkal-

mazott stabilizáló szer tekintetében (például maltóz, glicin, glükóz, L-prolin). Bizonyos készítmények stabilizálószer megakadályozza, jelentősen csökkenti az IgG dimer/aggregátum/fragmentum képződését. Az IVIG-készítmények között jelentős eltérés van az ajánlott beadási sebességben (0,2 – 7,2 ml/ttkg/óra), ami tehát változhat fél óra és hat óra között, ami a szakszemélyzetre és betegekre különböző terhet ró. Bizonyos készítmények azonnal felhasználásra készek – oldatos kiszerezésűek –, míg mások liofilizátumok, így az alkalmazás során számolni kell azoknak az előkészítési idejével. A készítmények különböznek abban is, hogy hűtést igényelnek vagy szobahőmérsékleten is tárolhatók.

Lényeges újdonság a subcutan adható készítmények megjelenése, ami otthoni alkalmazást (öninjekciózás) tesz lehetővé. Jelenleg elsősorban szubsztitúciós indikációban használják ezt az adagolási módot, de folynak vizsgálatok krónikus dysimmun neuropathiákban is.

Ezek a szempontok egyértelművé teszik, hogy az egyes IVIG-készítmények egymástól alapvetően különböznek, ami az egyes betegekben eltérő hatékonyságban, mellékhatásprofilban manifesztálódhat. Mindezek alapján az adott beteg „átállítása” a számára hatékony és jól tolerált IVIG-készítményről másik készítményre kockázatos lehet és szakmai szempontok alapján sem indokolt. Ugyanakkor a részletezett készítmények közötti különbségek azt is indokolják, hogy több készítmény legyen elérhető.

Az IVIG terápiás dózisa

Az IVIG-készítmények heterogenitása ellenére a különféle készítmények általánosan elfogadott és alkalmazott dózisa a bevezetőben felsorolt betegségekben egyforma: 2 g/ttkg (továbbiakban g/kg). Vannak centrumok, ahol két egymást követő napon adják be 2 \times 1 g/kg dózisban, azonban a legtöbb ajánlás szerint 0,4 g/kg/nap elosztásban adják be a 2 g dózist. Amennyiben fenntartó kezelésre van szükség, annak dózisa lehet egy alkalommal 1 g/kg-, de elterjedtebb a 0,4 g/kg dózis adása két egymást követő napon.

IVIG-kezelés a gyakorlatban

DYSIMMUN NEUROPATHIÁK

Ebbe a csoportba az akut és krónikus formák sorolhatók. Akut inflammációs demyelinisációs neuropathia (AIDP) a Guillain–Barré-szindróma. Az „akut” kifejezés jelen esetben azt jelenti, hogy a tünetek napok, a jelenlegi konvenciók szerint maximum négy hét alatt érik el maximumukat. A Guillain–Barré-szindróma prevalenciája alapján hazánkban évente 150–200 beteggel számolhatunk. A krónikus formákat krónikus demyelinisációs inflammációs polyneuropathia (CIDP) formakörbe sorolják. A krónikus forma prevalenciájára vonatkozó adatok eléggé széles skálán szórnak, ezek alapján Magyarországon 200–900 beteggel számolhatunk. Az akut és krónikus formákat elkülönítő biológiai marker nem létezik (nota bene: a myasthenia gravis egyértelműen elkülöníthető a Lambert–Eaton myastheniás szindrómától az acetilkolinreceptor-ellenes, illetve a preszinaptikus feszültségfüggő kalciumcsatorna-ellenes ellenanyagok kimutatásával). A Guillain–Barré-szindróma tartós remisszióba kerülése után nincs szükség további kezelésre. A CIDP fenntartó kezelés nélkül progrediál, évek alatt súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezet, a beteg ágyhoz kötötté, magatehetetlené válhat és szövődmények (decubitus, uroinfekció, tüdőgyulladás) következtében meghalhat.

Öt kontrollcsoportos vizsgálatban 582 beteg állapotának követése azt igazolta, hogy Guillain–Barré-szindrómában az IVIG-, illetve a plazmaferézis-kezelés hatékonysága között nincs szignifikáns különbség, mind a kettő alkalmazható első vonalbeli kezelésként. Az ajánlások egyértelműek abban a tekintetben is, hogy a két kezelés kombinációját (de egymás utáni alkalmazását) sem javasolják. Az IVIG-kezelés alkalmazása egyszerűbben kivitelezhető (nem igényel plazmaferézis végzésére alkalmas készüléket). Gyermekek kezelésére – egyszerű alkalmazhatósága miatt – szintén az IVIG részesíthető előnyben.

A CIDP kezelésében szintén bizonyítottan hatékonyak, és hasonló hatékonyságúnak bizonyult az IVIG, illetve plazmaferézis. Az IVIG választása

mellett szól, hogy a betegek döntő többségének hosszú éveket (élethosszig) tartó kezelésre van szüksége. A standard indító IVIG-dózis után 3–4 heti intervallummal fenntartó kezelés szükséges. A betegek egy része már az indító ötnapos kezelés után javulni kezd, de vannak betegek, akik csak 3–5 (akár több) alkalommal adott fenntartó dózis után kezdenek javulni, vagy áll meg paresisük progressziója. Jellemző, hogy a fenntartó kezelés kimaradása (vagy 3–4 hét helyett 5–6 hetes intervallummal történő adása) tüneti relapszushoz vezet. Vannak ugyanakkor olyan betegek is, akik esetében a fenntartó dózis csökkenthető (például 0,2 g/kg dózissal), vagy a standard fenntartó dózis ismétlése fokozatosan ritkítható.

MULTIFOKÁLIS MOTOROS NEUROPATHIA

Extrém ritka betegség, pontos prevalenciája ismeretlen, 1/egymillió lakosra becsülhető.

Tisztán perifériás motoros tünetekkel jár. A multifokális motoros neuropathia (MMN) kizárólag IVIG-kezelésre reagál, a kezelés sémája megegyezik a CIDP-ben alkalmazottal.

MYASTHENIA GRAVIS

Mintegy 1500 beteggel számolhatunk hazánkban. A betegség időbeli felismerése, adekvát kezelésének elterjedése előtt a betegség első két évében 11–27%-ra becsülték az akut légzési elégtelenség („myasthenias crisis”) kialakulását. Tartós immunmoduláló kezeléssel a krízisek megelőzhetőek^{3,4}, de mindig vannak betegek, akik később kerülnek felismerésre és/vagy nem kapják meg az adekvát per os immunmoduláló kezelést, és ezért kerülnek krízisbe. Az IVIG-kezelés helye a myasthenia gravisban elsősorban a prekrízis-krízis állapotban van. Hasonlóan a dysimmun neuropathiákhoz, az IVIG és a plazmaferézis hatékonysága között nincs szignifikáns különbség. IVIG-kezelést indokolhat még myasthenia gravisban thymectomia előtti műtéti előkészítés, terhesség alatti tüneti exacerbatio (prekrízis, krízis), neonatalis myasthenia gravis súlyos esetei.

Dr. Komoly Sámuel

IRODALOM

1. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology* 2008;15:893–908.
2. Komoly S, Palkovits M. Gyakorlati neurológia és neuroanatómia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2012.
3. Rózsa C, Mikor A, Kasa K, Illés Z, Komoly S. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol* 2009;16:796–800.
4. Juel VC. Myasthenic crisis: Smoother sailing ahead. Editorial. *European Journal of Neurology* 2009;16: 775–6.

ARS NEUROLOGIAE

Szirmai Imre

Pontes et honor maiorum – Rendhagyó recenzió
Medicina Könyvkiadó, 2014

Luther Márton 95 tételben fogalmazta meg latinul kifogásait Albert mainzi püspöknek 1517. október 31-én (a wittenbergi vártemplom kapujára történt kifüggesztés legenda, a nép el sem tudta volna olvasni latinul).

Szirmai Imre *Ars Neurologiae* című, a Medicina Könyvkiadó gondozásában megjelent könyvéről a recenzens 91 pontban és rendhagyó módon próbálja összegezni zömében nem a kifogásokat (például betűhibákat), hanem a számára szubjektív módon kiemelendők tartható tételeket (miként azt a Gellért Szállóban tartott könyvbemutatón is tette, igaz, a korlátozott időkeret miatt csak erősen rövidített formában és részlegesen):

1. Sir Isaac Newton fogalmazta meg: „ha tovább tudunk látni, amiatt volt, mert óriások vállán álltunk”. A könyvön végigvonul a nagy elődök tisztelete (*honor maiorum*) és olyan (részben ismeretebb, részben elfeledett) nemzetközi és hazai nagyságok munkásságának bemutatása történik meg, mint Apáthy István, Joseph Babinski, Paul Broca, Ramon y Cajal, Granville Stanley Hall, Henry Head, Hughlings Jackson, Jendrassik Ernő, Környey István, Ernst Kretschmer, Lechner Károly, Konrad Lorenz, Theodor Meynert, Miskolczi Dezső, Wolf Singer (a közelmúltban választották a Magyar Tudományos Akadémia tagjává), Carl Wernicke, Wilhelm Wundt. A felsorolt nevek természetesen csak töredéke az igen hosszú listának. Ami érdekesség, hogy a newtoni „tétel” nem mindenhol érvényes, azaz bizonyos területeken ma sem tudunk tovább látni, mint amit az elődök éppen zsenialitásukból következően a kor

adta szűkösebb lehetőségek ellenére az idegrendszer szerkezetéről és működéséről megtudtak.

2. Az *ars medicinae* kifejezés a szerző értelmezésében nem csupán művészet vagy szakmai képesség, hanem valami több, ami ma már a medicinából javarészt hiányzik, a mesterségbeli tudás mellett a fantázia. Az *ars* kifejezés a kreatív gondolkodás módszerére utal, tehát az alkotó elmélkedésre a technikai vívmányok bevetése előtt.

3. Az agyi huzalozottságot tulajdonképpen már Theodor Meynert leírta, ma sem tudunk sokkal többet a modern képalkotó eljárások (diffusion tensor imaging) bevezetése óta.

4. Kevesen tudják, hogy Sigmund Freud az aphasiák terén szakértőnek számított, műve jelent meg e téren. Aki ezt bemutatja, szintén a téma nagy ismerője (cf. 13.).

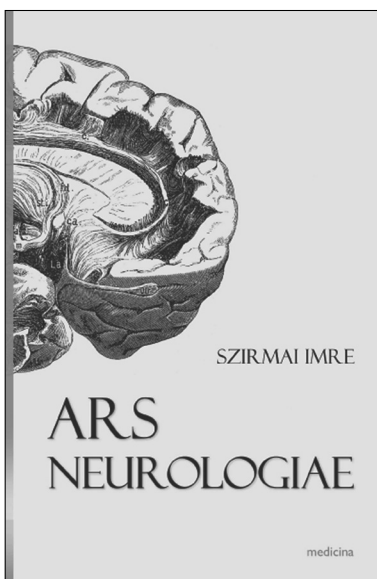
5. A könyv alkotója felfogásában az egészség az, amit a betegség hagy vissza.

6. A vascularis parkinsonizmus erőltetett diagnosztikai kategória

létjogosultságának tagadására a szerző számos érvet és klinikai példát hoz fel.

7. A specializálódás a neurológiában (hasonlóan a belgyógyászathoz) a kis területen elmélyült gondolkodás megjelenése mellett számos fonákságot is eredményezett, ilyen a beszűkült szakmai látótér és ismeretanyag, vagy a neurológia szétszakadása (cf. 35., 51.).

8. A diagnózisban a régi időben még dívott az intuíció és fantázia, ma már az egzaktabb vizsgáló eszközök megjelenésével ezek kiveszőfélben vannak, holott az intuíció/fantázia, kreatív ötletek fel-



vonulatására a kórisme megalkotásában manapság is szükség lenne.

9. A neurológiában, de általában a medicinában a beteg ember személyiségével nem törődnek, a személyiséggel nem foglalkoznak, pedig a gyógyuláshoz vezető folyamatban ennek is jelentősége van.

10. Jó pár neves előd és szakmai nagyság a kor hatása alatt sorsukra kedvezőtlen fordulatot eredményezve a politika befolyása alá került (Apáthy István, Benedek László); a könyv részletesen foglalkozik az ide vezető utakkal (cf. 55.).

11. Az 1906-ban Nobel-díjat kapott Ramon y Cajal kutatói etikáról írt könyve magyar nyelven is megjelent, sajnálatosan azonban nem ismerik, pedig számos tétele és intelme máig érvényes és követhető lehetne.

12. A neurológia gyógyító eszközeit számosan félreismerik; egy, a szerző által külföldi idegsebész kollégájával átélt esti konzultáció kapcsán kiderült, hogy az idegsebész felfogásában úgy élt a neurológia, hogy „ti csak beszélgették a beteggel”. (Egy hazai idegsebész keresztnevében véletlen elírás történt, nem F. István, hanem F. György – a recenzens azért nem ment végzése után a klinikájára, mert le kellett volna vágnia a szakállát.)

13. A könyv igazolja, hogy szerzője rendkívüli szakmai színvonalon érti az aphasiák témakörét (cf. 4.), annak bonyolultságát és agypatológiai vonatkozásait. Megjegyzendő, hogy gyakori a szenzoros aphasia zavartságnak vélelmezése és a beteg pszichiátriára utalása (cf. 37.).

14. A könyvre egészében az jellemző, hogy gondolkodásra sarkall, gondolatindító, stimuláló, egyfajta kogníciós „speed”, helyenként ellenérvek felsorakoztatására ösztönöz, máshol az egyetértés jegyében az olvasónak saját gyakorlatából további (hasonló) példák megtalálására.

15. A szerző kritikusan szemléli, hogy a mai korban a közlemények személytelenek, tudományos viták sincsenek, esetleg elvéve fordulnak elő.

16. A filozófia oktatása a medicinában kikopott, pedig régebben nagy hangsúlyt helyeztek rá, olyannyira, hogy megfogalmazták: „a jó orvosnak jó filozófusnak kell lennie”.

17. A múltban is, de a mában is érvényes, hogy alapvetően kétféle orvostípus létezik: a megfigyelő és a kísérletező típus.

18. A kételkedés hozzátartozik a tudományos és orvosi gondolkodáshoz: *dubio ergo sum* (fejezetem is).

19. Thomas Bernard mondása: „a szavak tönkreteszik azt, amit gondolunk” a könyvben több alkalommal példákkal illusztrálva jelenik meg.

20. Marcel Proust szerint „nem a földrész az új, hanem a szem, amely az ismeretlent meglátja”; ezen „meglátást” a könyvben példák világítják meg.

21. Eccles–Popper megfogalmazásában „tudományos ismeret az, amit cáfolni lehet”, ennek igazsága máig érvényes.

22. Sholem Asch szerint „az írás sokkal könnyebben megy, ha van valami mondanivalód”, a jelen ismertetést adó számára is a megvilágosodás élményét adta, visszagondolván olyan időszakokra, amikor nagy nyűggel, nehézkesen, döcögve, vagy egyáltalán nem haladt az írás alkotói folyamatában.

23. A Schäfer-jelet időnként összekeverik és Schaffer-jelként mondják/írják. A recenzens ennek ellenkezőjét is tapasztalta, a *Biological Psychiatry* folyóirat egy közleményében az egyébként igen híres amerikai szkizofréniakutató (neve maradjon homályban) a hippocampus ábráján „Schaefer-collaterals” kifejezést alkalmazott.

24. A diagnózis meghozatalában elkövetett hibák (idő előtti lezárás, megerősítés hiánya, affektív viszonyulás) terén különösen a klinikus ritmus-érzékének zavara jelentős (korai vagy késői ütembelépés).

25. Ugyancsak a diagnózis folyamatához tartozik, amit az orvos nyilván zömében ösztönösen végez, hogy alapvetően döntési modelleket használ (lineáris, Bayes-formula, algoritmusmodellek).

26. A diagnózison gondolkodásban az átfésülés/rostálás a jellemző eltérések keresése.

27. Ernst Kretschmer *Körperbau und Charakter* munkája valóban kezd feledésbe menni. Kretschmer fia (már idősebb professzor) egyszer Szegeden járt. A recenzens (akkor még fiatal kezdő orvos) azt a feladatot kapta, hogy mutassa be neki a várost, aki fel is készült a városnéző sétára, a vendégnek javasolta azt, mire Kretschmer úgy reagált, hogy nem akar ő különféle épületeket látni, ő a piacra szeretne menni. Így történt, a Mars (akkor még Marx) téri piacon a neves professzor (apja nyomdokain haladva) a nagy nyüzsgésben figyelte az emberek testalkatát és viselkedését.

28. Érdekes meglátás az alapvető cerebrális hálózatok (figyelmi – beszéd – explicit memória – arc/tárgyfelismerés – munkamemória – kivitelező funkciók) leírása.

29. Napi kifejezéseinkben szinte állandóan funkciót/működést használunk, de e helyett Goldstein nyomán Környey István a „teljesítmény” szót alkalmazta mindig.

30. Lechner Károly a tudatos cselekedetek legjellemzőbbjének azt tartotta, hogy azok véghezviteléről előre tájékoztatva vagyunk.

31. A könyvből kiderül, hogy Schaffer Károly nem Benedek Lászlót, hanem Miskolczi Dezsőt szerette volna utódjául, csak a politika beleszólt. Miskolczi nagyságát a pszichiátriában kevesebben ismerik, ezért megemlítené, hogy Szegeden 10

évig (1930–1940) tanszékvezetőként működött (majd később a trianoni elvesztett ország rész vizs-
szacsatolása után átkerült Kolozsvárra). Miskolc-
zy Dezső professzor elmélyült patológiai vizsgálatai
máig hatnak. Miskolc-zy egy 1933-ban (Szegeden)
írt összefoglaló tanulmányában (Miskolc-zy, D.:
Über das anatomische Korrelat der Schizophrenie.
Z gesamt Neurol Psychiat 1933;147:509-544.)
szögezte le, hogy a szkizofréria a cereb-
ralis humán neoformációk betegsége, azaz bizonyos jellegzetes
agyterületeken (prefrontális és temporalis lebeny,
asszociatív cortex) található morfológiai eltérések
a betegségben. A tanulmányra Timothy Crow pro-
fesszor (szkizofréria kutató, a Crow-I., Crow-II.
típusú kórkép leírója) évtizedekkel később felfi-
gyelt. Személyes kapcsolatunk révén hozzájuttott a
közleményhez, amelyet annak megjelenése után 62
évvel kezdődően rendszeresen idézni kezdett mun-
káiban, az első citáció 1995-ből ered (Crow TJ.
Constraints on concepts of pathogenesis. Language
and the speciation process as the key to the etiology
of schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1995;52:1011-
4.). A 2012-ben Szent-Györgyi Albert Nobel-díj-
nak 75. évfordulója alkalmából megrendezett sze-
gedi konferenciára Timothy Crow kimondottan
Miskolc-zy Dezső emléke miatt jött el, az előadását
neki szentelte és hangsúlyozta munkájának jelentő-
ségét.

32. A tudat és tudatzavar a neurológiában inkább
félrevezető és fölösleges.

33. A neurológiában számos terápia sikertörté-
net, a neuroprotektívot kritikával lehet illetni.

34. A személyre szabott, farmakogenetikailag
tervezett gyógyszeres terápiával a könyv szerzője
nem ért egyet. Ebben a recenzens teljesen más állás-
pontra áll és azt vallja – Nostradamus után szaba-
don – egy négy sorosban: „Interjú a tágas félhomály-
ban/Majd színes pöttylemez fölé mereng/Betege
génföldrajza nyomában/A legillőbb gyógyszer
fénye dereng” (JZ).

35. A stroke és a ritka betegségek kiszakítása a
neurológiából tragikusan helytelen lépés volt; ezt a
szerző (különösen az utóbbi esetében) a neurológia
egységének féltése miatt számos helyen élesen kri-
tizálja (cf. 7., 51.).

36. Singh és Ernst a 36 paramedikális módszert
kritizáló *Trick or Treatment* könyvére csak nagyon
kevesen figyeltek fel és reagáltak (például a Szke-
ptikusok Társasága), ennek oka lehet. Az angol
királyi család homeopátia iránti, 1830-tól tartó von-
zalma is érdekes.

37. Az orvosi gyakorlatban máig rendre előfor-
dul a szenzoros aphasia zavartságnak vélelmezése
és a beteg pszichiátriára küldése. Ebben a recenzió
írónak is több kellemetlen tapasztalata van; úgy

véli, hogy ez hibának tartható, bármely szakmához
tartozó orvos követi is el, ezért az oktatásban pró-
bált ennek felismerésére nagy hangsúlyt helyezni
(cf. 13.).

38. Németh László az orvosi szakmát a szűk ipa-
rokra szakadt elszakosodástól féltette, ami be is
következett. Az intuíciót és általános műveltséget
az orvosok számára fontosnak tartotta, a betegség-
ben pedig az alkat, életfolyamatok és lélek bonyo-
lult összjátéka megjelenését látta.

39. Schaffer Károly a neurológia és pszichiátria
egyben tartását vallotta (és még sokan mások is).
Magyarországon a neurológia és pszichiátria ketté-
válása 1998-ban komplettálódott. A recenzens
1993–1998 között még az Ideg- és Elme-gyógyá-
szati Klinika igazgatója volt Szegeden. 1998-ban
vált szét a klinika (az ország neurológus és pszi-
chiáter vezető szakembereinek nyomására, a szege-
di tanszékvezető véleményével szöges ellentétben).

40. A könyv írója érezhetően nem hisz a pszi-
chiátria biológiai alapjaiban, ebben más a jelen
ismertető megfogalmazójának véleménye, aki sze-
rint „az elme (lélek) kötőszöve az agy” (JZ).

41. Nagyon sok idegtudományi jelenségre nincs
nyelvünk, csak (mesterségesen és kényszeredetten)
hozzárendelünk ködösítő kifejezéseket.

42. A neurológusok számára a pszichiátriából
leginkább a szakszerű pszichoterápia ismerete kel-
lene.

43. A neurózis kifejezés visszahozatala és ismer-
ete a neurológiában is kell, hiszen a könyv becslé-
se szerint a teljes betegforgalom 40%-a ez a populá-
ció.

44. A könyv taglalja a pszichoanalízis és a neu-
rológia történelmi vetélkedését és sok pszichoanalí-
zissel foglalkozó szakembert jellemez.

45. Egas Moniz a pszichokirurgiáért kapott
1949-ben Nobel-díjat, de a nagy találmánya (keve-
sen tudják) inkább az angiográfia.

46. Andrew Salter pszichoanalízis és Sigmund
Freud ellen írt kritikája (*The Case Against
Psychoanalysis*) kifejtésre kerül a könyvben.

47. A könyv egyfajta „utáztett”, azaz hidak
(*pontes*) lefektetése több szempontból. A klinikai
idegtudományok terén híd a 1. múlt (benne az
elődök) és jelen, 2. jelen és jövő, 3. neurológia és
pszichiátria, 4. klinikum és agykutatás, 5. filozófia
és orvoslás, 6. etika és viselkedés, 7. egészségügy és
társadalom, 8. elmélet és gyakorlat, valamint 9. kul-
túra és tudomány között.

48. A neurológiában majdnem minden döntés
heurisztikus. Intuíció, ráérzés, amelynek az oktatása
teljesen hiányzik (csak kérdés, lehet-e oktatni és
hogyan? JZ).

49. Az orvoslásban (a neurológiát is beleértve)

nem a beteggel, hanem a betegséggel való foglalkozás jellemző.

50. A kutatás térjen vissza a betegágyhoz.

51. A neurológia egységének megtartása kívánatos (cf. 7., 35.).

52. A könyv jó példákat említ, hogy a ritmusos mozgás vizsgálata milyen esetleg rejtett idegrendszeri zavarok felfedésére alkalmas (a recenzens neurológus korában keveset csinálta).

53. A manapság divatos „evidence based medicine” helyett (mellett) a „medicine based evidence” elve is kellene.

54. A beszéd nem egyenlő a gondolkodással.

55. A történelem egy bizonyos korszakában felbukkant és kiváló elméket (például Apáthy István) is megtévesztett eugenika témaköréről részletesen szól a könyv *Neuropolitika* fejezete (cf. 10.).

56. Sherringtonnál évekkel előbb (1912) Jendrassik Ernő belgyógyász-neurológus pontosan körülírta (csak éppen nem mondta ki) a „szinapszis” fogalmát.

57. A könyv emlegeti a Cajal/Lenhossék – Golgi/Apáthy kontiguitás/kontinuitás vitát és annak kihatását Apáthy István életére.

58. Jendrassik szerint a filozófia összetett fogalmakat vezet be, pedig az elemi folyamatokkal kellene először tisztában lennünk.

59. *Invenire necesse est* – a könyvben példákkal illusztrálva kifejtésre kerül (fejezetcím is).

60. Számos orvosi szakmában (lassan többségében) az elnöiesedés jellemző, így a neurológiában is.

61. Nem lehet manapság egészségügyi statisztikai nyilvántartásokból korrekt epidemiológiát csinálni, mert a diagnózisok metamorfózisa jellemző, azaz egy-egy kórisme akként válik uralkodó jelleghűvé, hogy a biztosító mennyit fizet érte.

62. A téves gondolkodásra példa „a szemüveges gyermekek okosabbak” következtetés, amelynek hátterét is megvilágítja a könyv.

63. A neurológiában/pszichiátriában az összejtuttatás és -terápia naivitás („gyártsunk idegsejtet”, fejezetcím is).

64. A megélhetési oktatás kifejezés illik a mára, irreleváns tárgyak és kurzusok kerültek bevezetésre kreditrendszerben. Ezzel egyet lehet érteni, a recenzens megfogalmazásában Tertullianus után szabadon: „*Credit*” quia absurdum (JZ).

65. Nem *modus operandi*, hanem *modus vivendi* a felfogás az oktatásban.

66. A könyv részletesen bemutatja a születési időponthoz köthető orvosgenerációk listáját: tradicionális (1901–1945), baby boomer (1946–1964), genX (1965–1980), genY (1981–).

67. A hármas feladat (oktatás, betegellátás, kuta-

tás) elve nem az egyénre kell hogy érvényes legyen, hanem az egyetemre, azaz elég, ha az egyén a hármas feladat egyikét viszi (vitatható, JZ).

68. Környey István a tudományos munkában csak az újdonságokat engedte át, azaz engedélyezte közlésre.

69. A neurológiára a „kevesebb agy – kevesebb gondolat”, a pszichiátriára a „kevesebb gondolat – kevesebb agysejtaktivitás” felfogás jellemző.

70. McLean hármas osztatú agyfelfogása (neo/paleo/archicerebrum) kifejtésre kerül.

71. A limbicus rendszer az értékítéletet emocionális színezettel (jó-rossz) megváltoztatja.

72. Az epigenetika előfutárának tekinthető (Lamarck mellett) a bécsi Paul Kammerer, akinek a dajkabéka tudományos vizsgálataihoz köthető személyes tragédiájáról Arthur Koestler írt könyvet (az eset Gustav Mahler felesége önéletrajzi könyvében is szerepel, magyarul: Alma Mahler-Werfel: *Férjeim, szerelmeim*. Gondolat Könyvkiadó, 1991., megj. JZ).

73. Többféle úton el lehet jutni a felfedezésig. Darwin hosszú hajútakat és a helyszíneken megfigyeléseket tett, de például Herbert Spencer el sem hagyta Londont. Darwint, mivel túl sokáig gondolkodott a fajok eredetén, majdnem beelőzte Alfred Russel Wallace.

74. A könyv szerzője nem hisz a tükörneuronokban.

75. A gyrus temporalis superior az emberi agy kaméleonja (az értelem központja?).

76. Az aphasiák fejezetében Henry Head közléseire alapozva RM hadnagy elefántja története is leírásra kerül.

77. A szerző, emlékei alapján, gazdag klinikai tapasztalataiból az alkati típusok megjelenését próbálja rekonstruálni különféle neurológiai kórképekben.

78. A galenoszi temperamentumtípusokhoz neurotranszmittereket próbál hozzárendelni, például szangvinikus–noradrenalin, kolerikus–acetilkolin.

79. Az Amerikai Egyesült Államokban a szakmában feltett körkérdésekre az a válasz érkezett, hogy (mint legfőbb tulajdonság) a jó neurológus jó intuitív érzéssel rendelkezik.

80. Ramon y Cajal jellemzésében a jó kutatóra szellemi önállóság, intellektuális kíváncsiság, kitarítás, hazaszeretet és dicsőségszomj jellemző.

81. Az elődök tiszteletéhez tartozik az átvett tudás, alázat, szorgalom és tisztesség.

82. Az orvos típusa (határozott vagy hezitáló, jól képzett vagy alulképzett) és a diagnózis ára szellemes táblázatba szerkesztett. A legdrágább a jól képzett hezitáló orvos.

83. A zenében az időtartamok sorozata (egész,

fél, negyed, nyolcad, etc. hangok) az agyi EEG-hulám-beosztásokhoz hasonló (1/2 számsor, a nevezőben a 2 emelkedő hatványai).

84. Karinthy Frigyes betegségének felismerése ma is úgy történne, mint régen? És Gershwiné? Az utóbbinál egyértelmű az orvosi tévedés.

85. A mindenhová benyomuló genetika („pangenetika”) az orvostudományban az oksági gondolkodás végét jelenti.

86. Ramon y Cajal nagyra tartotta az egyéniséget és nem véletlenül talált rá Thomas Carlyle skót filozófus, történész, esszéíró a hősök szerepét jellemzően mítosszá emelő műveire.

87. Figyelemre méltó Cajal mondása: „Bizonyos korban fel kell adni a tanítást, nehogy a tanítás adjon fel minket.”

88. A Petilla-interneuronok elnevezésnek a történetét említi a könyv (a névadó Cajal születési helye).

89. A Mester és tanítvány viszonya a szerző megfogalmazásában „a hírenergia megmaradásának törvénye”.

90. Wilhelm Wundt a pszichológiát metafizikus és empirikus részre osztotta fel.

91. A pszichoszomatikus és szomatopszichés gondolkodás Rotterdami Erasmusnál már megjelenik.

Az *Ars Neurologiae* című könyv alapvetően heterogén, az *Előszón* és *Epilóguson* kívül hat nagy fejezetre és azokon belül alfejezetekre (sorrendben 21–28–13–13–13–28 darab) oszlik egy-egy téma-

kör megtárgyalása céljából; a nagyobb fejezetek végén összefoglalás és irodalomjegyzék is található. Terjedelme 596 oldal, mérete 13,5×21 cm, viszont kisebb alakja ellenére megemelve súlyos, olvasva pedig egészen fajsúlyos. A műre az jellemző, hogy gondolkodásra serkent, egyfajta kognitív stimuláns (cf. 14.), sziporkázóan szellemes, helyenként szubjektívnek vagy akár idioszinkráziásnak is mondható meglátásokkal. Kitűnik belőle az óriási, több nyelven eredetiben történt olvasottság (az idegen nyelvű szövegekből részletek olvashatók egy nyolcoldalas *Idézetek* fejezetben), a nagy elődök tisztelete (*honor maiorum*, cf. 1.), a neurológia egységébe vetett hit és a pszichiátriához való közeledés igénye. A könyv többszörös híd (*pontes*) különféle klinikai és elméleti idegtudományi területek, a múlt és jelen, etikai, társadalmi, kulturális és filozófiai aspektusok között (cf. 47.). A mű rendkívüli tudástár, sok tekintetben adatbázis, régen elfelejtett, vagy sohasem tudott ismeretek írásba foglalata. A fenti kissé önkényesen kiragadott 91 tétel is rávilágíthat az alkotás érdekességeire.

A recenzió végén föltehetjük a kérdést, hogy ajánlható-e a könyv az Olvasónak?

Erre válaszul Dante Alighieri: Isteni Színjáték (*Divina Commedia*) Purgatórium XVII. fejezet utolsó (139.) sora idézhető Babits Mihály fordításában:

„Elhallgatom, hogy rájöhhess magadtól.”

Janka Zoltán

2014-BEN ANYÁK NAPJÁN ELHUNYT DR. NEUWIRTH MAGDA, A MAGYAR GYERMEKEPILEPTOLÓGIA NAGY ALAKJA

Neuwirth Magda 1939-ben született Debrecenben, sokgyermekes családban. Iskoláit kitűnően végezte, és az orvosi egyetemen kitűnő tanulmányi eredménye érdemként népköztársasági gyűrűt kapott. Huszonnégy évig a Heim Pál Gyermek-kórház Neurológiai Osztályán Mátyus Adorján professzor tanítványaként inspiráló szakmai és munkahelyi légkörben vált kiváló neurológussá és gyermekneurológussá. Az itt kötött barátságokat egy életen át ápolta. 1992-ben a Bethesda Gyermek-kórházban neurológiai osztály alapítására kapott felkérést. Ezt az osztályt nyugdíjba vonulásáig vezette. Gyermekeket ezreit gyógyította. Korszerű epilepsziaműtési kivizsgáló centrumot alakított ki. Epileptológiai mesterének Halász Péter professzor tartotta. Nyugalomba vonulását követően a kórház Lórántffy Zsuzsanna-résztelének vezetőjeként, szakmai tanácsadóként dolgozott óriási forgalmú ambulanciája mellett. A Magyar Epilepszia Liga és a Magyar Gyermekneurológiai és Gyermek Idegsebészeti Társaság vezetőségi tagja volt. A Munka Érdemrend, a Dizseri Tamás Szeretetszolgálati Díj és a Zalabai Gábor-díj jutalmazottja.

Nevéhez fűződik az epilepszia műtési gyógyításának beindítása Magyarországon gyermekkorú betegeknél. Ennek ma is az általa alapított osztály a kivizsgáló központja. Elsőként szervezte meg a szülők osztályos elhelyezését súlyos beteg gyermekük mellett. Olyan elfogadó, egyben szakmai biztonságot nyújtó légkört teremtett, ahol a szülő, az orvos és a szakszemélyzet gyógyító közösséggé forrt össze. Megszervezte a súlyos fogyatékos gyermekek fogászati ellátását. Nagy tapasztalatával és példátlan lényeglátásával, problémamegoldó képességével a legnehezebb szakmai kérdésekre talált megoldást. A szociálisan lelegezetebbeket és a lelkiileg legmegtörtebbeket karolta fel, sugározta az optimizmust, derűt és erőt. Epilepsziás gyermekek és szüleik részére „epiklub”-okat tartott. Debrecenben, Mosdóson és Budapesten folyamatosan szervezett nyári táborokat a gyermekek örömeire és a szülők tehermentesítésére. Kitartó módszerrel

resszeggel fáradozott epilepsziások egészségügyi otthonának kialakításán, ahol méltó életet és epileptológiai ellátást biztosított volna számukra. Váratlan halála akadályozta meg nagy álma megvalósításában.

Gyermekneurológus szakorvosok nemzedékeit nevelte ki. Közérthető nyelven oktatott, aki rövid „epilepszia-tanfolyamait” elvégezte, úgy érezte, valamelyest elboldogul ebben a nehéz diszciplínában. Huszonnégy órában elérhető volt a segítségét igénylő orvosok számára az egész országban. Széles körű szakmai ismerete nem csak a teljes neurológiára, epileptológiára terjedt ki, de a rehabilitáció és szociális munka fontosságát is hangsúlyozta és gyakorolta. A betegek felé történő odafordulást és szakmai érdeklődést példamutatásával várta el, és dicsérettel jutalmazta.

A hibákért nem sújtott le, de magára vállalta megoldását. Munkatársi kapcsolatokban integratív volt, közvetlen tanítványai mellette maradtak egész pályafutása során.

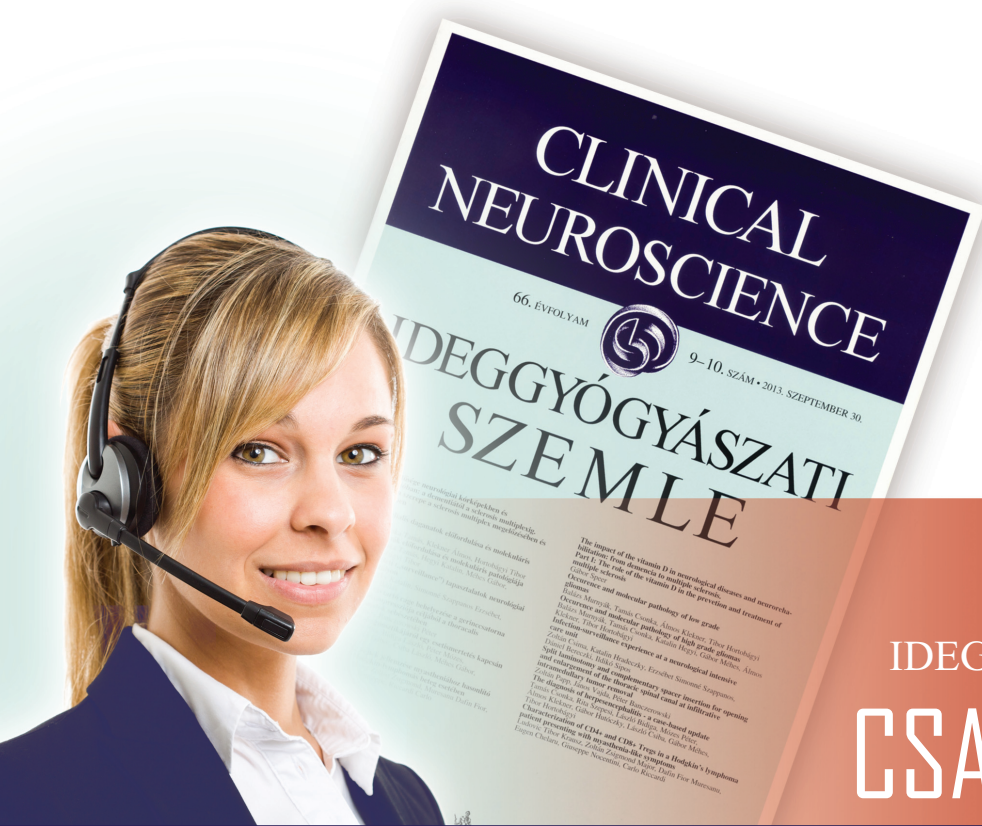
Tanítványai ekképp emlékeznek meg róla:

Magdát Abigél legendája lengi körül. Mikor tanítványaiként bekerültünk a „*földkerekség legszigorúbb iskolájába*”, az önálló szakorvosi létbe, azt éreztük, amit az újdonsült Matula-növendék, Gina, Magda kedves regényéből: félelemmel vegyes büszkeséget. „*De Abigél, a csodatevő Abigél mindig segített. Ez a szép neoklasszikus alkotás, aki – ki tudja – tán több száz éve áll a Matula udvarán, ha valami irtózatossá nagy baj van, segít. Ez a szigorú, zömök világ tele van buktatókkal, itt nincs védőszent meg amulett, és Istent sem zaklathatod mindeért. Abigél segít. Nem tudom, hogy csinálja, de mindent el tud intézni valamiképpen.*”

Magda mindig segít. Segít, ha nagy baj van, segít, ha kis gond van, mindig derűsen, mindig természetesen, mindig megnyugtatóan, egyszerűen és magától értetődően. Most már odafentről fogja a kezünket, és biztat bennünket: „Jól csinálod, anya....”

Isten nyugosztaljon, drága Magda!
Szerető tanítványai





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 vagy emailen is leadhatja rendelését:	Bankszámlaszám: 10404089-40810913, terjesztes@lam.hu
Kiadja:	Literatura Medica Kiadó

REXETIN[®] az életöröm

paroxetin



A REXETIN 30 mg 30× filmtabletta április 1-től újra felírható Közgyógyellátottak számára!

	Térítési díj (Norm.)	Térítési díj (EÜ 90%)	KGy
Rexetin 20 mg 30× filmtabletta	1096 Ft	202 Ft	IGEN
Rexetin 30 mg 30× filmtabletta	2243 Ft	299 Ft	IGEN



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Szakorvosi Marketing Osztály: 431 4907 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

REXETIN[®] Gyógyszerkészítmény megnevezése: Rexetin 20 mg filmtabletta, Rexetin 30 mg filmtabletta. **Hatóanyag:** paroxetin. **Terápiás javallatok:** Depresszió kezelése, beleértve a szorongással társult eseteket is, valamint a betegség relapszusának megelőzése, pánikbetegség kezelése és a relapszus megelőzése, kényszerbetegség kezelése és a relapszus megelőzése, szociális fóbia, poszttraumás stressz betegség és generalizált szorongásos megbetegedés kezelése. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. A paroxetin nem adható együtt MAO-gátlóval, ill. az utóbbi elhagyását követő két héten belül. A paroxetin tryptophannal együtt nem adható, gyermekkorban nem alkalmazható. **Mellékhatás:** Aluszékonyság, álmatlanság, étvágycsökkenés, szédülés, fejfájás, homályos látás, izzadás, a koncentrációképesség zavara. **Figyelmeztetés:** A készítmény nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb betegek kezelésére. **Rendelhetőség:** Csak vényre kiadható gyógyszer. **Teljes ár:** Rexetin 20 mg filmtabletta 30×: 1440 Ft, Rexetin 30 mg 30×: 2991 Ft. **TB támogatás:** Eü. 90%-os támogatás vehető igénybe a 7/a1 igénypontra megfelelően: „Hangulatzavarok, neurotikus és stresszhez társuló és szomatiform rendellenességek diagnózisa esetén a pszichiáter szakorvos vagy javaslata alapján – a javaslat keltétől számított 12 hónapig – a háziorvos rendelheti. Rexetin 20 mg filmtabletta 30×: 344 Ft (Eü 7/a1 esetén: 1238 Ft), Rexetin 30 mg filmtabletta 30×: 569 Ft (Eü 7/a1 esetén: 2692 Ft). **Térítési díj:** Rexetin 20 mg 30×: 1096 Ft (Eü 7/a1 esetén: 202 Ft), Rexetin 30 mg filmtabletta 30×: 2243 Ft (Eü 7/a1 esetén: 299 Ft). Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. **Forgalomba hozatali OGYI engedély száma:** Rexetin 20 mg filmtabletta: OGYI-T-7931/01, Rexetin 30 mg filmtabletta: OGYI-T-7931/02. **További részletes információkat az alkalmazási előírt tartalmaz!** Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2012.01.27.