

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2014. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

Kritikus állapotokkal összefüggő neuromuscularis zavarok – figyeljünk rá!

Nemes Réka, Molnár Levente, Fülep Zoltán, Fekete Klára, Berhész Mariann, Fülesdi Béla

A frontotemporalis transzylvian feltárás szimulációja és alkalmazásának ismertetése

Balogh Attila, Czegléczki Gábor, Pápai Zsolt, Mark C. Preul, Banczerowski Péter

A levodopa/carbidopa intestinális gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehaladott Parkinson-kórban

Nagy Helga, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Bereczki Dániel, Klivényi Péter, Dézsi Livia, Dibó György, Vécsei László, Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsa, Komoly Sámuel, Varannai Lajos, Zemplényi Gyöngyi, Valikovics Attila

Személyre szabott koponyacsontpótlások CAD-CAM technológia felhasználásával

Vitanovics Dusán, Major Ottó, Lovas László, Banczerowski Péter

Az életeseeményektől a depressziós és szorongásos panaszokig: a diszfunkcionális attitűdök és a megküzdés szerepe a patogenezis folyamatában

Mészáros Veronika, Ajtay Gyöngyi, Fodor Kinga, Komlói Sarolta, Boross Viktor, Barna Csilla, Udvardy-Mészáros Ágnes, Perczel Forintos Dóra

HIV-fertőzött személyek neurokognitív eltérései – hazai prevalenciavizsgálat előzetes eredményei

Lakatos Botond, Szabó Zsuzsa, Bozzai Barbara, Bánhegyi Dénes, Gazdag Gábor

Az agykamrák tüneteket okozó subependymomái. Hús, egymás utáni eset áttekintése

Vitanovics Dusán, Áfra Dénes, Nagy Gábor, Hanzely Zoltán, Turányi Eszter, Banczerowski Péter

A PMP22 deléció módosító hatása EGR2 mutáció miatt Charcot-Marie-Tooth 1-es típusú neuropathiás családban

Reményi Viktória, Inczedy-Farkas Gabriella, Gál Anikó, Bereznai Benjamin, Pál Zsuzsanna, Karcagi Veronika, Mechler Ferenc, Molnár Mária Judit

Ritka paroxysmalis mozgászavar: A paroxysmalis dyskinesia kevert típusa

Aysu Sen, Dilek Atakli, Bahar Guresci, Baki Arpaci

Critical illness associated neuromuscular disorders – Keep them in mind

Réka Nemes, Levente Molnár, Zoltán Fülep, Klára Fekete, Mariann Berhész, Béla Fülesdi

The interactive neuroanatomical simulation and practical application of frontotemporal transylvian exposure in neurosurgery

Attila Balogh, Gábor Czegléczki, Zsolt Pápai, Mark C. Preul, Péter Banczerowski

Hungarian experiences with levodopa/carbidopa intestinal gel in the treatment of advanced Parkinson's disease

Helga Nagy, Annamária Takáts, Adrián Tóth, Dániel Bereczki, Péter Klivényi, Livia Dézsi, György Dibó, László Vécsei, Norbert Kovács, Zsuzsa Aschermann, Sámuel Komoly, Lajos Varannai, Gyöngyi Zemplényi, Attila Valikovics

Tailored cranioplasty using CAD-CAM technology

Dusán Vitanovics, Ottó Major, László Lovas, Péter Banczerowski

From life events to symptoms of anxiety and depression: the role of dysfunctional attitudes and coping

Veronika Mészáros, Gyöngyi Ajtay, Kinga Fodor, Sarolta Komlói, Viktor Boross, Csilla Barna, Ágnes Udvardy-Mészáros, Dóra Perczel Forintos

Neurocognitive impairments of HIV infected individuals – Preliminary results of a national prevalence study in Hungary

Botond Lakatos, Zsuzsa Szabó, Barbara Bozzai, Dénes Bánhegyi, Gábor Gazdag

Symptomatic subependymomas of the ventricles. Review of twenty consecutive cases

Dusán Vitanovics, Dénes Áfra, Gábor Nagy, Zoltán Hanzely, Eszter Turányi, Péter Banczerowski

The modifying effect of a PMP22 deletion in a family with Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy due to an EGR2 mutation

Viktória Reményi, Gabriella Inczedy-Farkas, Anikó Gál, Benjamin Bereznai, Zsuzsanna Pál, Veronika Karcagi, Ferenc Mechler, Mária Judit Molnár

A rare paroxysmal movement disorder: Mixed type of paroxysmal dyskinesia

Aysu Sen, Dilek Atakli, Bahar Guresci, Baki Arpaci

L



M

Betaferon®: Fókuszban egy életen át.



 **BETAFERON®** 250 µg
INTERFERON BETA-1b
Korai hatás, tartós előny.

Betaferon 250 µg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz (EU/1/95/003/005, EU/1/95/003/008) ATC kód: L03AB 08 H: 250 µg/ml (8 millió NE) rekombináns béta-1b interferon **J:** Egyetlen demielinizációs esemény, aktív gyulladásos folyamattal, amennyiben elég súlyos intravénás kortikoszteroidokkal történő indokolt kezeléshez, ha az alternatív diagnózisok kizártak és megállapíthatóan nagy a kockázata a klinikailag definitív sclerosis multiplex kifejlődésének. Sclerosis multiplex relapszusba-remisszióba kerülő formájában szenvedő betegek, akiknek az utóbbi két év során kettő vagy több relapszusuk volt. Relapszusokból következően a betegség szekunder progresszív formájának aktív szakaszában. **A: 12 év felett:** Kezd: másnaponta 62,5 µg sc.; fenn: másnaponta 250 µg 1 ml oldatban sc. **E:** terhesség, túlérzékenység, fennálló súlyos depresszió vagy öngyilkossági gondolatok, dekompenzált májbetegség. **M:** Arthralgia, anaemia, tachycardia, hypothyreosis, emelkedett bilirubinszint a vérben, testtömeg-növekedés, testtömeg-csökkenés, zavartság, menorrhagia, urticaria, pruritus, alopecia. **Kiadhatóság:** vényre „Sz” jelzéssel kiadható gyógyszer (kijelölt centrumok), kiemelt indikációhoz kötött támogatással EÜ. rendeletre (32/2004 ESZCSM rendelet) 34/a és 34/b pontok szerint. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bayer Pharma AG D-13342 Berlin, Németország. **Forgalomba hozatali engedély száma:** EU/1/95/003/005, EU/1/95/003/008. **Bruttó fogyasztói ár:** 212 800 Ft (15x), 170 449 Ft (12x); tb-támogatás összege: 212 500 Ft (15x), 170 149 Ft (12x), térítési díj: 300 Ft. (Forrás: www.oep.hu). Kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előíratát! A rövidített leírás forrásául szolgáló, hivatalos alkalmazási előírás dátuma: 2014.08.26 L.HU.PH.SM.27.03.2013.0083

CLINICAL NEUROSCIENCE

67. ÉVFOLYAM



11–12. SZÁM • 2014. NOVEMBER 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI S Z E M L E

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

•

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

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők

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

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

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság

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

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület

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

Regional Editors •
Regionális szerkesztők

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

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

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

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

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

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.



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

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- Kritikus állapotokkal összefüggő neuromuscularis zavarok – figyeljünk rá!** 364
Nemes Réka, Molnár Levente, Fülepp Zoltán, Fekete Klára, Berhész Mariann, Fülesdi Béla

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- A frontotemporalis transzylvian feltárás szimulációja és alkalmazásának ismertetése** 376
Balogh Attila, Czegléczki Gábor, Pápai Zsolt, Mark C. Preul, Banczerowski Péter

- A levodopa/carbidopa intestinalis gél kezelés magyarországi tapasztalatai előrehaladott Parkinson-kórban** 385
Nagy Helga, Takáts Annamária, Tóth Adrián, Bereczki Dániel, Klivényi Péter, Dézsi Livia, Dibó György, Vécsei László, Kovács Norbert, Aschermann Zsuzsa, Komoly Sámuel, Varannai Lajos, Zemlényi Gyöngyi, Valikovics Attila

- Személyre szabott koponyacsontpótlások CAD-CAM technológia felhasználásával** 390
Vitanovics Dusán, Major Ottó, Lovas László, Banczerowski Péter

- Az életeseeményektől a depressziós és szorongásos panaszokig: a diszfunkcionális attitűdök és a megküzdés szerepe a patogenezis folyamatában** 397
Mészáros Veronika, Ajtay Gyöngyi, Fodor Kinga, Komlósi Sarolta, Boross Viktor, Barna Csilla, Udvardy-Mészáros Ágnes, Perczel Forintos Dóra

- HIV-fertőzött személyek neurokognitív eltérései – hazai prevalenciavizsgálat előzetes eredményei** 409
Lakatos Botond, Szabó Zsuzsa, Bozzai Barbara, Bánhegyi Dénes, Gazdag Gábor

- Az agykamrák tüneteket okozó subependymomái. Húsz, egymás utáni eset áttekintése** 415
Vitanovics Dusán, Áfra Dénes, Nagy Gábor, Hanzely Zoltán, Turányi Eszter, Banczerowski Péter

ESETISMERTETÉSEK

- A PMP22 deléció módosító hatása EGR2 mutáció miatt Charcot-Marie-Tooth 1-es típusú neuropathiás családban** 420
Reményi Viktória, Inczedy-Farkas Gabriella, Gál Anikó, Bereznai Benjamin, Pál Zsuzsanna, Karcagi Veronika, Mechler Ferenc, Molnár Mária Judit

- Ritka paroxysmalis mozgászavar: A paroxysmalis dyskinesia kevert típusa** 426
Aysu Sen, Dilek Atakli, Bahar Guresci, Baki Arpaci

FÓRUM

- A Magyar Epilepszia Liga Közgyűlése** 430
Szupera Zoltán

- Jegyzőkönyv a Magyar Epilepszia Liga vezetőségi üléséről** .. 431
Szupera Zoltán

REVIEW ARTICLE

- Critical illness associated neuromuscular disorders – Keep them in mind** 364
Réka Nemes, Levente Molnár, Zoltán Fülepp, Klára Fekete, Mariann Berhész, Béla Fülesdi

ORIGINAL ARTICLES

- The interactive neuroanatomical simulation and practical application of frontotemporal transylvian exposure in neurosurgery** 376
Attila Balogh, Gábor Czegléczki, Zsolt Pápai, Mark C. Preul, Péter Banczerowski

- Hungarian experiences with levodopa/carbidopa intestinal gel in the treatment of advanced Parkinson's disease** 385
Helga Nagy, Annamária Takáts, Adrián Tóth, Dániel Bereczki, Péter Klivényi, Livia Dézsi, György Dibó, László Vécsei, Norbert Kovács, Zsuzsa Aschermann, Sámuel Komoly, Lajos Varannai, Gyöngyi Zemlényi, Attila Valikovics

- Tailored cranioplasty using CAD-CAM technology** 390
Dusán Vitanovics, Ottó Major, László Lovas, Péter Banczerowski

- From life events to symptoms of anxiety and depression: the role of dysfunctional attitudes and coping** 397
Veronika Mészáros, Gyöngyi Ajtay, Kinga Fodor, Sarolta Komlósi, Viktor Boross, Csilla Barna, Ágnes Udvardy-Mészáros, Dóra Perczel Forintos

- Neurocognitive impairments of HIV infected individuals – Preliminary results of a national prevalence study in Hungary** 409
Botond Lakatos, Zsuzsa Szabó, Barbara Bozzai, Dénes Bánhegyi, Gábor Gazdag

- Symptomatic subependymomas of the ventricles. Review of twenty consecutive cases** 415
Dusán Vitanovics, Dénes Áfra, Gábor Nagy, Zoltán Hanzely, Eszter Turányi, Péter Banczerowski

CASE REPORTS

- The modifying effect a PMP22 deletion in a family with Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy due to an EGR2 mutation** 420
Viktória Reményi, Gabriella Inczedy-Farkas, Anikó Gál, Benjamin Bereznai, Zsuzsanna Pál, Veronika Karcagi, Ferenc Mechler, Mária Judit Molnár

- A rare paroxysmal movement disorder: Mixed type of paroxysmal dyskinesia** 426
Aysu Sen, Dilek Atakli, Bahar Guresci, Baki Arpaci

FORUM

- Meeting of the Hungarian Epilepsy League** 430
Zoltán Szupera

- Meeting of the management of Hungarian Epilepsy League** .. 431
Zoltán Szupera



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

2014-ben kiemelt támogató partnerünk a Richter Gedeon Nyrt. volt.

Köszönjük!

Lapszámunk hirdetői:

Bayer Hungária Kft. (2. borítóoldal), Sanofi Genzyme (3. borítóoldal és 432. oldal), Richter Gedeon Nyrt. (4. borítóoldal), Novartis Hungária Kft. (396. oldal), AbbVie Kft. (384. 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

CRITICAL ILLNESS ASSOCIATED NEUROMUSCULAR DISORDERS – KEEP THEM IN MIND

Réka NEMES¹, Levente MOLNÁR¹, Zoltán FÜLEP¹, Klára FEKETE², Mariann BERTHÉS¹, Béla FÜLESDI¹

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika, Debrecen

KRITIKUS ÁLLAPOTOKKAL ÖSSZEFÜGGŐ NEUROMUSCULARIS ZAVAROK – FIGYELJÜNK RÁ!

Nemes R, MD; Molnár L, MD; Fülep Z, MD; Fekete K, MD; Bérthés M, MD; Fülesdi B, MD PhD DSci

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):364–375.

Neuromuscular disorders complicating sepsis and critical illness are not new and scarce phenomena yet they receive little attention in daily clinical practice. Critical illness polyneuropathy and myopathy affect nearly half of the patients with sepsis. The difficult weaning from the ventilator, the prolonged intensive care unit and hospital stay, the larger complication and mortality rate these disorders predispose to, put a large burden on the patient and the health care system.

The aim of this review is to give an insight into the pathophysiological background, diagnostic possibilities and potential preventive and therapeutic measures in connection with these disorders to draw attention to their significance and underline the importance of preventive approach.

Keywords: *critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy, sepsis, pathophysiology, physiotherapy*

A szepszishez és egyéb súlyos, kritikus állapotokhoz társuló neuromuscularis tünetek nem ritka és újonnan felismert jelenségek, ennek ellenére a mindennapos klinikai gyakorlatban kevés jelentőséget tulajdonítanak nekik. A kritikus állapothoz társuló polyneuropathia (CIP) és myopathia (CIM) a septicus betegek közel felét érinti. Ezeket a betegeket nehezebb leszoktatni a lélegeztetőgépről, ezáltal megnyúlik az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodásuk ideje, ami mind a beteg, mind az egészségügyi ellátórendszer szempontjából kedvezőtlen.

A közlemény célja, hogy összefoglaljuk a CIP/CIM patofiziológiai hátterét, a diagnosztikai lehetőségeket, áttekintést nyújtunk a preventív és terápiás lehetőségekről és felhívjuk a figyelmet ezekre a kórképekre, valamint a korán megkezdett kezelés fontosságára.

Kulcsszavak: *kritikus állapothoz társuló polyneuropathia, kritikus állapothoz társuló myopathia, szepszis, patofiziológia, fizioterápia*

Correspondent: Prof. dr. Béla FÜLESDI, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (06-52) 255-347, fax: (06-52) 255-347. E-mail: fulesdi@med.unideb.hu

Érkezett: 2013. szeptember 11. Elfogadva: 2013. december 5.

www.elitmed.hu

En first described in the 1980s^{1–3}, critical illness polyneuropathy (CIP) and myopathy (CIM) were thought to be scarce complications of critical illness but in line with the development of intensive care and decreasing in-hospital mortality, thirty years' research has proven that they affect nearly half of the critically ill patients. The generalized muscle weakness affecting primarily the limb and respiratory muscles presents in difficult weaning from the ventilator and prolonged immobilization with consecutive complications. Beside short term compli-

cations, critical illness neuromuscular disorders predispose to protracted physical disability, increase hospital costs and set a severe social burden. With extensive research we are starting to find out more about the pathophysiological background and the more we know the more complicated it seems. Probably the complexity of pathophysiology explains why no specific treatment could be developed so far and this underlines the significance of certain preventive measures, such as tight glucose control and early rehabilitation which have

been shown to be effective in decreasing the incidence and severity of CIP and CIM. The aim of the present work is to summarize the present knowledge on the pathophysiology and possible diagnostic and therapeutic options and to draw attention to the clinical importance of this clinical syndrome.

Historical background

Muscle wasting in connection with critical illness had already been recognised by *Hippocrates* and several great physicians of the last centuries such as *William Osler* who wrote about the “rapid loss of flesh and strength” in life threatening infections in 1892⁴⁻⁶. Hence until the middle of the 20th century the early mortality rate of infectious diseases and critical conditions was so high that there was no time for neuromuscular complications to develop. With the evolution of modern intensive care the (early) mortality of sepsis has decreased significantly but parallel to this, ICU-acquired complications and comorbidities have become apparent.

In 1977 *MacFarlane* and *Rosenthal* reported on electrophysiologically verified severe myopathy presenting in the form of quadriplegia in a patient with status asthmaticus⁷. In the ‘80s *Bolton* et al. were the pioneers to report patients with weaning difficulty, acute onset paresis and primary distal, axonal degeneration of motor and sensory nerve fibres¹. The 1990s was the decade of etiological debates. It took time to differentiate the newly discovered neuromuscular disorder from Guillain-Barré syndrome (GBS)³, and to clarify the role of neuromuscular blocking agents (NMBAs) as well as steroids in its pathogenesis. The millennium brought the spread of portable electrophysiological devices which made early electrophysiological examinations possible without imposing the risk of intrahospital transport. However, extensive research has been set back by the lack of commonly applied nomenclature. Authors used different terms and criteria to describe nearly the same conditions. Finally in 2009, a round table conference was held in Brussels where the term intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) was introduced and within this critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy and in case of coexistence critical illness neuromyopathy (CINM) were defined⁶.

Incidence

Due to the numerous terms used and the differences in diagnostic criteria the incidence of CIP and CIM

ABBREVIATIONS

AKT: v-akt murine thymoma oncogene homologue 1 protein kinase B
AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase
ARDS: adult respiratory distress syndrome
ATP: adenosine-triphosphate
CIM: critical illness myopathy
CINM: critical illness neuromyopathy
CIP: critical illness polyneuropathy
CMAP: compound muscle action potential
DMS: direct muscle stimulation
GBS: Guillain-Barré syndrome
GLUT-4: glucose transporter 4
ENG: electroneurography
EMG: electromyography
EMS: electrical muscle stimulation
FOX-O: forkhead transcriptional factor
ICU: intensive care unit
ICUAW: intensive care unit-acquired weakness
IGF-1: insulin-like growth factor 1
IgM: immunoglobulin M
IL: interleukin
IVIG: intravenous immunoglobulin
LAS: lysosomal-autophagy system
MAFbx: atrogen-1, muscle atrophy F-box protein
MOF: multi organ failure
MRC: medical research council
mRNA: messenger ribonucleic acid
mTOR: mammalian target of rapamycin
MUP: motor unit potential
MURF-1: muscle ring finger ubiquitin ligase
NMBA: neuromuscular blocking agent
PDK-4: pyruvate-dehydrogenase kinase 4
PI3-k: phosphatidylinositol 3-kinase
SIRS: systemic inflammatory response syndrome
SNAP: sensory nerve action potential
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
TOF: train-of-four stimulation
UPS: ubiquitin-proteasome system
US: ultrasound
4E-BP1: eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1

is still unknown. In the beginning, mainly polyneuropathy was in the focus of research but recent studies suggest that pure CIM might be more frequent than pure CIP^{8,9} and their coexistence is seen in many cases⁸⁻¹⁰. Overall estimates have ranged between 13-89%. In the 2011 review by *Latronico* and *Bolton*¹¹ the incidence was estimated in different patient populations as follows: in patients with mechanical ventilation of 4-7 days duration or with increased risk of developing multi-organ failure (MOF) it was 25-33% based on clinical assess-

ment¹²⁻¹⁴ and 30-85% based on electrophysiological examination^{8, 15, 16}. Incidence was reported between 34-60% in patients with adult respiratory distress syndrome (ARDS)^{17, 18}, 24-77% in those with longer (>1week) ICU stay¹⁹⁻²², 56-80% in those with MOF with or without sepsis or systemic inflammatory response syndrome (SIRS)^{16, 23-25}, and 100% in those with septic shock²⁶, severe sepsis and coma²⁷. The 2009 Brussels criteria might help to have a clear picture on the incidence⁶ which is important in the scope of the worse prognostic and outcome characteristics of polyneuropathy^{8, 9}.

Diagnostic methods

CLINICAL ASSESSMENT

Both CIP and CIM are primary direct consequences of SIRS and sepsis, hence it is crucial to exclude other pre-existing neuromuscular disorders before the final diagnosis. For this reason, a thorough review of medical records, time course of symptoms and confounders is inevitable.

Both CIP and CIM present in the form of general weakness predominantly affecting the limbs and respiratory muscles and the diaphragm. Facial muscles innervated by the cranial nerves are usually spared, if affected those are rather signs of myopathy not neuropathy²⁸. The weakness is symmetrical and generally more pronounced in the lower extremities (length-dependent pattern in CIP^{29, 30}) but CIM might present proximal as well²⁸. Deep tendon reflexes are usually decreased or absent but can be preserved. In pure CIP hypaesthesia may be present but paraesthesia or allodynia are not typical like in other sensory-motor axonal type polyneuropathies. Typically the patient reacts on exerted pain stimulus administered on the nail with facial grimacing but no movement in the limbs is seen. In CIM sensation is usually spared.

For quantification of muscle strength the Medical Research Council (MRC) scoring system is used widely due to its simplicity and its fair inter-observer reliability³¹. It grades the strength of 3 pre-defined muscle groups in each extremity from 0 to 5 that gives a total of 60 points. A sum of <48 or an average score of <4 in each muscle group indicates ICUAW.

For objective assessment of maximum voluntary muscle contraction force two devices are used^{6, 32}. The *standard hand dynamometer* evaluates hand grip strength on a calibrated continuous scale while the *genioglossus myometer* measures the maximum

tongue protrusion force. The limitation of all clinical tests is that they require an alert and cooperative patient which is hard to achieve even with the latest sedation protocols favouring light sedation with daily interruption of sedatives³³. MRC scoring is applicable for a crude assessment of muscle strength, the used scale is nonlinear. It does not measure distal muscle function like hand grip strength, which is usually affected first in the course of critical illness. Dynamometers and myometers are far more precise. Dynamometer measures distal muscles which show a good correlation with the MRC scores³⁴, but they are less suitable for assessing the function of very weak muscles (MRC 1-3) and require costly equipment.

Objective techniques to assess muscle force through evoking contractions via electrical or magnetic stimulation³² are not widely applied at present due to their limited regular availability at the ICUs.

ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTING

Electrophysiology is the gold standard method to diagnose critical illness neuromuscular disorders. Beside electroneurography (ENG), needle electromyography (EMG) and neuromuscular junction testing, direct muscle stimulation (DMS) is a recently developed method that enables the electrophysiologist to examine an unconscious, uncooperative patient, unable to perform voluntary muscle contraction. Beside the need for cooperation, there are several other limiting factors of electrophysiological testing. One is the extensive interstitial oedema, typically present in critically ill patients. It develops as a result of the hyperkatabolic state, hypoalbuminemia, transcapillary leak and acts as an electric seal³⁵, which should make the examiner more cautious when interpreting low sensory nerve action potentials (SNAP). Attention should also be paid to keep proper skin temperature, electrical artefacts and electrophysiological alterations in the medical history.

The clinical and electrophysiological onset time of the disorders is still a matter of debate, but there is growing evidence that clinical signs and weakness are well preceded by electrophysiological alterations. The latter may appear within days after the onset of SIRS and sepsis^{8-10, 36}. They indicate temporary functional lesions and turn to definite morphological lesions in the later phase. These early alterations are good indicators of the impact of SIRS and sepsis and good predictors of higher mortality and to the development of CIP and CIM^{10, 37}.

ELECTRONEUROGRAPHY

As CIP is an axonal type sensory-motor neuropathy it is characterized by amplitude reduction and normal or near-normal conduction velocity. The distal latency is within the normal range. The same applies to CIM that is the reduction of amplitude – a result of the muscle fibre atrophy – with intact conduction velocity and distal latency. The characteristic feature of CIM is a longer duration of the elicited potentials, explained by the varying conduction properties of the degenerated muscle fibres and reduced excitability^{38, 39}. The other difference between the two disorders is that while in CIP both motor and sensory parameters are pathological, in CIM sensory fibres are usually spared.

ELECTROMYOGRAPHY

EMG is performed with a concentric needle electrode in three stages of muscle contraction: at rest, at mild and at full voluntary contraction. It is important to underline, that critically ill patients under mechanical ventilation and sedation or with septic encephalopathy usually cannot perform proper contraction only in a later stage of the disease when they regain their consciousness. Therefore recruitment cannot be evaluated in the acute / subacute phase of the disease. At rest positive sharp waves and fibrillation potentials characterise both CIP and CIM, representing muscle denervation and necrosis. The degree of alterations can vary in different muscles. If the patient is capable of muscle contraction, motor unit action potentials (MUAP) can be recorded which show a myopathic character in CIM with short duration and low amplitude MUAPs sometimes firing in short bursts. In CIP MUAP characteristics vary with time. Acutely normal morphology turns to short duration, low amplitude, polyphasic MUAPs in the next weeks^{30, 40}. Classical long duration, high amplitude reinnervating MUAPs can be found no sooner than the third week after the onset of the disease^{15, 40}. In neuropathy the interference pattern shows a reduction while in myopathy early recruitment of MUAPs appears and the “envelope” amplitude of the maximal contraction is reduced^{28, 29}.

Phrenic nerve conduction study and diaphragm myography

On phrenic nerve ENG bilaterally reduced CMAP amplitudes with normal conduction velocity can be found². The inconvenience caused by forced diaphragm contraction and local irritation by the stimulating electrode on the neck limits the use of

this technique in the daily clinical routine. Diaphragm EMG can be performed from three approaches: a) using *transcutaneous surface electrodes*. This is a non invasive technique but positioning of the electrodes is not easy and other electrical devices of the ICU may cause artefacts. b) The *classical needle electrode testing of the diaphragm* bears the risk of several complications, like pneumothorax, liver puncture, etc. and it is difficult to interpret but this is the most precise technique. Short duration, low amplitude MUPs can be expected here as well. c) Diaphragm MUPs can be also collected with a set of *ring electrodes placed on a special nasogastric or oesophageal tube*. The key point of this non-invasive inner surface electrode testing is also positioning⁴¹.

Examination of neuromuscular transmission

Repetitive nerve stimulation, single fibre EMG and TOF (train-of-four) testing play a role in the exclusion of other diseases (myasthenia gravis) or drug effects (eg. neuromuscular blocking agents) causing weakness through the blocking of neuromuscular transmission.

Direct muscle stimulation

The technique of direct muscle stimulation was developed by Rich et al. to overcome the problem of eliciting voluntary muscle contraction in a non-cooperative patient^{42, 43}. It compares the CMAP amplitudes elicited through stimulating the nerve (nCMAP) and the muscle (mCMAP) itself.

Neuropathy is suspect when the CMAPs elicited by stimulating the nerve are decreased though they are preserved when stimulating the muscle. In this case the ratio of nerve and muscle elicited CMAPs is <0.5 . In myopathy CMAPs are reduced or absent ($<3\text{mV}$) both by stimulating the nerve or the muscle signing the decreased excitability of muscle membrane. The nerve/muscle ratio is >0.5 (Table 1).

NERVE AND MUSCLE BIOPSY

Histology helps to decide in questionable cases but it is no longer obligatory for diagnosis, or rather the

Table 1. Differential diagnostic tool to CIP and CIM based on direct muscle stimulation

	Neuropathy	Myopathy
nCMAP	↓	↓
mCMAP	n	↓
nCMAP / mCMAP	<0.5	>0.5

indication and prognostic value is not clarified yet. While electrophysiological alterations appear early in the course of critical illness, histological alterations turn up in the later phase. In case of CIP nerve histology shows primarily distal axonal degeneration involving both motor and sensory fibres without sign of demyelination or inflammation¹. Central nervous system histology revealed the chromatolysis of anterior horn cells that is the disintegration of the chromophil substance, indicating the exhaustion of the cell or the damage to the axon³⁰. Muscle histology shows denervation damage of type I and II muscle fibres and also myopathic characteristics^{27, 30}. Later in the course of CIP, while recovery is ongoing, muscle biopsy will show grouped atrophy of the muscle fibres.

In CIM a mixed histological picture of acute necrosis with regeneration, selective loss of thick filaments (myosin) and atrophy of type II (fast twitch) muscle fibres can be seen^{27, 44}. The selective loss of myosin signed by the loss of myofibrillar adenosine triphosphate on immunohistology is so characteristic that it led to the term “thick filament myopathy”⁴⁵.

ULTRASONOGRAPHY

In recent years attention has turned to assessing muscle mass loss in ICU patients⁴⁶. Presently B-mode ultrasonography (US) of rectus femoris (RF) muscle seems to be the most suitable technique. RF is the largest muscle of the body and was shown to have good correlation with lean body mass⁴⁷. US was proven to be as accurate as magnetic resonance imaging beside being portable, non-invasive, easy to use and cost effective⁴⁸. However it is yet to be determined if cross sectional area^{46, 49} or muscle layer thickness^{47, 50} of rectus femoris muscle is the more reliable parameter for monitoring, which is less affected by interstitial oedema.

LABORATORY TESTING

Elevated serum creatine kinase levels are reported especially in the necrotizing type of CIM^{51, 52} but the kinetics of serum level and the sensitivity is poorly studied.

Differential diagnosis

As mentioned before, the exclusion of other diseases resulting in acute onset tetraparesis is crucial to achieve diagnosis. Impairment of neuromuscular transmission can be excluded with simple electro-

physiological testing (eg. TOF stimulation or repetitive nerve stimulation) and the review of patient history concerning NMBAs, chemotherapy, anti-retroviral drug administration. Apart from critical illness, several central nervous system disorders may also result in generalized muscle weakness. Myopathy may be caused – among others – by electrolyte disturbances (hypokalemia, hypophosphatemia), drugs (statins and fibrates). The so called propofol infusion syndrome presents with severe metabolic acidosis, cardiac failure, hypertriglyceridaemia and rhabdomyolysis along with a consequent renal failure. It develops in patients receiving high doses of propofol (5 ml/kg/h) for more than two days⁵³.

The classical differential diagnostic entity was the Guillain-Barré syndrome which presents also with acute onset tetraparesis, but certain clinical, laboratory and electrophysiological features help differentiation. These are the ascending characteristic, involvement of cranial and autonomic nerves, delayed onset time, elevated cerebrospinal fluid protein content and demyelinating characteristics on ENG (except for the axonal subtypes of GBS)⁵⁴.

The common diabetic and alcoholic polyneuropathies may mimic the electrophysiological characteristics of CIP and give false positive diagnosis especially when there is no documentation in the previous history.

Pathophysiology

The pathophysiology of critical illness associated neuromuscular disorders is complex. They are no longer handled as isolated events, rather they are an integral part of the process leading to multiorgan dysfunction and failure and this way, the mutual and additive role of microcirculatory, cellular and metabolic pathophysiological mechanisms is presumable¹¹.

It was previously described in 1996 that electrophysiological alterations precede morphological deterioration²⁷ and emerging evidence suggests that definitive morphological lesions are established by functional failure. Yet, it is still undiscovered how the peripheral nerve and muscle exhibit a rapid onset of breaking down and this functional problem can turn out to be reversible⁵⁵.

One explanation is the concept of sepsis-induced bioenergetic failure introduced by *Bolton* et al. in the 1990s which is still relevant today and grossly describes the pathophysiological process. The key point is that excitable tissues such as the nerves and muscles spend much of their energy on sustaining

excitability and function hence they are prone to develop dysfunction early in case of reduced energy supply and use²⁹.

Microcirculatory dysfunction is known to be a major pathophysiological factor in the development of sepsis-associated multiorgan failure⁵⁶⁻⁵⁸. The decrease in the number of perfused capillaries and the heterogeneity of microvascular circulation lead to alterations in oxygen extraction and tissue hypoxia in sepsis^{59, 60}. These microcirculatory changes can resolve rapidly in response to adequate therapy but if they persist they predispose to higher mortality^{11, 57, 61, 62}.

Mitochondrial dysfunction provoked by stress hormones, inflammatory cytokines, insulin resistance, reactive oxygen species or nitrous oxide also plays a pivotal role in the pathogenesis of cellular and organ failure through reduced adenosine-triphosphate (ATP) biosynthesis, energy generation and use^{63, 64}. *Brealey et al.* found a correlation between muscle ATP concentration, mitochondrial dysfunction and the severity of septic shock, suggesting that bioenergetic failure is an important pathophysiological mechanism for muscle and multi organ dysfunction⁶⁵. Furthermore, restoration of mitochondrial biogenesis, which maintains normal mitochondrial number, structure and function was found to be an important factor favouring survival^{66, 67}.

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) are known to suppress the insulin effect through the direct inhibition of the Akt signalling process culminating in peripheral insulin resistance and cellular energy depletion. *Constatin et al.* found a significant upregulation of muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) mRNA and protein expression in critically ill patients, pointing to the inhibition of muscle carbohydrate oxidation in these patients^{68, 69}. *Weber-Carstens et al.* described faulty glucose transporter-4 (GLUT 4) disposition and diminished glucose utilization in the muscle of critically ill patients⁷⁰. They explained the impaired transposition of the GLUT 4 transporter from perinuclear space to sarcolemma with the impairment of the insulin signalling pathway and the dysfunction of an AMPK energy sensor as a result of the lack of metabolic stimulation caused by the absence of muscle contraction.

Epi- and endoneurial vessel and concomitant leukocyte activation shown by increased E-selectin expression on the endothelial surface lead to the cessation of vascular autoregulation, endoneurial oedema and the accumulation of further cytopathic factors in the perineurial spaces⁷¹. Hyperglycemia and hypoalbuminaemia can further enhance these

processes which finally lead to ischemic hypoxia of the peripheral nerves even if oxygen supply is adequate^{8, 11, 23, 29}. Beside the onkotic effects of the high serum glucose level, advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve-barrier by stimulating the release of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor by pericytes⁷².

The next step in the pathophysiological cascade to be blamed for early electrophysiological disturbances is "channelopathy". Energy depletion leads to the insufficiency of membrane voltage-dependent sodium channels, that results in a shift of the voltage dependence of sodium channel fast inactivation towards more negative potentials⁷³⁻⁷⁵. The depolarization of resting membrane potential due to endoneurial hyperkalaemia or hypoxia can also be accounted for the hypo-, inexcitability of peripheral nerves and muscles^{43, 76}. This similar appearance of channel dysfunction further supports the unifying hypothesis of CIP and CIM as different manifestations of one disorder¹¹ but in vivo findings are yet to be verified in humans.

The prominent muscle wasting in septic patients is the result of the alterations in the balance of muscle protein synthesis and muscle protein breakdown.

In healthy volunteers bed rest immobilization itself caused rapid muscle loss within a week, most prominently in the lower limbs⁷⁷. In septic patients immobilization due to bed rest is aggravated by sedation and accompanied by insulin resistance and release of septic cytokines which are also inhibitory factors of muscle protein synthesis. Consequently the loss of lean body mass in critically ill patients was 1-1.6% per day, 7% per week in three weeks observational studies^{78, 79} and 16-20% on ultrasound measurement in the first week in patients with septic shock⁸⁰.

Muscle protein synthesis is promoted via the PI3-K/AKT/mTOR pathway which is activated by local IGF-1 and nutrients and act through the initiation of several translational factors. Amino acids, especially branched-chain leucin, are known to stimulate muscle protein synthesis via both insulin-dependent (through PI3-K receptor) and insulin-independent mechanisms⁸¹. Yet in sepsis a leucin-resistance through the defect in leucin induced translation initiation has been observed⁸². Septic cytokine production, namely IL-1, IL-6, TNF- α directly inhibit the PI3-K/AKT/mTOR pathway with the deactivation of AKT protein kinase B resulting in decreased muscle protein synthesis⁶⁹. Decreased mTOR kinase activity was evidenced by

reduced phosphorylation of both eukaryotic initiation factor (eIF)4E-binding protein (BP)-1 and ribosomal S6 kinase (S6K)1⁸³.

The physiological role of the shift toward marked degradation of muscle fibres in the septic patient is to liberate energy and substrates for gluconeogenesis and synthesis of acute phase proteins.

There are three main proteolytic ways acting in the process of critical illness associated muscle wasting (calpain-caspase system - CCS, ubiquitin-proteasome system - UPS, lysosomal autophagy system - LAS). The CCS is responsible for the initiation of breakdown of muscle fibres through releasing actin and myosin fibres from myofilaments thus exposing them to further cleavage by the proteasome system. Calpains are cysteine proteases which are activated by the elevation of cytosolic Ca²⁺ level, in this case promoted by inflammatory cytokines⁸⁴. The ATP-dependent UPS is responsible for the large-scale degradation of damaged myofibrilla. Proteins ligated with the polypeptide ubiquitin are destined to breakdown by the 20S core of the 26S proteasome system. The key elements of the ligation process are the muscle specific MAFbx and MURF-1 E3 ubiquitin ligases which are induced by the FOX-O transcription factor just like the cathepsin B, D, and L enzymes in the LAS^{69, 85}. The role of the LAS system in the critically ill has not been clarified yet: autophagy either protects against the collection of toxic myofibrillar aggregates, which initiate muscle dysfunction, or it exacerbates the loss of the myofibrillar apparatus to induce atrophy⁸⁶.

At the moment, these molecular pathways seem to be responsible for septic muscle protein synthesis and breakdown but to what extent and in what temporal dispersion that is yet to be elucidated. After the standardized environment and results of animal research, human research produces divergent and sometimes contradictory results^{69, 70, 85, 87} concerning gene expressions, protein activities and the clinical relevance of the different biochemical mechanisms. In a comprehensive molecular study *Constantin* et al. showed the simultaneous down-regulation of signalling proteins thought to increase muscle protein synthesis (Akt1, mTOR, 4E-BP1, p70s6k) and a parallel activation of molecular pathways driving muscle protein breakdown (MAFbx, MuRF1, 20S proteasome, cathepsin-L). Yet, the catabolic changes were paralleled by initiation of a cellular program of anabolic restoration at the transcriptional level, as suggested by a significant increase in mRNA of anabolic factors⁶⁹. Compared to this *Jespersen* et al. found decreased MuRF1/MAFbx levels and a higher Akt/mTOR/S6k/4E-

BP1 anabolic signalling expression and in septic patients what they explained with the exogenous administration of insulin which is an activator of this anabolic pathway through receptor PI3-K⁸⁷.

Beside the loss of contractile elements (overwhelmingly myosin loss), mitochondrial dysfunction and muscle membrane inexcitability, oxidative stress, impaired excitation-contraction coupling also contribute to the impaired force-generating capacity of muscle in critically ill patients⁸⁸.

Risk factors

Over the years several factors have been suspected to be responsible for the development of CIP and CIM, the role of some factors has still remained debatable. The severity and duration of SIRS and sepsis^{12, 14, 22, 25, 89-91}, number of organ failures^{25, 89, 90}, duration of vasopressor and catecholamine support²⁰, duration of ICU stay^{20, 23}, renal failure¹⁴, hyperglycaemia^{17, 20-23, 89, 90}, low serum albumin^{23, 89, 92}, hyperosmolality⁹³, parenteral nutrition^{88, 93}, neurological failure⁹⁴, immobility^{89, 95}, female sex^{12, 89} presently seem to be evident risk factors.

Three prospective observational studies concluded that corticosteroids had a negative effect concerning the development of CINM^{12, 96, 97}, yet several others reported that they had no effect^{14, 20, 93, 98-100} especially if tight glucose control was kept. One study showed that they were protective probably though decreasing the catecholamin and vasopressor need²¹.

Aminoglycoside antibiotics were also identified as risk factors in some studies^{15, 22, 37} but not in others^{11, 12, 17, 20, 21, 23, 93, 101}.

In the 1980s and 1990s prolonged application of neuromuscular blocking agents was considered as a causative factor in the development of ICUAW^{93, 102-105}. In line with the introduction of intermittent administration NMBA rtpcols, and Hoffman-eliminating short acting agents the direct causative connection has become questionable although immobility caused by NMBAs cannot be disregarded.

Renal replacement therapy was also found to be a protective⁹³ and causative factor¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ at the same time, but it is still a question whether renal replacement therapy or renal insufficiency itself is to be blamed.

Therapy

Up to the present day no specific, evidence-based effective therapy has been developed for the man-

agement of critical illness-associated neuromuscular disorders. No hormonal therapies, nutritional or antioxidant supplements could prove to be decisive, yet several supportive and preventive measures have been found to be effective.

Since the large-scale prospective, randomized, controlled trial of *Van den Berghe* et al, where intensive insulin therapy reduced the risk of CIP and the duration on mechanical ventilation beside many other ICU complications²⁰ and knowing the pathological effects of hyperglycaemia there is no need to emphasize the significance of strict glucose control in the critically ill. Only the original Van den Berghe target range (4.4-6.1 mmol/l) has been modified to <10 mmol/l¹⁰⁸ since the former protocol had turned out to increase the number of hypoglycaemic episodes and ICU mortality¹⁰⁹.

One of the major advances in rehabilitation of these patients is the shift toward preventive approach. Rehabilitation started early in the ICU after reaching hemodynamic stability with repeated daily passive mobilization, early physical and occupational therapy up to the patient's physical and mental status is associated with better outcomes^{110, 111}. In connection with this we have to emphasize the role of daily interruption of sedation and the spontaneous breathing trials. These measures help to preserve muscle mass, improve functional independence, shorten ventilator dependency, delirium, ICU and hospital stay^{33, 112, 113}.

A promising advancement of the last two years was the introduction of electric muscle stimulation (EMS) in the ICU¹¹⁴. EMS was proved to improve muscle strength and muscle mass in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure patients¹¹⁵⁻¹¹⁹. In the critically ill its use is not circumscribed yet^{69, 120-123}. So far it seems to stimulate biochemical mechanisms which are responsible for muscle protein synthesis and to stimulate muscle glucose uptake through the facilitation of GLUT-4 transposition to the sarcolemma⁷⁰, this way it can improve insulin resistance. *Gerovasili* et al. found that EMS might affect beneficially local and systemic microcirculation based on near-infrared spectroscopy measurement¹²⁴ and might help to preserve muscle mass according to ultrasound measurement¹²¹. *Routsi* et al. found that daily EMS sessions prevented critical illness neuromyopathy¹²⁰. Several trials are ongoing to clarify its affectivity and feasibility in preventing muscle wasting, to elucidate its biochemical effect and to

determine the optimal treatment parameters^{125, 126}. Presently EMS seems more potent in preserving muscle strength compared to muscle mass¹¹³.

The role of immunoglobulins (IVIG) in the prevention of CIP and CIM is quite contradictory. In a retrospective chart analysis by *Mohr* et al. the administration of high dose immunoglobulin M (IgM) enriched IVIG was found to be protective¹⁰¹. *Brunner* et al. could find no beneficial effect of IgM enriched IVIG in their prospective randomised controlled double blind trial, however they administered IVIG only after the evolution of electrophysiological alterations and in smaller dose than in the *Mohr* study¹²⁷.

Other therapeutic or preventive measures, like the administration of nutritional (leucin or glutamine supplementation), hormonal (growth hormone, testosterone or oxandrolone administration), antioxidant supplements have not proved to be effective so far.

Conclusions

The aim of this review was to give an insight into these long known but during daily clinical work often neglected disorders. Breathing insufficiency and movement inability as consequences of ICUAW are major contributors to ICU and hospital mortality. Along with the development of medical care more lives can be saved but the number of physically disabled survivors is rising also setting severe social, health care and economical problems.

The author cannot stress the importance of preventive approach and early intervention. Early mobilization and physiotherapy, the application of liberal sedation protocol and strict glucose control are proven to be beneficial not only from the aspect of neuromuscular complications. They favourably influence the course of critical illness interfering with septic cascade at multiple sites and thus help to preserve and/or restore organ function. Rehabilitation should start already in the ICU.

ACKNOWLEDGEMENTS

The first and second authors were supported by the European Union and the State of Hungary, co-financed by the European Social Fund in the framework of TÁMOP 4.2.4. A/2-11-1-2012-0001 'National Excellence Program'.

REFERENCES

- Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-31.
- Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-73.
- Bolton CF. Electrophysiologic studies of critically ill patients. *Muscle Nerve* 1987;10:129-35.
- Hippocrates, Kelly EC. *The Theory and Practice of Medicine*. New York, Philosophical Library, 1964.
- Osler W. *The principles and practice of medicine*. New York: D. Appleton and Company; 1892.
- Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(10Suppl):S299-308.
- MacFarlane IA, Rosenthal FD. Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977;2:615.
- Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Peli E, Andreoletti S, Bera P, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11:R11.
- Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:287-93.
- Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006;67:1421-25.
- Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931-41.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288:2859-67.
- De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med* 2004;30:1117-21.
- de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:2281-6.
- Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995;274:1221-5.
- Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
- Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:711-5.
- Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med* 2009;35:63-8.
- Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998;24:801-7.
- Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-53.
- Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:480-9.
- Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsirikli S, Poriasi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuropathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008;118:175-81.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99:176-84.
- Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuropathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 2003;29:1505-14.
- Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2005;252:343-51.
- Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:1360-3.
- Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347:1579-82.
- Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. *Muscle Nerve* 2013;47:452-63.
- Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140-63.
- Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, et al. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110:819-41.
- Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-9.
- Bittner EA, Martyn JA, George E, Frontera WR, Eikermann M. Measurements of muscle strength in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(10Suppl):S321-30.
- Barr J, MD, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41:263-306.
- Ali Na, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, et al. Acquired weakness, hand grip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
- Harper NJN, Greer R, Conway D. Neuromuscular monitoring in intensive care patients: milliamperage requirements for supramaximal stimulation. *Br J Anaesth* 2001;87:625-7.
- Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Måbäck G, Remahl S, Ansvet T, et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:717-23.
- Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DCJ, Ridder VA, Ulrich C, Harinck-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22:856-61.
- Park EJ, Nishida T, Sufit RL, Minieka MM. Prolonged mus-

- cle action potential duration in critical illness myopathy. Report of nine cases. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004;5:176-83.
39. Goodman BP, Harper CM, Boon AJ. Prolonged muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle Nerve* 2009;40:1040-2.
 40. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159:186-93.
 41. Luo YM, Moxham J, Polkey MI. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci* 2008;115:233-44.
 42. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve* 1997;20:665-73.
 43. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46:731-6.
 44. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, McClelland P, Palmer TE, Bone JM. Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:507-17.
 45. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve* 1991;14:1131-9.
 46. Puthuchery Z, Montgomery H, Moxham J, Harridge S, Hart N. Structure to function: muscle failure in critically ill patients. *J Physiol* 2010;588:4641-8.
 47. Campbell IT, Watt T, Withers D, England R, Sukumar S, Keegan MA, et al. Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr* 1995;62:533-9.
 48. Arbeille P, Kerbeci P, Capri A, Dannaud C, Trappe SW, Trappe TA. Quantification of muscle volume by echography: comparison with MRI data on subjects in long-term bed rest. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1092-1097.
 49. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchery Z, Steier J, Jolley CJ et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax* 2009;64:418-23.
 50. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the m. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med* 2008;40:185-9.
 51. Ramsay DA, Zochodne DW, Robertson DM, Nag S, Ludwin SK. A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:387-98.
 52. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994;17:285-92.
 53. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
 54. Hughes RA, Cornblath DR. Guillai-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-66.
 55. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:2007-15.
 56. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
 57. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microvasculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-31.
 58. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1065-71.
 59. De Backer D, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput* 2012;26:361-6.
 60. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2012;40:1443-8.
 61. Nevriere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:191-5.
 62. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010;36:1813-25.
 63. Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP. Roundtable conference on tissue oxygenation in acute medicine, Brussels, Belgium, 14-16 March 1998. *Intensive Care Med* 2000;26:780-91.
 64. Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 2002;28:369-75.
 65. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
 66. Haden DW, Saliman HB, Carraway MS, Welty-Wolf KE, Ali AS, Shitara H, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during Staphylococcus aureus sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:768-77.
 67. Carre JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:745-51.
 68. Wu P, Inskeep K, Bowker-Kinley MM, Popov KM, Harris RA. Mechanism responsible for inactivation of skeletal muscle pyruvate dehydrogenase complex in starvation and diabetes. *Diabetes* 1999;48:1593-9.
 69. Constantini D, McCullough J, Mahajan RP, Greenhaff PL. Novel events in the molecular regulation of muscle mass in critically ill patients. *J Physiol* 2011;589:3883-95.
 70. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, et al. Critical illness myopathy and GLUT 4. Significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:387-96.
 71. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol* 2003;106:75-82.
 72. Shimizu F, Sano Y, Haruki H, Kanda T. Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF-beta and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes. *Diabetologia* 2011;54:1517-26.
 73. Novak KR, Nardelli P, Cope TC, Filatov G, Glass JD, Khan J, et al. Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats. *J Clin Invest* 2009;119:1150-1158.
 74. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003;547:555-66.

75. *Filatov GN, Rich MM.* Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2004;559:813-20.
76. *Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H.* Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006;129:2461-2470.
77. *LeBlanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Pientok C, Rowe R, Spector E.* Regional changes in muscle mass following 17 weeks of bed rest. *J Appl Physiol* 1992;73:2172-8.
78. *Griffith RD.* Muscle mass, survival, and the elderly ICU patient. *Nutrition* 1996;12:456-8.
79. *Reid CL, Campbell IT, Little RA.* Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004;23:273-80.
80. *Poulsen JB, Møller K, Jensen CV, Weisdorf S, Kehlet H, Perner A.* Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2011;39:456-61.
81. *Kimball SR, Jefferson LS.* New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am J Clin Nutr* 2006;83:500-7.
82. *Lang CH, Frost RA.* Differential effect of sepsis on ability of leucine and IGF-1 to stimulate muscle translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:721-30.
83. *Lang CH, Frost RA, Vary TC.* Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:453-9.
84. *Bloch S, Polkey MI, Griffith M, Kemp P.* Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness. *Eur Respir J* 2012;39:1000-11.
85. *Klaude M, Mori M, Tiäder I, Gustafsson T, Wernerman J, Rooyackers O.* Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. *Clin Sci* 2012;122:133-142.
86. *Dos Santos CC, Batt J.* ICU-acquired weakness of disability. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:509-17.
87. *Jespersen JG, Nedergaard A, Reitelseder S, Mikkelsen UR, Dideriksen KJ, Agergaard J, et al.* Activated protein synthesis and suppressed protein breakdown signalling in skeletal muscle of critically ill patients. *PLoS ONE* 6:e18090.
88. *Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS.* Intensive Care Unit-acquired Weakness. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:238-46.
89. *Ydemann M, Eddelien HS, Lauritsen AØ.* Treatment of critical illness polyneuropathy and/or myopathy- a systematic review. *Dan Med J* 2012;59:A4511.
90. *Ricks E.* Critical illness polyneuropathy and myopathy: a review of evidence and the implications for weaning from mechanical ventilation and rehabilitation. *Physiotherapy* 2007;93:151-6.
91. *Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al.* Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R119.
92. *Mohammadi B, Schedel I, Graf K, Teiwes A, Hecker H, Haameijer B, et al.* Role of endotoxin in the pathogenesis of critical illness polyneuropathy. *J Neurol* 2008;255:265-72.
93. *Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al.* Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
94. *Latronico N, Peli E, Botteri M.* Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:126-32.
95. *Schweickert WD, Hall J.* ICU-Acquired Weakness. *Chest* 2007;131:1541-9.
96. *Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Grandos N, Al-Saidi F, et al.* One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:683-693.
97. *Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlison G, Diaz-Grandos N, Cooper A, et al.* Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-304.
98. *Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
99. *Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al.* Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
100. *Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD.* Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med* 2009;35:63-8.
101. *Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S.* Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23:1144-9.
102. *Vanderheyden BA, Reynolds HN, Gerold KB, Emanuele T.* Prolonged paralysis after long-term vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992;20:304-7.
103. *Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD.* Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;327:524-8.
104. *Gooch JL, Moore MH, Ryser DK.* Prolonged paralysis after neuromuscular junction blockade: Case reports and electrodiagnostic findings. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1007-11.
105. *Manthous CA, Chatila W.* Prolonged weakness after the withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1441-3.
106. *Thiele RI, Jakob H, Hund E, Genzwuerker H, Herold U, Schweiger P, et al.* Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:826-35.
107. *Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
108. *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
109. *NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
110. *Griffith RD, Palmer TE, Helliwell T, MacLennan P, MacMillan RR.* Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition* 1995;11:428-32.
111. *Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al.* Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-882.
112. *Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB.* Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
113. *Strom T, Martinussen T, Toft P.* A protocol of no sedation

- for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-80.
114. *Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, Nanas S.* Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review. *BMC Medicine* 2013;11:137.
 115. *Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, et al.* Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:206-14.
 116. *Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C.* Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124:292-6.
 117. *Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F, Snyder P, Mohsenin V.* Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:1045-9.
 118. *Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ.* Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002;57:333-7.
 119. *Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, Mayer V, Porsin B, Lévy P, et al.* Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006;129:1540-8.
 120. *Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, et al.* Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010;14:R74.
 121. *Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al.* Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients. A randomized study. *Crit Care* 2009;13:R161.
 122. *Poulsen JB, Møller K, Jensen CV, Weisdorf S, Kehlet H, Perner A.* Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2011;39:456-61.
 123. *Gruther W, Kainberger F, Fialka-Moser V, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Spiss C, et al.* Effect of neuromuscular electrical stimulation on muscle layer thickness of knee extensor muscle in intensive care unit patients: a pilot study. *J Rehabil Med* 2010;42:593-7.
 124. *Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, Pitsolis T, Markaki V, Zervakis D, et al.* Short term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients. *Chest* 2009;136:1249-56.
 125. *Parry SM, Berney S, Koopman R, Bryant A, El-Ansary D, Puthuchery Z, et al.* Early rehabilitation in critical care (eRiCC): functional electrical stimulation with cycling protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012;2:e001891.
 126. *Kho ME, Truong AD, Brower RG, Palmer JB, Fan E, Zanni JM, et al.* Neuromuscular electrical stimulation for intensive care unit-acquired weakness: protocol and methodological implications for a randomized, sham-controlled, phase II trial. *Phys Ther* 2012;92:1564-79.
 127. *Brunner R, Rinner W, Haberler C, Kitzberger R, Sycha T, Herkner H, et al.* Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Crit Care* 2013;17:R213.

KÖSZÖNJÜK TÁMOGATÓINKNAK!

Támogatói előfizetői csomagunkat azért alakítottuk ki, hogy ezzel elhivatott olvasóink támogathassák kiadónk munkáját.

Köszönjük azoknak, akik 2014-ben ezt a speciális előfizetési formát választották.

2015-ben is számítunk azokra az

olvasóinkra, akik támogatói csomaggal járulnak hozzá jövő évi lapszámaink színvonalas megjelenéséhez, a lap fejlesztéséhez.

A FRONTOTEMPORALIS TRANSSYLVIAN FELTÁRÁS SZIMULÁCIÓJA ÉS ALKALMAZÁSÁNAK ISMERTETÉSE

BALOGH Attila¹, CZIGLÉCZKI Gábor², PÁPAI Zsolt^{2, 3}, Mark C. PREUL⁴, BANCZEROWSKI Péter^{1, 2}

¹Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, AOK, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest

⁴Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, Amerikai Egyesült Államok

THE INTERACTIVE NEUROANATOMICAL SIMULATION AND PRACTICAL APPLICATION OF FRONTOTEMPORAL TRANSSYLVIAN EXPOSURE IN NEUROSURGERY

Balogh A, MD; Czegléczki G; Pápai Zs, MD; Preul MC, MD; Banczerowski P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):376–383.

Háttér és célkitűzés – A modern képrekonstrukciós eljárások hatékony szemléltető képessége folytán a számítástechnikai alkalmazások egyre fontosabb szerepet töltenek be az idegsebészeti képzésben.

A célunk olyan szimulációs oktatóeszköz kifejlesztése volt, melynek segítségével cadaveren szimulált műtéti eljárások, neuroanatómiai boncolások térhatású, interaktív formában jeleníthetők meg és a dissectio valóságú rekonstrukcióját nyújtják. Az eljárás gyakorlati alkalmazását a frontotemporalis, transsyylvian feltárás példáján keresztül mutatjuk be.

Módszer – Két cadaver fej-nyak preparátum fő artériáinak és vénáinak kipreparálása után a preparátumok ereit színes szilikongyantával töltöttük fel. A preparátumokat Mayfield-fejtartóban rögzítettük. A neuroanatómiai boncolások legkülönbözőbb fázisaiban, két digitális fényképezőgéppel felszerelt robotmikroszkóp segítségével, pásztázásokat végeztünk. A több rétegben elkészített nagyfelbontású felvételeket az általunk kifejlesztett számítástechnikai program segítségével interaktív modulba szerkesztettük.

Eredmény – A többretegű képrács-rekonstrukciós eljárás segítségével létrehoztuk a frontotemporalis, transsyylvian feltárás szimulációs oktatómodulját. A virtuális preparátum szabadon elforgatható, a legkülönbözőbb látószögekből vizsgálható, rétegváltással a virtuális műtéti feltárás élménye szimulálható.

Következtetés – A frontotemporalis, transsyylvian feltárás szimulációjával jól modellezhetőek a koponyabázis eléréséhez szükséges műtéti lépések és mélyben elhelyezkedő anatómiai struktúrák megközelítésének módja és a feltáráshoz szükséges optimális feje pozíció műtét előtti beállítása. Az interaktív térhatású szimulációs eljárás jól használható a műtét előtti tervezésben és az idegsebészeti képzésben is.

Kulcsszavak: szimulációs program, idegsebészeti képzés, cadaver boncolás, frontotemporalis, transsyylvian feltárás

Background and purpose – There is an increased need for new digital education tools in neurosurgical training.

Illustrated textbooks offer anatomic and technical reference but do not substitute hands-on experience provided by surgery or cadaver dissection. Due to limited availability of cadaver dissections the need for development of simulation tools has been augmented.

We explored simulation technology for producing virtual reality-like reconstructions of simulated surgical approaches on cadaver. Practical application of the simulation tool has been presented through frontotemporal transsyylvian exposure.

Methods – The dissections were performed on two cadaveric heads. Arteries and veins were prepared and injected with colorful silicon rubber. The heads were rigidly fixed in Mayfield headholder. A robotic microscope with two digital cameras in inverted cone method of image acquisition was used to capture images around a pivot point in several phases of dissections. Multilayered, high-resolution images have been built into interactive 4D environment by custom developed software.

Results – We have developed the simulation module of the frontotemporal transsyylvian approach. The virtual specimens can be rotated or tilted to any selected angles and examined from different surgical perspectives at any stage of dissections. Important surgical issues such as appropriate head positioning or surgical maneuvers to expose deep situated neuroanatomic structures can be simulated and studied by using the module.

Conclusion – The simulation module of the frontotemporal transsyylvian exposure helps to examine effect of head positioning on the visibility of deep situated neuroanatomic structures and study surgical maneuvers required to achieve optimal exposure of deep situated anatomic structures. The simulation program is a powerful tool to study issues of preoperative planning and well suited for neurosurgical training.

Keywords: simulation program, neurosurgery training, cadaver dissection, frontotemporal, transsyylvian exposure

Levelező szerző (correspondent): Dr. BALOGH Attila, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 251-2999, fax: (06-1) 251-5678, e-mail: baloatt@yahoo.com

Érkezett: 2013. május 28. Elfogadva: 2013. július 31.

www.elitmed.hu

Az elmúlt két évtizedben számos olyan számítógépes oktatóeszközt fejlesztettek ki az orvosképzésben, melyek segítségével a tanulók nem csak passzív befogadói, hanem aktív részesei a tartalom tanulmányozásának, elsajátításának¹. Az ilyen interaktív szemléltetőeszközök nyújtotta lehetőség az idegtudományok területén különös jelentőségű az idegrendszer bonyolult felépítésének és működésének bemutatásában². Az idegsebészeti képzésben a legnagyobb kihívások közé tartozik a megfelelő tájanatómiai ismeretek felelevenítése mellett a kézügyesség fejlesztése, a műfogások elsajátítása és a műtéti eszköztár helyes megválasztása. Az illusztrált atlaszok vagy sebészeti kézikönyvek alapvető anatómiai és technikai ismereteket tartalmaznak, de nem helyettesíthetik a műtétek vagy a cadavereken végzett boncolások során szerzett tapasztalatokat, melyek a mind a mai napig a leghatékonyabb módjai az anatómiai ismeretek elsajátításának³. A tetemboncolás az orvosképzés egyik alapvető eszköze, gyakorlati alkalmazása mégis limitált, a korlátozott hozzáférhetőség miatt^{4, 5}. Ezért szükséges olyan eljárások és számítógépes alkalmazások kifejlesztése, melyek a sebészképzés hatékony eszközeivé válhatnak.

Az interaktív, háromdimenziós megjelenítésen alapuló szimulációs eljárások alkalmazása mind a graduális, mind a posztgraduális képzésben kedvező fogadtatásra talált. Az interakció nyújtotta lehetőség motiválónak bizonyul^{6, 7}, műtétek tervezésére is lehetőséget nyújt⁸, alkalmazásuk az idegsebészeti gyakorlatban is elterjedni látszik⁹. A megfelelő anatómiai részletesség, az élethű megjelenítés és színábrázolás azonban továbbra sem megoldott ezekben a számítástechnikai alkalmazásokban.

A többrétegű képrács-rekonstrukciós eljárás neuroanatómiai dissectiók során készített fényképek ezreit használja fel valóság-hű virtuális rekonstrukció létrehozásához. Szemben a korai Quick Time Virtual Reality (QTVR) szoftverrel elért eredményekkel¹⁰⁻¹², a MIGRT program (Multilayer Image Grid Reconstruction Technology) segítségével olyan szimulációs környezetet lehetett kialakítani, melyben a felhasználók szabadon forgathatják és a kívánt látószögbe állíthatják a preparátumokat, rétegváltással pedig követhetik a boncolások, szimulált műtéti feltárások egymás után következő lépéseit¹³.

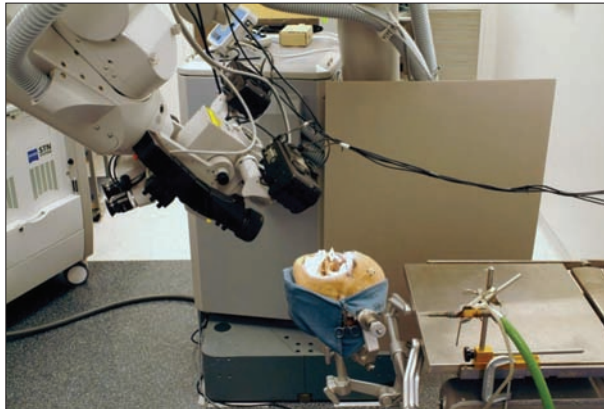
A frontotemporalis, transylvian feltárás a leggyakrabban alkalmazott feltárás az agyalapi struktúrák és a Willis-kör területi érmalformációk eléréséhez¹⁴⁻¹⁸, mesencephalonban elhelyezkedő cavernomák¹⁵, ritka lokalizációjú saccularis aneurysmák¹⁶, arteriovenosus malformációk¹⁷ vagy akár trigeminus schwannoma¹⁸ kezelésében.

A régió idegsebészeti szempontból kiemelt szerepe, anatómiai komplexitása miatt elkészítettük a feltárás mikrosebészeti szimulációját, mely mind a preoperatív tervezésben, mind a sebészi technika és a tájanatómiai viszonyok tanulmányozásában segítséget nyújthat a posztgraduális képzésben is. A szimulációs program előnyeit a közleményben részletesen is tárgyaljuk.

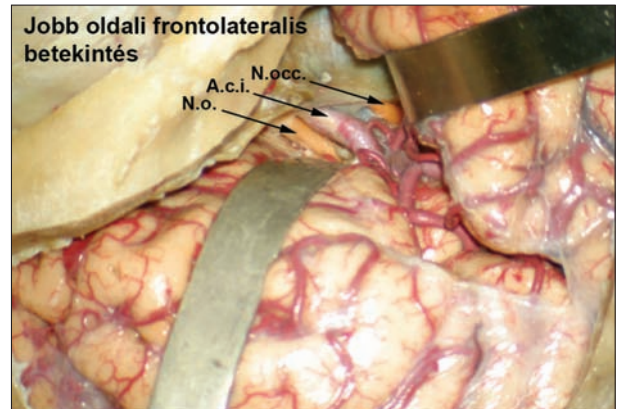
Anyag és módszer

A boncolásokat két cadaver fej-nyak preparátumon végeztük, melyeket a halál beállta után 24–36 óra után készítettünk elő. A boncolások az Amerikai Egyesült Államokban a szükséges helyi etikai bizottság engedélyével történtek. Mindkét oldali arteria vertebralis, arteria carotis communis és vena jugularis interna kiperarálása után, a bevezetett kanülökön keresztül az érrendszert Disan-oldattal mostuk át állandó nyomás mellett. A kanülökön keresztül az érrendszerbe szilikongyantát fecskendeztünk. Az artériákat piros színnel, a vénákat kék színnel festettük meg. 4–6 hetes balsamozó oldatban való tárolás után, mindkét preparátum boncolását úgy végeztük, hogy a sebészi feltárás lépései mellett a régió tájanatómiai viszonyait is bemutassuk. A preparátumokat merev Mayfield-fejtartóba rögzítettük (Aesculap inc, Boston, USA) (**1. ábra**) az eljárás folyamán. A dissectiók elvégzéséhez standard mikrosebészeti eszközöket használtunk (fúró, csontfogó, olló és disszektor). A preparálás lupenagyítás vagy MKM sebészi robotmikroszkóp segítségével történt. A robotmikroszkóp (Zeiss MKM carrier with OPMI neurosurgical microscope, Carl Zeiss Surgical, Inc.) optikájához két digitális fényképezőgépet (EOS D60 Canon, Inc., Tokyo, Japan) illesztettünk, melyekkel nagyfelbontású felvételeket készítettünk (**1. ábra**). Távvezérléssel a kamerák egy időben készítették felvételeket a bal és a jobb szemlencsén keresztül. A fényképek további feldolgozását számítógépes munkaállomáson valósítottuk meg.

Minden dissectiók fázist követően a robotmikroszkópot a preparátum felett előre meghatározott gömbfelszín cikkelye mentén mozgattuk úgy, hogy annak mozgatása során a fókuszpont és a fókusztávolság ne változzon. A berendezés fókuszpontjának és egyben forgatási középpontjának a hypophysis területét választottuk. A beállítás eredményeképpen a fényképek a kijelölt forgási középpont körül készültek egy gömbpalást mentén. A Mayfield-fejtartó biztosította, hogy a preparátumok rögzített helyzetben maradjanak az egész folyamat során. Az eljárás eredményeképpen előállított többrétegű

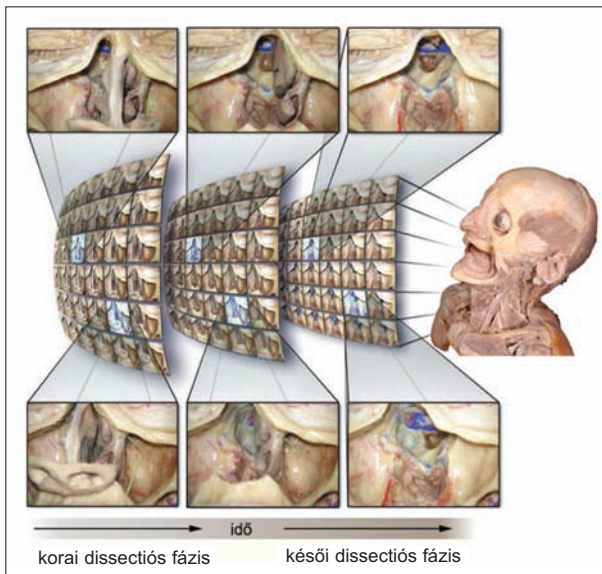


1. ábra. A robotmikroszkóp és a fejtartóban rögzített fej látható. A preparátum képei a kijelölt forgási középpont (hypophysis) körül készültek gömbpalástcikkely mentén



3. ábra. A jobb oldali frontotemporalis, Sylvius-árkon keresztüli feltárás csontablakán a kisszárny csontos részének elfűrése után elénk táruló kép. Jól látható a temporolateralis és frontolateralis agyi eltartó helyzete és az általuk létrehozott munkacsatorna

N.o.: nervus opticus (jobb oldali), A.c.i.: arteria carotis interna (jobb oldali), N.occ.: nervus oculomotorius (jobb oldali)



2. ábra. A többrétegű képrács-rekonstrukciós eljárás elvét magyarázó ábra. A dissectio folyamán a felvételek gömbpalást mentén készülnek a robotmikroszkóp segítségével ugyanabban a térhelyzetben és irányultságból a boncolás más és más szakaszában

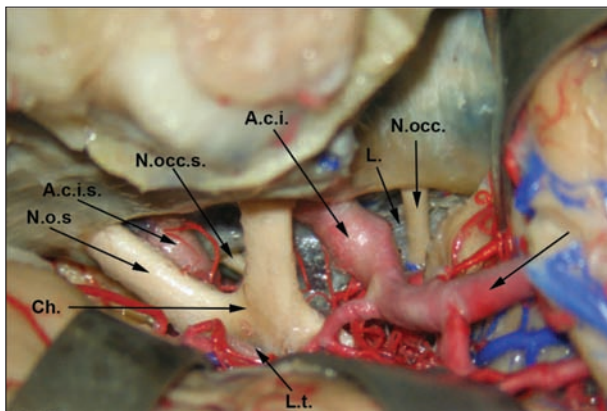
képrácsszerkezet felvételei ugyanabból a szögből, de a boncolás különböző stádiumaiban készültek (**2. ábra**). A számítógépes programban ezek között a stádiumok között rétegváltással barangolhat a felhasználó a boncolás élményét szimulálva.

A felvételeket négydimenziós interaktív modulba rendeztük az általunk kifejlesztett MIGRT számítógépes program segítségével. A képernyőn a preparátum elforgathatóvá, különböző szögekből és különböző boncolási stádiumokban megtekinthetővé vált.

A formalinfixált szövetek boncolásán keresztül bemutatott folyamat nem feltétlenül csak a műtéti lépéseket mutatja be, hanem az agyalap komplex anatómiáját is (például a musculus temporalis átvágása a retrakció helyett vagy a nervus opticus átvágása az arteria basilaris látótérbe hozása céljából).

A FRONTOTEMPORALIS TRANSSYLVIAN FELTÁRÁS ELKÉSZÍTÉSE

Bőrmetszés után a fül tragusa előtt első lépésben azonosítottuk a nervus facialis, a nervus auriculotemporalis és az arteria temporalis superficialis. A musculus temporalis eltávolításával szabaddá tettük az os temporale pars squamosáját és a pterion. A pterion körül frontotemporalis csontablakot készítettünk, melyen keresztül láthatóvá vált a Sylvius-árkot borító duraréteg, valamint az os sphenoidale kis szárnyának íve. A kemény agyhártya eltávolítása után, az arachnoidealis réteg megnyitásával, valamint a frontális és temporalis lebenyek gyengéd szétválasztásával látótérbe hoztuk a processus clinoides anterior és a jobb oldali arteria carotis internát (**3. ábra**). Következő lépésben a szubfrontális képletek gyengéd eltartása után a jobb nervus opticus és a Sylvius-árkokban elhelyezkedő arteria cerebri media főtrözsét és másodlagos ágait mutatuk be. A Sylvius-árkok kiterjesztett megnyitásával már az arteria cerebri media főtrözséje és az arteria carotis interna supraclinoidalis szakasza is láthatóvá vált. A Sylvius-árkok arachnoidealis rétegének további oldásával és a temporopolaris képletek eltartása után kiterjedt panorámát sikerült kialakítanunk a koponyabázison. Ebben a stádiumban az



4. ábra. A Sylvius-árok teljes feltárásával és az agyi lapocok mélybe helyezésével széles rálátás nyílik a koponyabázis képleteire, ahogyan az műtét alatt, jobb oldali frontális beállításban mutatkozik

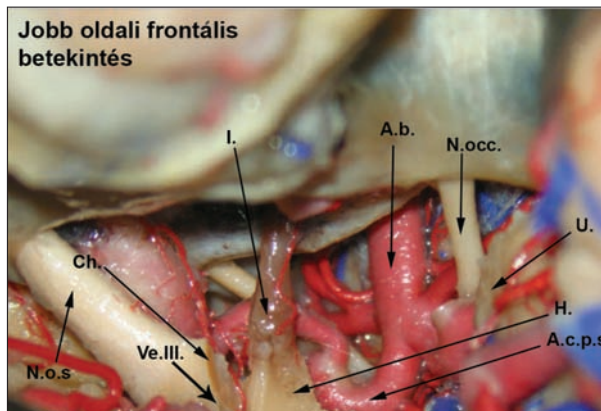
A.c.i.s.: arteria carotis interna sinistra, N.o.s.: nervus opticus sinister, N.occ.s.: nervus oculomotorius sinister, Ch.: chiasma opticum, L.t.: lamina terminalis, L.: Lilliequist-membrán, N.occ.: nervus oculomotorius (jobb oldali), A.c.i.: arteria carotis interna (jobb oldali)

alábbi struktúrák váltak láthatóvá: az azonos oldali arteria carotis interna bifurcatiója, arteria cerebri anterior, arteria cerebri media, mindkét nervus opticus, interopticus tér, chiasma opticum, lamina terminalis, arteria communicans anterior, mindkét oldali nervus oculomotorius és a Lilliequist-membrán (a cisterna interpeduncularis és cisterna chiasmatis közti határolómembrán) (**4. ábra**). A következőkben nem sebészi lépések segítségével célunk a régióban elhelyezkedő (rutin sebészeti beavatkozások során takarásban lévő) képletek feltárása volt. Az azonos oldali arteria carotis interna eltávolításával az arteria chorioidea anterior eredését és a két arteria communicans posteriort tettük láthatóvá. A két artéria perforátor ágrendszerének kiirtásával az arteria basilaris csúcsát és a fossa interpeduncularis elülső részét mutattuk meg. Végül a jobb oldali nervus opticus átvágásával a hypophysis nyelét az arteria hypophysealis superiorral, és a harmadik agykamrát is feltártuk (**5. ábra**).

Eredmények

A FRONTOTEMPORALIS, TRANSSYLVIAN FELTÁRÁS SZIMULÁTORA

A többrétegű képrács-rekonstrukciós eljárás segítségével létrehoztuk a frontotemporalis, transsylvian feltárás interaktív térhatást biztosító neuroanatómiai szimulátorát. Az eljárásunk segítségével olyan virtuális környezetet hoztunk létre, melyben az agyalap frontotemporalis, Sylvius-árkon keresztül történő megköze-



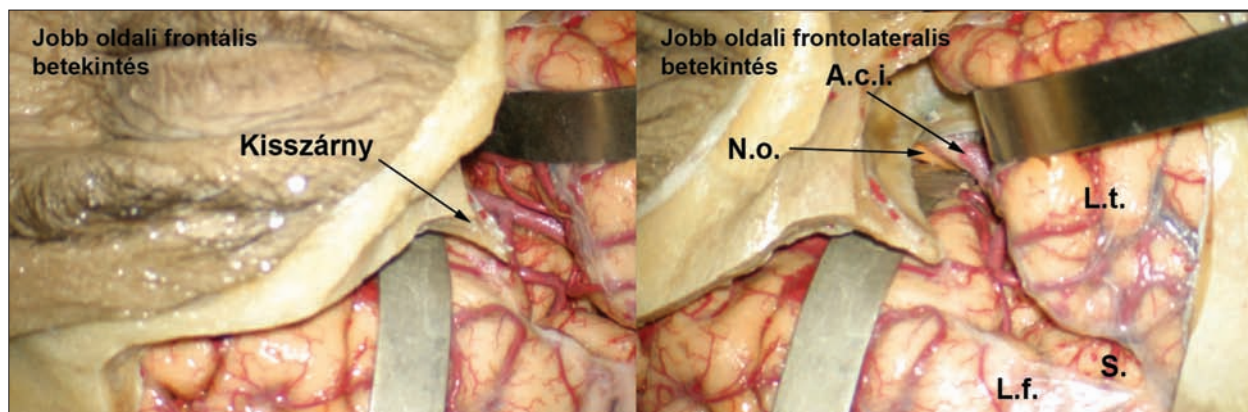
5. ábra. A jobb oldali nervus opticus, arteria chorioidea anterior és arteria communicans posterior perforátor ágrendszerének eltávolítása utáni kép

Ve.III.: ventriculus tertius, I.: infundibulum, A.b.: arteria basilaris, U.: uncus (jobb oldal), A.c.p.s.: arteria cerebri posterior sinister, H.: hypothalamus, Ch.: chiasma opticum, N.occ.: nervus oculomotorius (jobb oldali), N.o.s.: nervus opticus sinister

lítése modellezhető. A virtuális környezetben a preparátum a számítógépes program segítségével szabadon forgatható, virtuálisan boncolható, a rejtett anatómiai képletek látótérbe hozhatóak, tanulmányozható térbeli elhelyezkedésük és egymáshoz való viszonyuk. A szemléltető- és oktatóeszköz lehetőséget teremt fontos preoperatív tervezési feladatok tanulmányozására, mint például a beteg fejhelyzetének pontos beállítása és annak vizsgálata, hogy az milyen hatást gyakorol a megközelíteni kívánt anatómiai régió láthatóságára. További fontos szimulációs gyakorlati feladat a mély agyi struktúrák eléréséhez szükséges sebészi útvonal megtervezése és az ehhez szükséges műtéti lépések modellezése. A szimulációs modul segítségével a preparátum a legkülönbözőbb műtéti látószögbe forgatható, így a takarásban lévő anatómiai struktúrák megjeleníthetőek, regionális anatómiai viszonyaik tanulmányozhatóak. A rétegváltás technikájával műtéti lépések, mint például az agy eltartásának vagy a csontelemek eltávolításának szükséges pontos helye és mértéke, de akár a neuroanatómiai dissectio folyamata is rekonstruálható. Az anatómiai rétegek eltávolításával a feltárásból elérhető anatómiai struktúrák viszonya és helyzete vizsgálható.

Megbeszélés

Az idegsebészeti képzés színvonalát számos tényező befolyásolja napjainkban. A technikai lehetőségek, a gazdasági fejlettség, kulturális korlátok (az arab világban a boncolás tiltott) mind határt szabhatnak hatékony és modern képzési modalitásokhoz való



6. ábra. A frontotemporalis, Sylvius-árkon keresztüli feltárás elforgatott (rotációs) szimulációja. Jól látható, hogy amint a preparátumot a frontotemporalis irányba állítjuk, az ékcsont kisszárnnyának csaknem teljes terjedelme látótérbe kerül, továbbá a jobb oldali nervus opticus és arteria carotis interna is látható a mélyben. A szimulációval jól megmutatható a beteg fejhelyzetének műtét előtti beállítása a carotis opticus vidék környékére centrált feltárás esetén

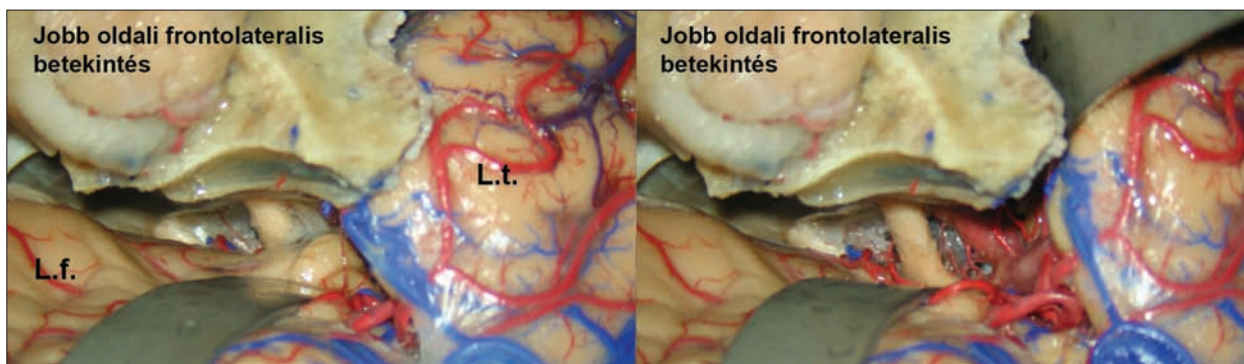
A.c.i.: arteria carotis interna, N.o.: nervus opticus, S: Sylvius-árok, L.t.: temporalis lebeny, L.f.: frontális lebeny

hozzáféréshez¹⁹. A sebészi manőverek betanítása, a műtét tervezése és kivitelezése alapos felkészülést igényel a hibák minimális szinten történő tartása céljából^{20, 21}. A boncoláshoz való hozzáférhetőség korlátozottsága miatt a sebészképzésben fokozott az igény olyan alternatív módszerek és oktatóeszközök iránt, melyek segítséget nyújthatnak az indikáció felállításában és a műtét eszköztár és eljárások helyes megválasztásában²². Erre a célra számos számítástechnikai alkalmazást, szimulációs programot²³, virtuális endoszkópiát^{24, 25}, képrekonstrukciós eljárást fejlesztettek már ki^{26, 27}. Miután a boncoláshoz való hozzáférést számos tényező akadályozza, ezért ez a képzési modalitás rutinszerűen nem terjedt el a sebészképzésben²⁸. Nem véletlen, hogy a modern képkalkító technikák elterjedésével egyre nagyobb igény mutatkozik élethű szimulációs környezetet bemutató számítástechnikai programokra²⁹. A szimulációk segíthetnek komplex anatómiai régiók érthetőbb bemutatásában és az optimális sebészi feltárás kiválasztásában³⁰. A vélemények és tapasztalatok eddig alapvetően kedvezőek^{22, 29}, de egyértelmű, hogy a programokban további szerkezeti és megjelenésbeli módosítások szükségesek. Csak ezek tökéletesítése, objektív értékelése és validálása után válhatnak a képzés teljes részévé^{19, 29, 31}.

A QVTR program¹⁰⁻¹² háromdimenziós környezetben képes megjeleníteni az anatómiai preparátumokat, hátránya hogy nem képes bemutatni a boncolás folyamatát. A probléma megoldását a többretegű képrács rekonstrukciós eljárás (MIGRT) kifejlesztése jelentette, mely a ma elérhető legteljesebb interakciót és valóság-hű szimulációt kínálja. Célunk olyan – térhatást is biztosító – idegsebésze-

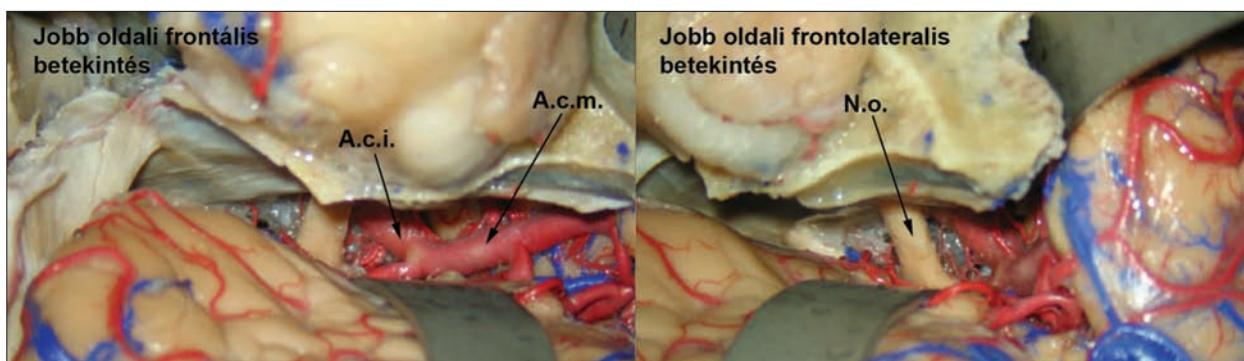
ti szimulátor kifejlesztése volt, mely segítséget nyújt a frontotemporalis feltárás műteti előkészítése során oly fontos optimális fejtartás beállításának vizsgálatára és egyben képes bemutatni azokat a műteti lépéseket (például csonteltávolítás vagy megfelelő agyi eltartó pozicionálás), melyek szükségesek mély struktúrák feltárásához és a műtét későbbi szakaszában látótérbe hozásukhoz.

A frontotemporalis feltárás az egyik leggyakrabban használt koponyamegnyitás az idegsebészeti gyakorlatban. A szimulációkban rétegváltással szemléltetjük a feltáráshoz szükséges bőrmetszés pontos helyét és vonalvezetését a nervus facialis és nervus auriculotemporalis elkerülése érdekében. A szimulációs modulban ugyancsak rétegváltással mutatható be, hogyan fedhető fel a musculus temporalis eltartásával a frontotemporalis régió csontfelszíne és hogyan tehető láthatóvá a pterion, amely fontos tájékozódási pont a csontablak kialakítása során. A következő rétegek váltásával a dissectio egymás után következő fázisait rekonstruáltuk és bemutattuk, hogy a frontotemporalis csontablak méretének és helyzetének kialakításával a Sylvius-árok megközelítése hogyan modellezhető. A csontablak orbitozigomatikus csonteltávolítással történő kiterjesztésével megmutattuk, hogy bár az orbita felső, laterális részében elhelyezkedő laesiók megközelíthetőek, de ennek a kiterjesztésnek nincs számottevő hozadéka az arteria carotis interna és nervus opticus vidékére célzott munkacsatorna kialakításában. Jól szemléltethető, hogy a munkacsatorna szignifikánsan nem nő, így annak eltávolítása nem szükséges a carotis opticus régió eléréséhez. Szemléltettük továbbá, hogy a frontolaterális és



7. ábra. A felvételpár az azonos, jobb oldali frontolateralis irányú betekintésből mutatja a carotis opticus szöglet vidékét, amint rétegváltással a Sylvius-árok széles megnyitását, a frontolateralis lapoc mélyebbre helyezését és a gyurus rectus eltartásának eredményét modellezzük. A manőverek hatására feltárul a koponyabázis

L.f.: Lobus frontalis, L.t.: Lobus temporalis



8. ábra. A felvételpár a koponyabázis feltárásának állapotában végzett elforgatás frontális és frontolateralis betekintése által nyújtott képet mutatja. A beteg fejhelyzetének frontális irányú beállítása jobb rálátást biztosít a Sylvius-árok mélyebb régiójában elhelyezkedő arteria cerebri media főtrzsére és a temporomedialis struktúrákra

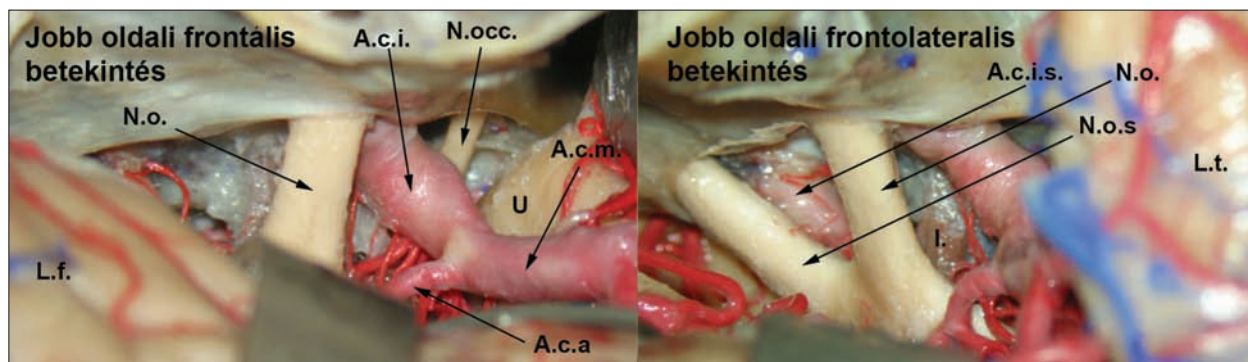
A.c.i.: arteria carotis interna (jobb oldal), A.c.m.: arteria cerebri media (jobb oldal), N.o.: nervus opticus (jobb oldal)

temporopolaris állomány eltartása – mely rétegváltással jól szemléltethető – hogyan segíti a munkacsatorna kialakítását és az ebben a rétegben történő elforgatás hogyan segít látótérbe hozni az ékcsonk kis szárnyának csaknem teljes terjedelmét (**6. ábra**).

A preparátum frontális irányú beállításában rétegváltással a frontális lebeny gyengéd elemelésének hatása rekonstruálható, ahonnan vizsgálhatóak a jobb oldali nervus opticus, az arachnoideával fedett Sylvius-árok és a benne helyet foglaló érképletek (**7. ábra**). A frontális agyi eltartás fokozásával és az arachnoidealis réteg további megnyitásával (melyet rétegváltással tudunk megvalósítani) a Sylvius-árok szélesebb feltárása mutatható be. Ebben a stádiumban a preparátum forgatásával az arteria cerebri media főtrzsének és másodlagos ágainak, valamint az interoptikális tér láthatósága vizsgálható mind frontolateralis, mind frontális irányokból (**8. ábra**). A következő lépésben a frontális és temporalis lebeny eltartásának fokozásával az

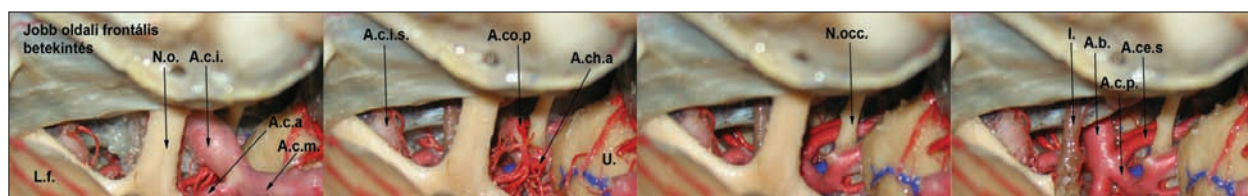
agyalap jelentős részét tettük láthatóvá. Ebben a stádiumban az elforgatás, a nézőpont frontális vagy frontolateralis változtatása különösen sok információt szolgáltat a helyes fejbeállításról. A frontolateralis beállításban az arteria carotis interna, a lamina terminalis, a hypophysisnyél, a contralateralis nervus oculomotorius és mindkét nervus opticus látszik. Az elforgatás által nyújtott előny jól szemléltethető, ahogyan a fejpozíció változtatásával a hypophysisnyél is láthatóvá tehető, mely frontális fejbeállítás során a jobb oldali nervus opticus takarásában helyezkedik el a régió műtéti megközelítése során. A preparátum frontális irányú forgatása esetén az uncusra, az arteria cerebri media főtrzsére és az azonos oldali nervus oculomotoriusra nyílik jobb rálátás (**9. ábra**).

A boncolás további szakaszában nem műtéti lépéseket modelleztünk, hanem a régió fontos neuroanatómiai kapcsolatait kívántuk bemutatni az elforgatás és rétegváltás adta lehetőségen keresztül. Az azonos oldali arteria carotis interna eltávolításá-



9. ábra. A felvételpár a Sylvius-árok megnyitását és az agyi eltartók behelyezését követően elénk táruló panorámát és ebben a fázisban végzett elforgatás adta lehetőséget demonstrálja. A frontális fejbeállításnál a nervus opticus síkjától laterálisan elhelyezkedő struktúrák, míg frontolateralis beállítás esetén a hypophysisnyél és a két nervus opticus közötti és feletti tér hozható látótérbe

N.o.: nervus opticus, N.occ.: nervus oculomotorius, A.c.i.: arteria carotis interna, A.c.m.: arteria cerebri media, U.: uncus, A.c.a.: arteria cerebri anterior, A.c.i.s.: arteria carotis interna sinistra, L.f.: lobus frontalis, L.t.: lobus temporalis, N.o.s.: nervus opticus sinister



10. ábra. A frontotemporalis, Sylvius-árkon keresztüli feltárás mély struktúráinak diszeccióját, eltávolítását és az arteria basilaris látótérbe hozását rétegváltások képsorozata modellezi

L.f.: lobus frontalis, N.o.: nervus opticus (jobb oldali), A.c.i.: arteria carotis interna (jobb oldali), A.c.a.: arteria cerebri anterior (jobb oldali), A.c.m.: arteria cerebri media (jobb oldali), A.c.i.s.: Arteria carotis interna sinistra, A.co.p.: arteria communicans posterior, A.ch.a.: arteria chorioidea anterior (jobb oldali), U.: uncus, N.occ.: nervus oculomotorius (jobb oldali), I.: infundibulum, A.b.: arteria basilaris, A.ce.s.: arteria cerebelli superior (jobb oldali), A.c.p.: arteria cerebri posterior (jobb oldali)

val – mely rétegváltással szimulálható – az arteria chorioidea anterior és az arteria communicans posterior eredését kívántuk bemutatni az arteria carotis interna hátsó falán, mely rutin műtéti beavatkozások során nem kerül látótérbe. Újabb rétegváltással a két utóbbi artéria perforátor ágrendszerének eltávolításával széles rálátást nyerhetünk az arteria basilaris csúcsára. Ebben a stádiumban a fej frontolateralis irányba történő forgatásával jól bemutatható, hogy az azonos oldali nervus opticus takaró hatása megszűnik és az arteria basilaris csúcsa jól láthatóvá válik. Ekkor mindkét nervus oculomotorius, mindkét arteria cerebelli superior és mindkét arteria cerebri posterior proximális eredése is látható. Végezetül az azonos oldali nervus opticus eltávolításával a harmadik agykamrát, a chiasma opticumot, a hypophysis nyelét és az arteria hypophysialis superiorit tettük láthatóvá (10. ábra).

A többrétegű képrács-rekonstrukciós eljárás képanyaga kizárólag fotográfián alapszik a művi hatást keltő animált tartalommal szemben. A szoftver segítségével a felhasználó virtuálisan „kézbe

veheti” a preparátumot és reprodukálhatja a boncolás fázisait. A felhasználó könnyen kezelhető környezetben frissítheti fel ismereteit, tekintheti át egy-egy komplex anatómiai régió szerkezetét és gyakorolhat műtéti lépéseket.

Célunk a szimulációs modul létrehozásával az anatómiai struktúrák, a műtéti feltárás és műfogások szemléltetése volt a térhatás, a kiforgathatóság és a rétegváltás adta lehetőségeken keresztül, és bemutattuk a képrekonstrukciós eljárás előnyeit is.

Következtetés

A szimulált cadaver boncolások interaktív, többdimenziós rekonstrukciója lehetőséget nyújt műtéti lépések, műfogások gyakorlására, elsajátítására. Az agyalap frontotemporalis, Sylvius-árkon keresztül történő megközelítésének példáján bemutattuk a szimulációs program gyakorlati alkalmazását. A szimulátor segítséget nyújt a műtét előtti fejpozíci-

ós megválasztás vizsgálatában és általa tanulmányozható a fejpozíció-beállítás mély agyi struktúrák – a feltárás során várható – láthatóságára kifejtett hatása. Az oktatóeszköz lehetőséget nyújt mély

agy struktúrák megközelítéséhez szükséges műtéti műfogások tanulmányozására, így az idegsebészeti képzés és műtéti tervezés hatékony eszközévé válhat.

IRODALOM

1. Drake RL. A retrospective and prospective look at medical education in the United States: trends shaping anatomical sciences education. *J Anat* 2013 Apr 19. doi: 10.1111/joa.12054. [Epub ahead of print]
2. McColgan P, McKeown PP, Selai C, Doherty-Allan R, McCarron MO. Educational interventions in neurology: a comprehensive systematic review. *Eur J Neurol* 2013 Mar 29. doi: 10.1111/ene.12144. [Epub ahead of print]
3. Older J. Anatomy: a must for teaching the next generation. *Surgeon* 2004;2(2):79-90.
4. Blaschko SD, Brooks MH, Dhuy MS, Charest-Shell C, Clayman RV, McDougall EM. Coordinated multiple cadaver use for minimally invasive surgical training *JLSLS* 2007;11(4):403-7.
5. Azer SA, Eizenberg N. Do we need dissection in an integrated problem-based learning medical course? Perceptions of first- and second-year students. *Surg Radiol Anat* 2007;29(2):173-80.
6. Battulga B, Konishi T, Tamura Y, Moriguchi H. The effectiveness of an interactive 3-dimensional computer graphics model for medical education. *Interact J Med Res* 2012; 1(2):e2.
7. Oishi M, Fukuda M, Hiraishi T, Yajima N, Sato Y, Fujii Y. Interactive virtual simulation using a 3D computer graphics model for microvascular decompression surgery. *J Neurosurg* 2012;117(3):555-65.
8. Olsson P, Nysjö F, Hirsch JM, Carlbom IB. A haptics-assisted cranio-maxillofacial surgery planning system for restoring skeletal anatomy in complex trauma cases. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2013 Apr 21. [Epub ahead of print]
9. Luciano CJ, Banerjee PP, Sorenson JM, Foley KT, Ansari SA, Rizzi S, et al. Percutaneous spinal fixation simulation with virtual reality and haptics. *Neurosurgery* 2013;72 (Suppl 1):89-96.
10. Nieder GL, Nagy F, Wagner LA. Preserving and sharing examples of anatomical variation and developmental anomalies via photorealistic virtual reality. *Anat Rec B New Anat* 2004;276:15-8.
11. Balogh A, Preul MC, Schornak M, Hickman M, Spetzler RF. Intraoperative stereoscopic QuickTime Virtual Reality. *J Neurosurg.* 2004;100(4):591-6.
12. Trelease RB, Nieder GL, Dørup J, Hansen MS. Going virtual with quicktime VR: new methods and standardized tools for interactive dynamic visualization of anatomical structures. *Anat Rec* 2000;261(2):64-77.
13. Balogh AA, Preul MC, László K, Schornak M, Hickman M, Deshmukh P, et al. Multilayer image grid reconstruction technology: four-dimensional interactive image reconstruction of microsurgical neuroanatomic dissections. *Neurosurgery* 2006;58(1 Suppl):ONS157-65.
14. Schwartz MS, Anderson GJ, Horgan MA, Kellogg JX, McMenomey SO, Delashaw JB Jr. Quantification of increased exposure resulting from orbital rim and orbitozygomatic osteotomy via the frontotemporal transsylvian approach. *J Neurosurg* 1999;91(6):1020-6.
15. Li ST, Zhong J. Surgery for mesencephalic cavernoma: case report. *Surg Neurol* 2007;67(4):413-7.
16. Fujiwara K, Saito K, Ebina T. Saccular aneurysm of the accessory middle cerebral artery—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43(1):31-4.
17. Mizoi K, Yoshimoto T, Nagamine Y, Takahashi A, Ezura M. Surgical removal of giant basal ganglia arteriovenous malformations through the extended transsylvian approach following preoperative embolization—two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1995;35(12):869-75.
18. Taha JM, Tew JM Jr, van Loveren HR, Keller JT, el-Kalliny M. Comparison of conventional and skull base surgical approaches for the excision of trigeminal neurinomas. *J Neurosurg.* 1995;82(5):719-25.
19. Marcus H, Vakharia V, Kirkman MA, Murphy M, Nandi D. Practice makes perfect? The role of simulation-based deliberate practice and script-based mental rehearsal in the acquisition and maintenance of operative neurosurgical skills. *Neurosurgery* 2013;72(Suppl 1):124-30.
20. Alaraj A, Charbel FT, Birk D, Tobin M, Luciano C, Banerjee PP, et al. Role of cranial and spinal virtual and augmented reality simulation using immersive touch modules in neurosurgical training. *Neurosurgery* 2013;72 (Suppl 1):115-23.
21. Chan S, Conti F, Salisbury K, Blevins NH. Virtual reality simulation in neurosurgery: technologies and evolution. *Neurosurgery* 2013;72 Suppl 1:154-64.
22. Haji FA, Dubrowski A, Drake J, de Ribaupierre S. Needs assessment for simulation training in neuroendoscopy: a Canadian national survey. *J Neurosurg* 2013;118(2):250-7.
23. Aboud E, Al-Mefty O, Yaşargil MG. New laboratory model for neurosurgical training that simulates live surgery. *J Neurosurg* 2002;97(6):1367-72.
24. Auer LM, Auer DP. Virtual endoscopy for planning and simulation of minimally invasive neurosurgery. *Neurosurgery* 1998;43:529-37.
25. Neubauer A, Wolfsberger S. Virtual endoscopy in neurosurgery: a review. *Neurosurgery* 2013;72(Suppl 1):97-106.
26. Gorman PJ, Meier AH, Krummel TM. Simulation and virtual reality in surgical education: Real or unreal? *Arch Surg* 1999;134:1203-8.
27. Kockro RA, Serra L, Tseng-Tsai Y, Chan C, Yih-Yian S, Gim-Guan C, et al. Planning and simulation of neurosurgery in a virtual reality environment. *Neurosurgery* 2000;46:118-5.
28. Wong K, Stewart F. Competency-based training of basic surgical trainees using human cadavers. *Anz J Surg* 2004; 74:639-42.
29. Ganju A, Aoun SG, Daou MR, El Ahmadiéh TY, Chang A, Wang L, et al. The role of simulation in neurosurgical education: a survey of 99 united states neurosurgery program directors. *World Neurosurg* 2012 Nov 24. pii: S1878-8750(12)01366-6. doi: 10.1016/j.wneu.2012.11.066. [Epub ahead of print]
30. Oishi M, Fukuda M, Yajima N, Yoshida K, Takahashi M, Hiraishi T, et al. Interactive presurgical simulation applying advanced 3D imaging and modeling techniques for skull base and deep tumors. *J Neurosurg* 2013 Apr 12. [Epub ahead of print]
31. Choudhury N, Gélinas-Phaneuf N, Delorme S, Del Maestro R. Fundamentals of neurosurgery: virtual reality tasks for training and evaluation of technical skills. *World Neurosurg* 2012 Nov 23. pii: S1878-8750(12)01359-9. doi: 10.1016/j.wneu.2012.08.022. [Epub ahead of print]

Amikor a levodopa orális adagolásával
a motoros fluktuációk már nem kontrollálhatók...

VÁLTOZTASSON a levodopa adagolás módján¹

Duodopa
LEVODOPA/KARBIDOPA-MONOHIDRÁT INTESZTINÁLIS GÉL



**A Duodopa segít
a motoros fluktuációk
csökkentésében!**

abbvie

Hivatkozás:

1. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Tolin C és mtsai. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(3):156-163.

Rövidített alkalmazási előírás Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml intesztinális géli (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 jejunális szonda (PEG-J) használatos, melyet percutan endoszkópos gastrotomia során helyeznek be. A dózist a beteg egyéni optimális klinikai választás alapul véve kell beállítani. A Duodopát kezdetben monoterápiában kell alkalmazni. A Duodopa teljes napi adagja három, egyénileg meghatározott dózissból 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 szívelégtelenség, súlyos szívritmuszavar, akut stroke. Nem-szelektív MAO-A-gátlók, valamint szelektív MAO-A-gátlók együttes alkalmazása Duodopával. Olyan állapotok fennállásakor, melyekben adrenerg szerek alkalmazása ellenjavallt, pl. phaeochromocytoma, hyperthyreosis és Cushing-kór. **Mellékhatások:** Amikor az antiparkinson szerek alkalmazását hirtelen függesztették fel, malignus neuroleptikus szindrómára (NMS) emlékeztető tünetegyüttesről számoltak be (izommerevség, láz, a mentális állapot változása, pl. izgatottság, zavartság, coma, valamint emelkedett szérumszint kreatin-foszforináz szint). Ritkán NMS-sel járó szekunder rhabdomyolízist vagy súlyos dyskinesia előfordulását is megfigyelték. A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. Duodopa kezelésben részesülő betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésművelet tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és kényszeres evést. A klinikai vizsgálatok során jelentették be az erózió/fekélyképződést az implantátum helyén, bélvérzést, bél-ischaemiát, bélvérzést, bélperforációt, pancreatitist, peritonitist, pneumoperitoneumot, és posztoperatív sebfejtőzést. A hasi fájdalom ezeknek a tüneteknek lehet. Egyes szövődmények súlyos kimenetelűek lehetnek, pl. műtetet igényelhetnek és/vagy halálhoz vezethetnek. **Nagyon gyakori mellékhatások:** csökkent testsúly, szorongás, álmatlanság, dyskinesia, Parkinson-kór, orthostaticus hypotonia, hányinger, székrekedés, esés. **Gyakori mellékhatások:** anaemia, megnövekedett testsúly, emelkedett aminosav szint (metilmalonil-sav szint emelkedett), emelkedett homocisztein vérszint, csökkent étvágy, B6-vitamin hiány, B12-vitamin hiány, kóros álmok, izgatottság, zavart állapot, hallucináció, impulzív viselkedés, pszichotikus zavar, alvási rohamok, szédülés, dystonia, fejfájás, hypoesthesia, „on/off” jelenség, paraesthesia, polyneuropathia, alszékonyosság, syncope, rendszertelen szívverés, tremor alvászavar, hypertonia, hypotonia, dyspnoe, oropharyngealis fájdalom, aspirációs pneumonia, haspuffadás, hasmenés, szájszárazság, dysgeusia, dyspepsia, dysphagia, flatulencia, hányás, kontakt dermatitis, fokozott verejtékezés, perifériás oedema, izomgörcsök, nyaki fájdalom pruritus, bőrkítetés incontinencia urinae, vizeletretenció kimerültség, fájdalom, asthenia **Nagyon gyakori eszközfüggő mellékhatások:** posztoperatív sebfejtőzés, hasi fájdalom, túlzott sarj-szövetképződés, az eszköz behelyezésének szövődményei, bőrpír a beavatkozás helyén, posztprocedurális váladékozás, fájdalom a beavatkozás során, reakció a beavatkozás helyén. **Gyakori eszközfüggő mellékhatások:** cellulitis a beavatkozás helyén, fertőzés a beavatkozás után, hasi panasz, felhatalmazás, peritonitis, pneumoperitoneum, az eszköz kimosódása / eldugulása, gyomor-bél stoma szövődmény, fájdalom a beavatkozás helyén, posztoperatív ileus, a beavatkozást követő szövődmény / panasz / vérzés. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** A Duodopa nem ajánlott terhesség alatt, hacsak az anya állapotának javulásától várható előny felül nem múlja a magzatot fenyegető esetleges kockázatokat. A Duodopa kezelés idejére meg kell szakítani a szoptatást.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Alkalmazási előírás dátuma: 2014. június 30. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

A LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINALIS GÉL KEZELÉS MAGYARORSZÁGI TAPASZTALATAI ELŐREHALADOTT PARKINSON-KÓRBAN

NAGY Helga^{1,2}, TAKÁTS Annamária¹, TÓTH Adrián¹, BERCZKI Dániel¹, KLIVÉNYI Péter³, DÉZSI Lívia³,
DIBÓ György³, VÉCSEI László^{3,4}, KOVÁCS Norbert⁵, ASCHERMANN Zsuzsa⁵, KOMOLY Sámuel⁵,
VARANNAI Lajos⁶, ZEMLÉNYI Gyöngyi⁶, VALIKOVICS Attila⁶

¹Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

²Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

⁴MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

⁵Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

⁶Borsod-Abaúj-Zemplén-Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Miskolc

HUNGARIAN EXPERIENCES WITH LEVODOPA/ CARBIDOPA INTESTINAL GEL IN THE TREATMENT OF ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Nagy H, MD; Takáts A, MD; Tóth A, MD; Bereczki D MD;
Klivényi P, MD; Dézsi L, MD; Dibó Gy, MD; Vécsei L, MD;
Kovács N, MD; Aschermann Zs, MD; Komoly S, MD;
Varannai L, MD; Zemlényi Gy, MD; Valikovics A, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):385–389.



A Parkinson-kór előrehaladott stádiumát a tartós levodopakezelés szövődményei jellemzik: dyskinesiókkal jelentkező motoros fluktuáció és/vagy az életminőséget jelentősen rontó nem motoros fluktuáció. Ezeket a jelenségeket műszeres terápiás lehetőségekkel – mély agyi stimuláció, apomorfinpumpa, levodopa/carbidopa intestinalis gél (LCIG) -kezelés – jelentősen tudjuk javítani, nemegyszer individuális kezelés formájában. Hazánkban 2011-től érhető el az LCIG-terápia.

Közel 60 tesztelt és 43, LCIG-vel tartósan kezelt beteg adatait foglaltuk össze: a betegségartam, a levodopakezelés időtartama, a motoros és/vagy nem motoros fluktuáció kialakulásának ideje és tünetei mellett a tesztelés és a tartós LCIG-kezelés eredményeit ismertetjük. Részletesen szólunk a várható, technikai mellékhatásokról. Eddigi tapasztalataink mindenben megegyeznek a nemzetközi tapasztalatokkal. A betegek kiválasztásában fontos szempont „a megfelelő terápia a megfelelő betegnek, a megfelelő időben” elv alkalmazása.

Kulcsszavak: előrehaladott Parkinson-kór, motoros és nem motoros fluktuációk, zavaró dyskinesiók, LCIG-kezelés hatékonysága, magyarországi eredmények

In the advanced Parkinson's disease (PD) the late complications of levodopa therapy have to be considered: motor and/or non-motor fluctuations with or without disturbing dyskinesias. The non-motor fluctuations often influence the quality of life (QoL) in a much more negative way compared with the motor symptoms. In the treatment of advanced PD there are several device-aided methods – deep brain stimulation, apomorphine pump, levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) – to improve the symptoms, the QoL, sometimes even in an individual, tailored custom form. The LCIG therapy was introduced in Hungary in 2011.

Here we summarize the data of our patients: we have tested almost 60 patients and in 43 cases we have started this treatment. We analyze the duration of illness, levodopa therapy, motor and non-motor fluctuation of patients and present our experiences with the test phase and the chronic LCIG therapy via PEG/PEJ implantation. We paid attention to the surgery and device – depending side effects. Our experiences are similar to the international data. In patients selection „the right treatment, to the right patient, in the right time” is of importance.

Keywords: advanced Parkinson's disease, motor and non – motor fluctuations, disturbing dyskinesias, effectiveness of LCIG therapy, results in Hungary

Levelező szerző (correspondent): Dr. NAGY Helga, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika;
1083 Budapest, Balassa u. 6. Telefon: (06-1) 210-0337, fax: (06-1) 210-1368. E-mail: helganagy74@gmail.com

Érkezett: 2014. március 5. Elfogadva: 2014. október 14.

www.elimed.hu

Az előrehaladott Parkinson-kórban a motoros és a nem motoros tünetek fluktuációjának kezelése terápiás kihívást jelent. Amikor a különböző hatásmechanizmusú orális gyógyszerek kombinált alkalmazása és a hosszú hatású készítmények nem hoznak kielégítő javulást és ennek következtében a betegek mobilitása, valamint életminősége jelentősen romlik, előtérbe kerülnek az előrehaladott Parkinson-kór kezelési lehetőségei: a mély agyi stimuláció (DBS), a folyamatos subcutan apomorfín-infúzió és a folyamatos levodopa/carbidopa intestinalis gél infúzió (LCIG)^{1,2}.

Folyamatos adagolást biztosító programozható pumpa segítségével PEG/J rendszeren keresztül (percutan endoszkópos gasztrosztóma és jejunális szonda) a vékonybél felső szakaszába adagolt levodopa/carbidopa gél állandó és egyenletes dopaminerg stimulációt biztosít, ezzel a fizioológias működést célozza meg. A levodopa étkezéstől, a gyomor teltségétől és gyomorürüléstől független felszívódását a PEG/J gyomrot „áthidaló” rendszere biztosítja, közvetlenül a felszívódás helyére adagolva gyógyszert. A fizioológias folyamatos dopaminerg stimulációt biztosító hatás következtében csökken a motoros fluktuáció, a betegek mozgásteljesítménye egyenletesebbé válik, nő a napi összesített „on” és csökken a napi összesített „off” idő, valamint csökken a zavaró dyskinesiak mennyisége és mértéke³⁻⁶.

Az LCIG-terápia Magyarországon 2011 óta alkalmazható. 2011 júniusától két centrumban, a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáján és a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján kezdtük el az előrehaladott Parkinson-betegek kezelésében alkalmazni. Hamarosan további két centrum csatlakozott ehhez a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Neurológiai Osztálya.

A centrumokban, ahol a betegek tesztelését, kezelését és gondozását végezzük, a betegbevonások 2011 júniusától folyamatosak. Most a magyarországi centrumokban 2014 januárjáig LCIG-vel kezelt betegekkel kapcsolatos tapasztalatainkat, adatainkat foglaljuk össze.

2011 júniusától a négy centrumban összesen 59 beteget teszteltünk, ezekből 43 betegnél kezdtük el az LCIG-kezelést.

Az LCIG-kezelés elindítása előtt a tesztfázis szakaszban ellenőrizhető a terápiás hatékonyság, valamint a beteg megismerheti és megtanulhatja ezt a kezelési módszert. Nem minden beteg lesz alkalmas a kezelésre és egyéni döntés alapján végül nem minden esetben választják ezt a terápiás módszert.

Minden esetben a klinikai tünetek, az indikációk és kontraindikációk figyelembevételével, a nemzetközi ajánlások megfontolásával⁷⁻¹¹, a tesztelt terápi-

ás hatékonyság, valamint a beteg egyéni döntése alapján határoztunk a kezelés elkezdése mellett².

A Magyarországon elérhető előrehaladott Parkinson-kórban alkalmazható műszeres kezelések, a DBS- és LCIG-terápia közül a betegek egy részénél a DBS-kezelés kontraindikációi – társbetegség miatti antikoaguláns kezelés, demencia, pszichiátriai kórképek (depresszió, pánikbetegség, pszichotikus epizódok, dopamin-diszregulációs szindróma) – miatt határoztunk az LCIG-tesztelés, majd – terápia mellett. A betegek másik részénél az egyéni döntése alapján választottuk az LCIG-kezelést a két lehetőség közül.

A tesztelt betegek 73%-ában vezettük be az LCIG-terápiát, adataink megegyeznek a nemzetközi felmérésekkel¹²⁻¹⁴. A tesztelés után a kezelést nem kezdtük el öt esetben a nem megfelelő terápiás hatékonyság, kilenc esetben a beteg döntése (általában nem tudták megszokni az együttélést a pumpával, a szondával), egy esetben paranoia kialakulása és egy esetben a kezeléstől független haláleset miatt. A tesztfázisban mutatott nem kielégítő terápiás hatás oka többnyire a szűk terápiás ablak volt. A csak tesztelésen átesett betegek esetében az előzetes levodopakezelés időtartama hosszabb volt, összevetve az LCIG-terápiában részesülő betegekkel [$t(54)=-2,1$, $p=0,05$] (**1. ábra**). Összhangban a nemzetközi adatokkal¹², azt a feltételezésünket támaszthatja alá, hogy ez a kezelési eljárás a betegség előrehaladott stádiumában hatékony és a késői Parkinson-kórban hatékonysága és alkalmazhatósága csökken.

Az összes tesztelt beteg közül 23 nő és 36 férfi, a kezelt betegek közül 14 nő és 29 férfi volt.

Az életkor 46 évtől 84 évig (átlag 65,8 év) terjedt (**2. ábra**)¹². Tapasztalataink alapján a fiatalabbak könnyebben megszokták, megtanulták ezt a módszert és könnyebben, hamarabb tudunk elérni stabil klinikai állapotot. Jelentős életminőség-javulást a fiatalabbak és a még aktívan dolgozók esetében tapasztaltunk.

A betegségstartam négy évtől 34 évig (átlag 13,3 év), a levodopakezelés időtartama négy évtől 33 évig (átlag 11,8 év), a motoros fluktuáció időtartama egy évtől 18 évig (átlag 5,3 év) terjedt (**2. ábra**). Adataink hasonlóak a nemzetközi adatokhoz¹²⁻¹⁶. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a levodopakezelés időtartama és a motoros fluktuációkkal jellemezhető periódus hossza között ($r=0,5$, $p<0,05$). Az összefüggés azonban mérsékelt erősségű volt, ami arra utal, hogy a motoros fluktuáció kialakulásában a levodopakezelés időtartamán kívül más tényezők is szerepet is játszanak (például egyéni vulnerabilitás, levodopadózis).

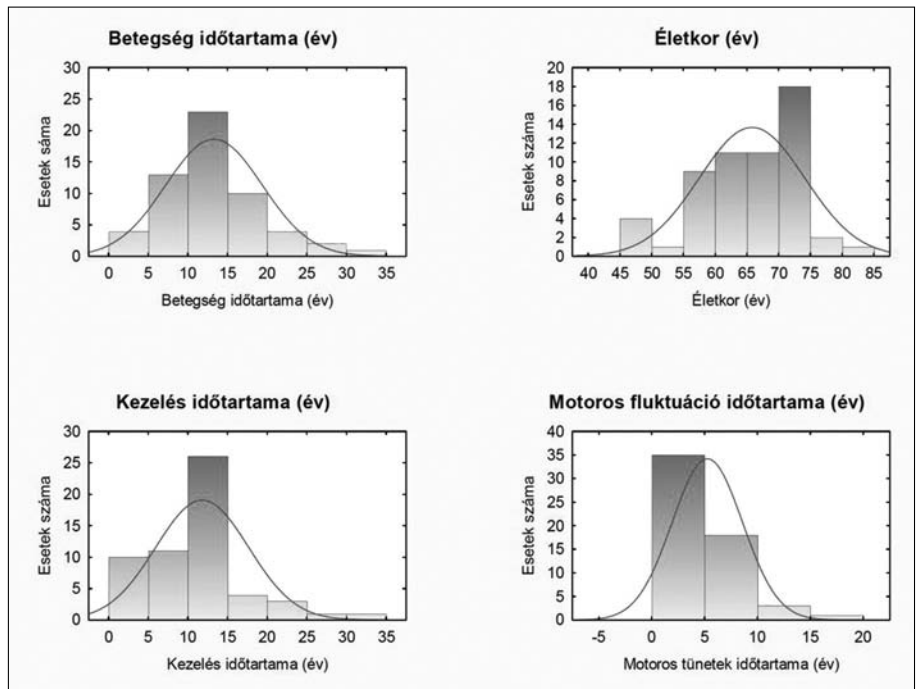
A tesztelés alatt és a terápia bevezetésekor a

megfelelő adagolási dózisek beállításához, valamint a betegek követése, gondozása során a további finom módosítások és klinikai állapot felmérése céljából az egyes betegeknél „on-off” naplót vezetünk, amiben hétfokozatú skálán óránként értékeljük a beteg változó motoros tüneteit. Ezek alapján egyénre szabott kezelés állítható be. Az egyszerűsített „on-off” napló, a betegek beszámolója, a vezetett betegnaplók, a szakápolói rendszer monitorozó tevékenysége és a rendszeres kontrollvizsgálatok alapján jelentősen megnövekedett napi összesített „on” időszakot, jelentősen csökkent összesített „off” periódusokat és kevesebb zavaró dyskinesziát tapasztaltunk.

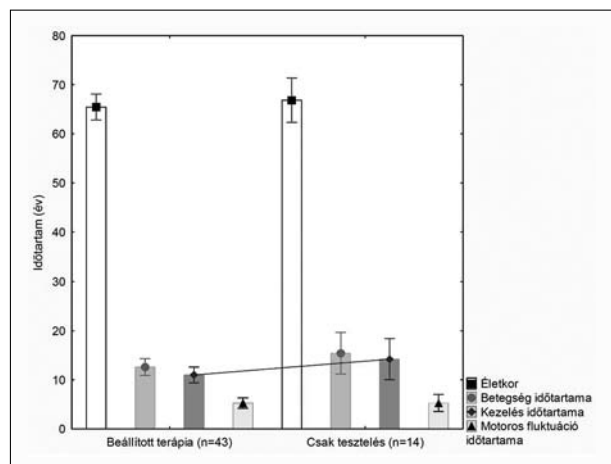
A betegek a motoros tünetek javulása mellett a nem motoros tünetek javulásáról is beszámoltak, több esetben elsősorban a nem motoros tünetek csökkenése befolyásolta pozitívan életminőségüket, a motoros panaszok jelentősége másodlagos volt. Ezek alapján mérlegelendő az LCIG-terápia bevezetése elsősorban a kifejezett, nem motoros tünetek fluktuációjától szenvedő betegek esetében, enyhébb motoros fluktuáció ellenére is, hiszen a nemzetközi vizsgálatok alapján az életminőség szorosabb összefüggést mutat a nem motoros, mint a motoros tünetekkel¹⁷⁻¹⁹. A nem motoros tünetek közül a fáradékonyság csökkent és a hangulat javult elsősorban, de a pánikrohamok és az ezzel járó vegetatív tünetek, valamint az alvászavarok is ritkábbak lettek. Az obstipációs panaszokban és egy esetben a kizárólag az „off” ideje alatt jelentkező ortosztatisz hipotóniában észleltünk kifejezett javulást. A fájdalmas dystoniáktól szenvedő betegek panaszai is jelentősen mérséklődtek. A nem motoros tünetek javulását a dopaminfüggő nonmotor-jelenségek fluktuációjának csökkenésével hozzuk összefüggésbe.

Tervezzük a motoros, a nem motoros tünetek és fluktuáció, a zavaró dyskinesziák, valamint az életminőség változásait az egyes centrumokban egységes klinikai skálák használatának bevezetésével tovább objektivizálni.

Hat betegnél fejeztük be az LCIG-kezelést: két esetben a beteg nem tudta megszokni, tolerálni a PEG/J szonda- és pumparendszert, egy esetben pszichotikus tünetek kialakulása miatt, egy diabetes



1. ábra. LCIG-kezelésben részesülő és a tesztelési szakaszban kiesett betegek adatainak összehasonlítása. Az ábra az átlagos időtartamot mutatja években, a hibásávok a standard hibát mutatják. A kiesett betegek esetében a levodopakezelés időtartama hosszabb volt, összvetve a végleges kezelésben részesülő betegekével [$t(54)=-2,1$, $p=0,05$]



2. ábra. A tesztelt és kezelt betegek adatainak eloszlása (a Parkinson-kór betegség tartama, a betegek életkora, a levodopakezelés időtartama, a motoros fluktuáció időtartama). Az ábra vízszintes tengelye minden esetben az időtartamot jelenti években, míg a függőleges tengelyen az egyes időintervallumokhoz tartozó esetszámok láthatóak. A görbe a gaussi eloszlást mutatja

mellitusban szenvedő betegnél kifejezetten ingadozó vércukorszint miatt (felszívódási problémák?), egy betegnél szociális okok miatt, valamint egy

esetben a kezeléstől független betegség és haláleset miatt. Ezeket a betegeket orális kezelésre állítottuk vissza. Az LCIG-kezelés nagy előnye, hogy bármikor szüneteltethető, visszafordítható és megszüntethető, nem jelent nehézséget a visszatérés az orális kezelésre.

Az LCIG-kezelés alatt fellépő szövődmények négy csoportra oszthatók^{12, 16, 20–23}:

1. A sebészeti beavatkozáshoz köthető (PEG/J kialakítása): a lokális fájdalom gyakori, azonban csak néhány napig tart; a peritonitis általában lokális, két esetben fordult elő és antibiotikus kezelésre gyógyult.

2. A sztómával kapcsolatos problémák: lokális gyulladások, fertőzések, váladékozás átmenetileg gyakran előfordulnak, helyi kezelést igényelnek; krónikus gyulladás vagy szisztémás kezelést igénylő gombás, bakteriális fertőzés két esetben fordult elő; egyes betegek sarjszövetképződésre hajlamosabbak, náluk ez visszatérő probléma, általában sebészi úton kezelhető (kimetszés, lézeres eltávolítás, ezüsttartalmú készítmény használata).

3. A PEG/J szondarendszer és csatlakozó rendszerrel kapcsolatos: a jejunalis szonda megtöretése, csomóképződés, kicsúszása több esetben előfordult, endoszkópos cserét igényelt; a csatlakozók elhasználódása, rongálódása szintén cserével oldható meg.

4. A pumpával kapcsolatos: a technikai problémákat szervizeléssel vagy cserével orvosolni tudtuk.

Általában a szövődmények és komplikációk gyorsan rendezhetőek voltak, bizonyos esetekben a kezelés átmeneti, rövid ideig tartó felfüggesztését tették szükségessé, ami alatt a beteg visszatért az orális levodopakezelésre. A felsorolt szövődmények miatt kezelést nem kellett véglegesen befejezni.

A nemzetközi irodalomban közölt, B₁₂-vitaminhiánnyal összefüggésbe hozott polyneuropathia gyakoribb előfordulása miatt elkezdtük a szérumb₁₂-szint-ellenőrzését betegeink esetében^{12, 24, 25}.

Mind az orvos és mind a beteg számára könnyebbé teszi, hogy az LCIG-kezelést általában monoterápiaként alkalmazzuk a szükség esetén meghagyott éjszakai orális gyógyszer mellett. Bizonyos esetekben folyamatos, 24 órás kezelés is alkalmazható.

A szakápolói hálózat, a folyamatos konzultációs lehetőség és bármikor elérhető segítség, valamint a rendszeres kontrollok a betegek számára biztonságérzetet nyújtanak.

Összefoglalás

Tapasztalataink alapján a sikeres LCIG-kezelés feltételei a megfelelő betegbeválasztás, a terápia bevezetésének a betegség stádiumához illeszkedő megfelelő időzítése, az alapos beteg- és hozzátartozófelvilágosítás és -edukáció, valamint a jól képzett és működő gondozóhálózat. Az LCIG-kezeléssel individuális kezelést valósíthatunk meg, a dózis 24 órán belül, vagy a délelőtti és délutáni órákban is változtatható, és így eljuthatunk a „jól kezelt” beteghez („well-treated patient”).

A nemzetközi tapasztalatoknak megfelelően az előrehaladott Parkinson-kóros betegek kezelésében az LCIG-terápia hatásosnak és biztonságosnak, valamint hosszú távú kezelésre alkalmasnak bizonyult. Ezt klinikai vizsgálatok^{26, 27}, ezen belül randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat is igazolta²⁸.

A szerzőket a TÁMOP 4.2.1.B-09/1/KMR pályázat támogatta.

IRODALOM

1. *Aschermann Zs, Kovács N, Komoly S.* Folyamatos dopaminerg stimuláció Parkinson-kórban: lehetőségek 2013-ban. *Ideggyogy Sz* 2013;66:209-10.
2. *Takáts A, Nagy H, Radics P, et al.* Kezelési lehetőségek a Parkinson-kór előrehaladott stádiumában. *Ideggyogy Sz* 2013;66(11-12):365-71.
3. *Senek M, Nyholm D.* Continuous drug delivery in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2014;28(1):19-27.
4. *Gershanik OI, Jenner P.* Moving from continuous dopaminergic stimulation to continuous drug delivery in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19(12):1502-8.
5. *Abbruzzese G, Barone P, Bonucelli U, Lopiano L, Antonini A.* Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Functional Neurol* 2012;27:147-54.
6. *Nyholm D.* Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: A review for efficacy and safety. *Parkinsonism and Rel Disord* 2012;18:916-29.
7. *Antonini A, Tolosa E.* Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009;9:859-67.
8. *Cenci MA, Ohlin KE, Odin P.* Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS and Neurol Disord – Drug Targets* 2011;10:670-84.
9. *Odin P, Antonini A, Wolters E, Chaudhuri KR.* Selecting

- patients for continuous dopaminergic stimulation therapy. *European Neurological Review* 2011;6:21-26.
10. *Fernandez HH, Odin P.* Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):907-19.
 11. *Fox S, Katzenschlager R, et al.* The movement disorder society evidenced-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(Suppl 3):S2-41.
 12. *Klivényi P, Vécsei L.* Levodopa/carbidopa géllal végzett klinikai vizsgálatok. *Ideggyogy Sz* 2014;67(1-2):5-8.
 13. *Nyholm D, Remahl N, Dizdar N, et al.* Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
 14. *Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al.* Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
 15. *Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, et al.* Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:205-7.
 16. *Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, et al.* Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012;126:29-33.
 17. *Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, et al.* Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24:1468-74.
 18. *Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al.* The impact of non motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406.
 19. *Barone P, Antonini A, et al.* The Priamo Study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;15;24(11):1641-9.
 20. *Zibetti M, Merola A, Ricchi V, et al.* Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J Neurol* 2013;260:105-14.
 21. *Devos D.* Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:993-1000.
 22. *Clarke CE, Worth P, Grosset D, et al.* Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord* 2009;15:728-41.
 23. *Nyholm D.* Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: A review of efficacy and safety. *Parkinsonism Rel Disord* 2012;18(8):916-29.
 24. *Johansson A, Nyholm D.* Continuous delivery of energy or L-dopa: Identifying advantages and limitations of DBS and levodopa-carbidopa intestinal gel in the absence of head-to-head comparisons. *Basal Ganglia* 2009;2:221-6.
 25. *Müller T, van Laar T, et al.* Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(5):501-7.
 26. *Nyholm D, Lewander T, Johansson A, et al.* Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:63-73.
 27. *Zibetti M, Merola A, et al.* Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol* 2014;21(2):312-8.
 28. *Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141-9.

SZEMÉLYRE SZABOTT KOPONYACSONTPÓTLÁSOK CAD-CAM TECHNOLÓGIA FELHASZNÁLÁSÁVAL

VITANOVICS Dusan¹, MAJOR Ottó¹, LOVAS László², BANCZEROWSKI Péter^{1, 3}

¹Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Járműelemek és jármű-szerkezet analízis Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, ÁOK, Idegsebészeti Tanszék, Budapest

TAILORED CRANIOPLASTY USING CAD-CAM TECHNOLOGY

Vitanovics D, MD; Major O, MD, PhD; Lovas L, PhD; Banczerowski P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):390–396.

Bevezetés – A koponyacsont hiányok legnagyobb része műtéti beavatkozás következményeként jön létre. A csontdefektust meghatározott időn belül, általában 6–8 hét múlva pótolni kell, tekintettel arra, hogy a csont hiány pótlása javítja az agyi keringést. Számos sebészeti technika és anyag áll rendelkezésre a cranioplastica elvégzésére.

Munkacsoportunk a koponyacsont hiány pótlására előnyös tulajdonságai miatt polietilén használt. A szerzők saját fejlesztésekkel kiegészített eljárást mutatnak be dolgozatukban, amely a korszerű orvosi és mérnöki technikák felhasználásával személyre szabott mesterséges csontpótlásra nyújt lehetőséget.

Módszer – 2004 és 2012 között 19 beteget operáltunk koponyacsont hiánnyal, és összesen 22 darab egyedi tervezésű 3D implantátumot ültettünk be. A betegek átlagéletkora 35,4 év volt. Tizenkét betegnél primer cranioplastica történt, míg hét betegnél legalább egyszer történt próbálkozás a hiány pótlására, de az implantátumot infekció vagy egyéb ok (csontnecrosis, -törés) miatt el kellett távolítani. Minden betegnél natív és csontablakos 1 mm-es felbontású koponya-CT-t készítettünk. A 3D tervezés az eredeti CT-felvételek felhasználásával történt az általunk választott design programban. A gyártás során számítógéprevezérelt sztergera segítségével a hiányba pontosan illeszkedő modellt készítettünk. A műtét során a koponyacsont hiányát feltártuk, az implantátumot mini titánlemezek és csavarok segítségével rögzítettük. Minden betegünkönél kontroll-CT-vizsgálatot végeztünk három, hat és 12 hónappal a műtét után. Ezekben az időpontokban neurológiai állapotfelmérés történt.

Eredmény – Huszonegy polietilén és egy titánimplantátumot ültettünk be. A betegek átlagos követési ideje 21,5 hónap volt (2–96 hónap között változott). Tizenkét beteget (63,15%) több mint egy éven át követtünk. Intraoperatív implantátummódosításra nem került sor. A CT-vizsgálatok alapján mind a 22 implantátum pontosan illeszkedett a

Objective – The majority of cranial defects are results of surgical intervention. The defect must be covered within reasonable period of time usually after 4–6 week given the fact that the replacement of bone improve the brain circulation. Number of surgical techniques and materials are available to perform cranioplasty. Due to favorable properties we chose ultra high molecular weight polyethylene as material. In this paper the authors show a procedure which allows tailored artificial bone replacement using state of art medical and engineering techniques.

Methods – between 2004 and 2012, 19 patients were operated on cranial bone defect and a total of 22 3D custom-designed implants were implanted. The average age of patients was 35.4 years. In 12 patients we performed primary cranioplasty, while seven patients had the replacement at least once. Later the implants had to be removed due to infection or other causes (bone necrosis, fracture). All patients had native and bone-windowed 1 mm resolution CT. The 3D design was made using the original CT images and with design program. Computer controlled lathe was used to prepare a precise-fitting model. During surgery, the defect was exposed and the implant was fixed to normal bone using mini titanium plates and screws. All of our patients had control CT at 3, 6 and 12 months after surgery and at the same time neurological examination.

Results – Twenty-one polyethylene and one titanium implants were inserted. The average follow-up of the patients was 21.5 months, ranged from two to 96 months. We follow 12 patients (63.15%) more than one year. No intraoperative implant modifications had to be made. Each of the 22 implant exactly matched the bone defect proved by CT scan. No one of our patients reported aesthetic problems and we did not notice any kind of aesthetic complication. We had short term complication in three cases due to cranioplasty, subdural, epidural haemorrhage and skin defect.

Levelező szerző (correspondent): Dr. VITANOVICS Dusan, Országos Idegtudományi Intézet, 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 251-2999, mobil: (06-30) 240-8147, fax: (06-1) 251-5678.

Érkezett: 2014. április 30. Elfogadva: 2014. szeptember 9.

www.elitmed.hu

csontszélekhez. A plasztikával kapcsolatban esztétikai probléma egyik betegünkénél sem merült fel. Rövid távú szövődmenyt három esetben észleltünk subduralis, epiduralis haematoma, illetve bőrfolytonossági hiány formájában.

Következtetés – A polietilén alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. Saját anyagunkban nem fordult elő fertőzés, mely a megfelelő előkészítés fontosságát hangsúlyozza.

Kulcsszavak: koponyacsontpótlás, cranioplastica, CAD-CAM, UHMW-PE

Conclusion – Polyethylene is in all respects suitable for primary and secondary cranioplasty. Combined with 3D CAD-CAM method excellent aesthetic and functional result was achieved. In our study no case of infection occurred. Proper preoperative preparation is important.

Keywords: cranial bone replacement, cranioplasty, CAD-CAM, UHMW-PE

A koponyacsonti hiányok legnagyobb része műtéti beavatkozás következményeként jön létre. Leggyakrabban koponyacsont-daganatok vagy a koponyacsontot infiltráló daganatok (például meningeoma), osteomyelitis, darabos koponyatörések műtéti megoldása után maradhatnak vissza csonthiányok. Emellett azon különböző etiológiájú kórképekben [koponyatrauma, állományvérzés, empyema, malignus media occlusio (MMO), herpes simplex vírusencephalitis], amikor az intracranialis nyomás (gyógyszeres dehidráló és barbiturátkezelés, hiperventilálás, kamrai liquorelvezetés ellenére) befolyásolhatatlanul emelkedik, az intracranialis nyomás csökkentésére egy- vagy kétoldali dekompresszív craniectomiát készítünk¹.

A nyomásviszonyok rendeződését követően a csontdefektust belátható időn belül (általában 6–8 hét múlva) pótolni kell (korai cranioplastica), mert a csonti hiány pótlása javítja az agyi keringést^{2,3}.

A nagy terjedelmű, illetve bonyolult alakú koponyacsonti hiányok pótlása gondos preoperatív tervezést igényel, hogy megfelelő funkcionális és esztétikai eredmény legyen elérhető.

Fontos szempont a megfelelő anyag kiválasztása. Az ideális anyag azonnali védelmet nyújt, esztétikailag tökéletes, oszteoinduktív és oszteokonduktív tulajdonságokkal rendelkezik. Számos sebészeti technika és anyag áll rendelkezésre a cranioplastica elvégzésére.

A saját csont megfelel ezeknek az elvárásoknak. Speciális feldolgozás után mélyhűtve tároljuk közvetlen autoreimplantáció céljából. A saját csont visszaültetését követően azonban gyakrabban fordulhat elő nehézség. Ezek közé tartozik a csont felszívódása, a magas fertőzési ráta⁴, illetve nem áll mindig rendelkezésre megfelelő méretű és mennyiségű csont (például koponyatrauma után). Amennyiben saját csont nem áll rendelkezésre, idegen anyagok beültetésére kényszerülünk (alloplastic cranioplastica).

A polimetil-metakrilát (PMMA) a legszélesebb körben alkalmazott anyag (gyári néven Cemex[®]) a magyarországi gyakorlatban. Granulátum/monomer alakban kapható és fiziológiás sóval összekeverve polimerizálódik, illetve szilárdul meg. A koponyacsont hiányának megfelelő implantátum kézi formázással történő elkészítéséhez körülbelül 15 perc áll rendelkezésre. A PMMA megszilárdulását követően kézzel nem alakítható, ezután mechanikai jellegű módosítások hajthatóak végre. Kisebb nagyságú, illetve egyszerű geometriájú hiányok esetében a mindennapi gyakorlatban megfelelő pontossággal alkalmazható a hiány lefedésére. Bonyolult alakú és geometriájú, váltakozó csontvastagságot, illetve csontszéli egyenetlenségeket követő implantátum elkészítése nem lehetséges ezzel a módszerrel. Irodalmi adatok alapján a PMMA-implantátumok 4–13,8%-át cserélni kell⁵.

Alloplasticus koponyacsontpótlásra fémlemezek is alkalmazhatóak (tantál, rozsdamentes acél). A metalloplasztika Magyarországon nem terjedt el, elsősorban a költségigényes alapanyag miatt (titán).

Számos műanyag is rendelkezésre áll a koponyacsonti hiány pótlására, ezek közé tartozik az ultra high molecular weight polyethylen (UHMW-PE), a carbon-fiber-reinforced polymer (CFRP), a polyether ether ketone (PEEK), illetve a polipropilén-poliészter. Előnyös tulajdonságai miatt munkacsoportunk választása az UHMW-PE-re, közneven porózus polietilénre esett. High-modulus polyethylen (HMPE) néven is ismert, extrém hosszú láncsal rendelkezik. A hosszabb lánc arra szolgál, hogy a terhelést hatékonyabban át tudja adni a polimer váznak az intermolekuláris kölcsönhatások megerősítésével. Olyan kemény anyagot eredményez, melynek törési szilárdsága a legnagyobb az összes jelenleg készülő termoplasztikus anyag között. Az UHMW-PE szagtalan, és nem toxikus anyag. Ellenáll a korrozív anyagoknak az oxidáló savak kivételével. Elérhető árú, kereskedelmi forgalom-

1. táblázat. A csontiány keletkezésének okai

Etiológia	A betegek száma	Százalékos arány
MMO – hemispaniectomia	4	21,05%
herpesencephalitis	1	5,25%
empyema	1	5,25%
AVM kapcsán ICH	1	5,25%
implantátumtörés	1	5,25%
trauma	11	61%

ban kapható a medical grade UHMW-PE, mely megfelel a követelményeknek és az előírásoknak (ORKI engedéllyel rendelkezik). Primer és szekunder cranioplasticára egyaránt alkalmas^{6-9, 10-13}.

Újabb kísérletek folynak olyan anyagok alkalmazásával, melyeknek osteogeneticus képességük van. Ezek közé tartozik a human adipose-derived stem cell (hASC), illetve a bone morphologic proteine (BMP-2). Az emberi zsírszövetből származtatott őssejtek (hASC) osteogeneticus kapacitását használva és a csontregenerációra kifejtett hatását vizsgálva számos modell készült, melyek kombinálják a biológiailag felszívódó 3D vázat és a hASC-t. Jelenleg a kompozit polimer-kerámia skeletont tűnik a leginkább alkalmasnak a hASC hordozójaként. A polimer reológiai tulajdonságai beállíthatók, míg a kerámia hozzájárul a mechanikai tulajdonságok javításához, az oszteoindukcióhoz és az oszteokondukciónak¹⁴.

A BMP-2 szivacsos csonttal vagy acelluláris kollagén szivaccsal kombinálva a jövőben szintén képezhet csontregenerációra alkalmas szubsztrátot¹⁵.

A mindennapi klinikai gyakorlatban jelenleg nincs lehetőség az említett aktív osteogenezist kifejtő anyagok használatára.

Az implantátumkészítés módja történhet kézi formázással, előzetes mintavétellel kiegészített módon vagy digitális módszerrel kialakítottan (computer aided design, computer aided manufacturing, CAD-CAM, 3D printer).

IMPLANTÁTUMKÉSZÍTÉS CAD-CAM MÓDSZERREL

Az 1990-es évek második felében a kutatók kidolgozták a CAD implantátummodell készítésének lehetséges módozatait, valamint az eltelt időszak alatt kiderültek az egyes módszerek előnyei és hátrányai. Az ezzel kapcsolatos kutatásokat Hieu és társai 2003-as cikke¹⁶ foglalja össze. Kisebb méretű implantátumoknál a szimmetriaelvet alkalmazták, nagyobb méretűeknél adatbázisban kerestek hasonló koponyaalakot kiindulási pontnak. A nagyobb méretű, nem szimmetrikus vagy rendszertelen

elhelyezkedésű csontiányok pótlása azonban a mai napig nehéz feladat. Ebben az esetben döntő szerepet játszik a modell készítőjének ügyessége, az orvos, a tervező (CAD) és a gyártó együttműködése (CAM). Az első cikk 1995-ben jelent meg a CAD-CAM módszer alkalmazásának lehetőségeiről az implantátum készítésében a magyar irodalomban¹⁷.

A szerzők olyan saját fejlesztésekkel kiegészített eljárást mutatnak be, amely a korszerű orvosi és mérnöki technikák felhasználásával személyre szabott mesterséges csontpótlásra nyújt lehetőséget.

Anyag és módszer

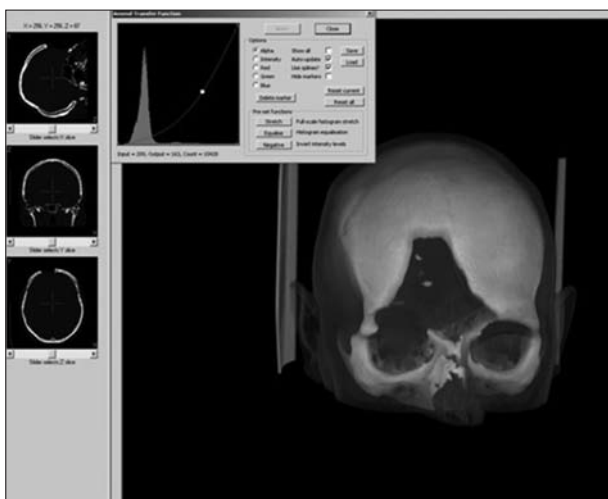
2004 és 2012 között 19 beteget operáltunk koponyacsontiány miatt. Összesen 22 egyedi tervezésű 3D implantátumot ültetünk be. A betegek átlagéletkora 35,4 év volt. A legfiatalabb betegünk nyolc éves, a legidősebb 56 éves volt.

Tizenkét betegnél primer cranioplastica történt, míg hét betegnél történt korábban koponyacsontiány-pótlás, melyet később infekció vagy egyéb ok (csontnecrosis, -törés) miatt el kellett távolítani. A csontdefecit etiológiáját az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

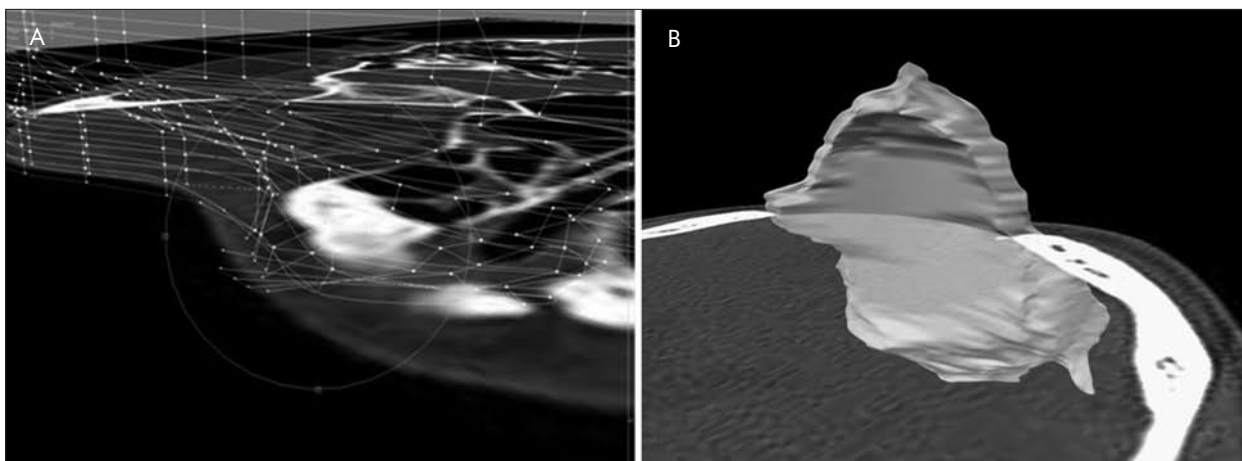
Minden betegnél a preoperatív kivizsgálás részeként orr-garat tenyésztést végeztünk, illetve csak negatív tenyésztés birtokában történt meg a cranioplastica beavatkozás.

AZ UHMW-PE IMPLANTÁTUM TERVEZÉSE ÉS GYÁRTÁSA

Minden betegnél natív és csontablakos 1 mm-es felbontású koponya-CT-vizsgálatot készítettünk. A következő lépésben a 2D adatokat 3D adatokká alakítottuk. Ezt követően a csontiányt láthatóvá tettük 3D-ben (**1. ábra**). A 3D tervezés az eredeti CT-felvételek felhasználásával történt az általunk választott CAD programban. Nem használtunk renderelt, azaz számítógép által kiszámított képet a pontosabb tervezés miatt. Az implantátum pontosságát 3D térben ellenőriztük úgy, hogy a vektorizált implantátumképet és az eredeti CT-képet összefűztük és rétegenként néztük az illeszkedési pontokat (felszínek és határok ellenőrzése, **2A, B ábra**). A tervezést követően – amennyiben bonyolult alakú implantátumról volt szó – próbaimplantátumot gyártottunk és élőben ellenőriztük annak pontosságát. Ha a szélek és a felszínek jól illeszkedtek, következett a gyártás. A gyártás során számítógépvezérelt eszterga segítségével készítettük el a hiányba pontosan illeszkedő modellt. Az implantátumot a műtői felhasználás előtt alacsony hőmérsékletű gáziparazma-sterilizálóban sterilizáltuk.



1. ábra. A frontális csontiány 3D CT-rekonstrukciós képe



2. ábra. Az implantátum tervezési folyamata. A) A vektorizált implantátum CT-vel összefűzve, B) 3D implantátum CT-szelettel összefűzve

MŰTÉTI BEHELYEZÉS

A műtét során feltártuk a koponyacsont hiányát és felkerestük a csontszéleket. Az implantátum behelyezését követően mini titánlemezek és csavarok felhasználásával azt rögzítettük az ép csontszélhez, majd felette egy rétegben zártuk a bőrt.

Minden betegnél kontroll-CT-vizsgálatokat végeztünk három, hat és 12 hónappal műtétet követően. A vizsgálatok alkalmával neurológiai vizsgálat is történt.

Eredmények

Huszonegy UHMW-PE és egy titánimplantátumot ültettük be. A betegek átlagos követési ideje 21,5

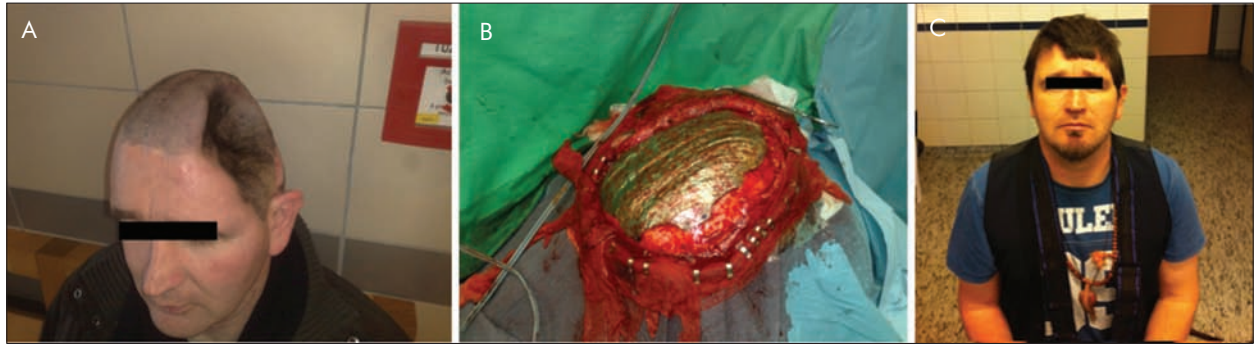
hónap volt, 2–96 hónap között változott. Tizenkét beteget (63,15%) több mint egy éven át követtünk. Intraoperatív implantátummódosításra nem került sor. Valamennyi (22 db) implantátum pontosan illeszkedett a csontiányhoz. Esztétikai problémát egyik betegünk sem jelzett.

Rövid távú szövődményt három esetben észleltünk. Egy esetben nagyméretű subgalealis haematoma miatt annak kiürítésére került sor. Egy esetben az eredetileg fennálló véralvadási zavarok miatt az implantátum beültetését követően epidurális haematoma alakult ki. Emiatt az implantátum kivételére került sor, majd a haematoma kiürítését követően azt visszahelyeztük. Egy esetben a bőr folytonossági hiányát plasztikai beavatkozással kezeltük (elforgatott bőrlebeny). Ennek elégtelensége miatt a későbbiekben újabb plasztikai beavatkozást, majd az egyik oldali implantátum eltávolítását végeztük. Hosszú távra nyúló szövődményünk

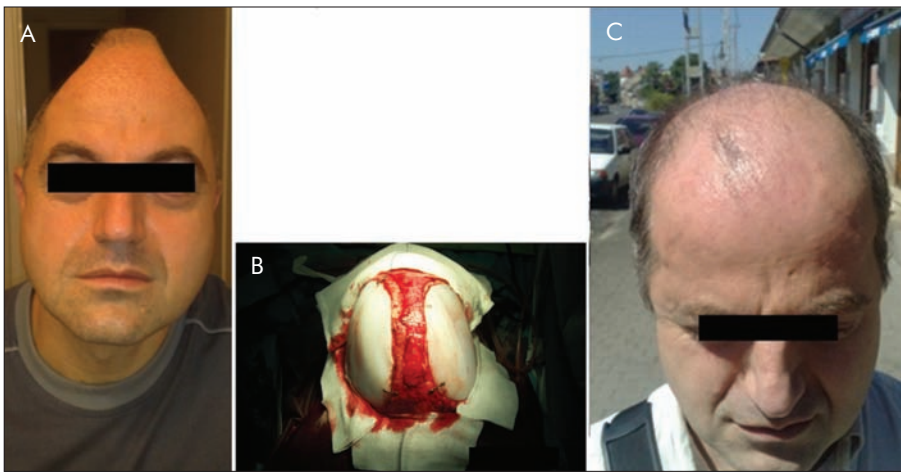
ebben az egy esetben fordult elő (5,2%) (kétoldali implantátumbeültetésen esett át).

ILLUSZTRATÍV ESETEK

1. A 25 éves férfi beteget 2009. december 19-én operáltuk bal oldali MMO miatt (jobb oldali hemiplegia, jobb oldali facialis paresis, szenzomotoros aphasia, anisocoria), mely során bal oldali hemisziectomia történt. Ezt követően másik intézménybe került, ahol 2010. január 26-án koponya CT-vizsgálat nagyméretű abscessust igazolt. Hosszan tartó drenálást, illetve antibiotikus kezelést követően (10 hónap!) gyógyult. 2010. november 26-án bal oldali csontdefektusát előre gyártott titánimplantátummal pótoltuk. Sikeres rehabilitációt követően betegünk botal járóképes (jobb oldali hemiplegiája



3. ábra. Az 1. beteg képe. **A)** A cranioplastica előtt, **B)** műtét közben, **C)** hat hónappal műtét után (titánimplantátum látható)



4. ábra. A 2. beteg képe. **A)** Kétoldali defektus szemből, **B)** a behelyezett és rögzített implantátumok műtéti képe, **C)** három hónappal a műtét után

felső végtagi túlsúlyú, közepes fokú hemiparesissé oldódott, aphasiája motoros jellegű és közepes fokú) és önálló életvitelre képes (**3A, B, C ábra**).

2. A 43 éves férfi betegünket akut subduralis haematoma miatt operáltuk 2007. november 18-án, majd a posztoperatív szakban uralhatatlan intracranialis nyomásfokozódás alakult ki, így kétoldali dekompresszív craniectomiát végeztünk. Állapota fokozatosan javult, pszichomotoros meglassultságon kívül enyhe kezűgyetlenség maradt vissza. Sajátcsont-visszahelyezés után 2009-ben hosszas subfebrilitas/febrilitas jelentkezett, melynek hátterében sajátcsont-necrosist dignosztizáltunk (laboratóriumi vizsgálatok, koponyaröntgen, illetve -CT-kép alapján). Kivétel mellett döntöttünk, tekintettel az állandósult lázaira. Műtéti lelet, illetve a szövettani vizsgálat a csontnecrosist alátámasztotta. 2009. március 12-én kétoldali előre gyártott UHMW-PE-ből készült implantátumot ültettünk be. Betegünk visszatért régi munkahelyére középvezetői beosztásba, meglassultsága tovább javult, alig észreve-

hető, kezűgyetlensége megszűnt (**4A, B, C ábra**).

3. A 36 éves férfi beteg közlekedési balesetet szenvedett 2004-ben. Tekintettel a deformitás bonyolult alakjára, kézi pótlás nem jöhetett szóba. Négy évvel az eredeti balesetet követően került sor cranioplasticai műtétjére (**5A, B, C ábra**).

Megbeszélés

A 3D CAD-CAM módszer jelentős előrelépést hozott a cranioplasticában. A koponyacsonthiány pótlásakor a szabad kézzel készített vagy mintavétellel kiegészített

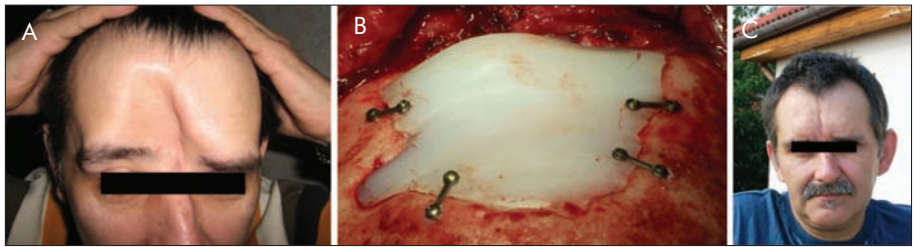
esetekben az implantátum csak megközelítő pontossággal alakítható ki. Ennél pontosabb modell megalkotásához számítógépes képfeldolgozás és tervezés (CAD), számítógép-vezérelt gyártóeszköz (CAM), valamint megfelelő alapanyag szükséges. Megoldhatóvá vált a nagy és bonyolult felszínű, valamint bonyolult geometriai alakú hiányok rekonstrukciója CAD-CAM technológiával. Az ezzel a módszerrel elkészített és beültetett implantátum mind a funkcionalitásnak, mind az esztétikumnak megfelel, melyet az általunk operált betegek elégedettsége is fémjelez.

Az implantátumhoz használható anyagokban széles a választék, ugyanakkor konszenzus nincs. A saját csont visszahelyezése a „gold standard”, de az előre nem látható szövődmények relatíve magasabb előfordulási gyakorisága, a felszívódás, a fokozottabb fertőzési ráta^{5, 18–21}, illetve a megfelelő mennyiségű anyag hiánya miatt gyakran kényszerülünk alternatív megoldásra. Saját anyagunkban két esetben észleltünk sajátcsont-felszívódást.

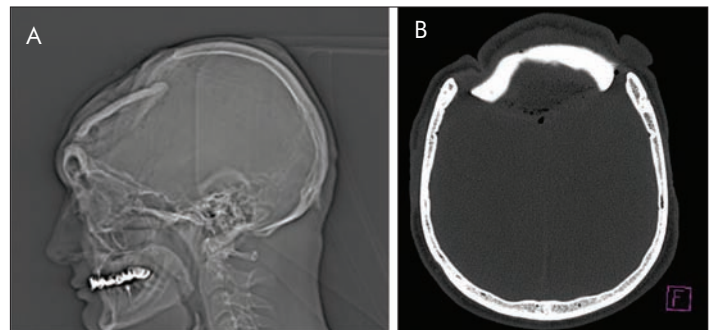
A PMMA kiváló anyag a kis és közepes méretű, nem bonyolult alakú, illetve felszínű hiányok megoldására, azonban a változó csontvastagságú, bonyolult téralakú hiányok megoldása PMMA-val az irodalmi adatok szerint szerény esztétikai eredményhez vezet (6A, B ábra). Az anyag szerkezeti tulajdonságai miatt (nem homogén szerkezetű, levegőzárványok előfordulása) nagyobb a hosszú távú szövődmények aránya.

Irodalmi adatok szerint a titániumimplantátumhoz köthető a legkisebb műtét utáni infekciós arány, ugyanakkor hátránya, hogy a beteg a fém műtermék miatt korlátozottan alkalmas képzőművészeti alkotással való követésre², valamint a költségigény magasabb. Anyagunkban a beültetett titániumimplantátum nem okozott szövődményt.

Saját tapasztalatunk megegyezik az irodalmi adatokkal, mely szerint az UHMW-PE alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. Saját anyagunkban fertőzés nem fordult elő, mely a megfelelő műtéti előkészítés fontosságát hangsúlyozza.



5. ábra. A 3. beteg képe. A) műtét előtti kép, B) a behelyezett és rögzített implantátum műtéti képe, C) négy hónappal műtétet követően



6. ábra. A PMMA-implantátum napokkal a beültetés után, mely a rögzítés ellenére elmozdult, így az implantátum elhelyezkedése nem megfelelő. A) Oldalirányú röntgenkép, B) axialis CT-kép

Következtetés

A polietilén alkalmas primer és szekunder cranioplasticára. 3D CAD-CAM módszerrel kombinálva

kiváló esztétikai és funkcionális eredmény érhető el. A fertőzőes szövődmények elkerülésében fontos szerepet játszik a megfelelő előkészítés.

IRODALOM

1. Pásztor E, Vajda J. Idegsebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1995.
2. Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K. Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. J Neurosurg 2000;93(1):53-61.
3. Piedra MP, Ragel BT, Dogan A, Coppa ND, Delashaw JB. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. J Neurosurg 2013; 118(1):109-14.
4. Matsuno A, Tanaka H, Iwamuro H, Takanashi S, Miyavaki S, Nakashima M, et al. Analysis of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty. Acta Neurochir 2006;148:535-40.
5. Cabraja M, Klein M, Lehmann T-N. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. Neurosurg Focus 2009;26(6):E10.
6. Kurtz S. The UHMWPE Handbook. Academic Press, 2009.
7. Cenzi R, Farina A, Zuccarino L, Carinci F. Clinical outcome of 285 Medpor grafts used for craniofacial reconstruction. J Craniofac Surg 2005;16(4):526-30.
8. Menderes A, Baytekin C, Topcu A, Yilmaz M, Barutcu A. Craniofacial reconstruction with high-density porous polyethylene implants. J Craniofac Surg 2004;15(5):719-24.
9. Park HK, Dujovny M, Agnere C, Diaz FG. Biomechanical properties of calvarium prothesis. Neurol Res 2001;23:267.
10. Kasprzak P, Tomaszewski G, Wrobel-Wisniewska G, Zawirski M. Polypropylene-polyester cranial protheses prepared with CAD/CAM technology. Report of first 15 cases. Clin Neurol Neurosurg 2011;113:311-5.
11. Saringer W, Nöbauer-Huhmann I, Knosp E. Cranioplasty with individual Carbon Fibre Reinforced ploymer (CFRP) Medical grade implants based on CAD/CAM technique. Acta Neurochir 2002;144:1193-203.
12. Liu JK, Gottfried ON, Cole CD, Dougherty WR, William T. Couldwell. Porous polyethylene implant for cranioplasty and skull base reconstruction. Neurosurg Focus 2004;16 (3):1.

13. *Blake DP.* the use of synthetics in cranioplasty: A clinical review. *Mil Med* 1994;159(6):46.
14. *Zanetti AS, Sabliov C, Gimble JM, Hayes DJ.* Human adipose-derived stem cells and three-dimensional scaffold constructs: A review of the biomaterials and models currently used for bone regeneration. *J Biomed Mater Res Part B: Applied Biomaterials* 2003;101B(1):187-99.
15. *Smith DM, Cooper GM, Afifi AM, Mooney MP, Cray J, Rubin JP, et al.* Regenerative surgery in cranioplasty revisited: The role of adipose-derived stem cells and BMP-2. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(5):1053-60.
16. *Hieu LC, Bohez E, Vander Sloten J, Phien HN, Vatcharaporn E, Binh PH, An PV, et al.* Design for medical rapid prototyping of cranioplasty implants. *Rapid Prototyping Journal* 2003;9(3):175-86.
17. *Gulyás G, Pulay Gy, Volant M, Bárdosi Tné, Farkas G, Juharosi Z.* Koponyacsontpótlás számítógép segítségével készített implantátummal (előzetes közlemény). *Orvosi Hetilap* 1995;136(44):2393-7.
18. *Goch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW.* Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus* 2009;26(6):E9.
19. *Jaberi J, Gambrell K, Tiwana P, Maden C, Finn R.* Long-Term clinical outcome analysis of poly-methyl-methacrylate cranioplasty for large skull defects. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(2):e81-e88.
20. *Chang-Hyun L, Young SC, Sang Hiung L, Hee-Jin Y, Young-Je S.* Analysis of the factors influencing bone graft infection after cranioplasty. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(1):255-60.
21. *Bavbek M.* Cranioplasty. *Manual of neurosurgery.* Churchill Livingstone, 1996. p. 526-31.

A NOVARTIS A HITELES SZAKMAI TÁJÉKOZTATÁS
IRÁNT ELKÖTELEZETT VÁLLALATKÉNT TÁMOGATJA
AZ IDEGTUDOMÁNYI TÁRSASÁGOK HIVATALOS LAPJÁT.



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

GIL38/14SEP
Lezárás dátuma: 2014.09.18.



AZ ÉLETESEMÉNYEKTŐL A DEPRESSZIÓS ÉS SZORONGÁSOS PANASZOKIG: A DISZFUNKCIONÁLIS ATTITÚDOK ÉS A MEGKÜZDÉS SZEREPE A PATOGENEZIS FOLYAMATÁBAN

MÉSZÁROS Veronika, AJTAY Gyöngyi, FODOR Kinga, KOMLÓSI Sarolta, BOROSS Viktor, BARNA Csilla, UDVARDY-MÉSZÁROS Ágnes, PERCZEL FORINTOS Dóra
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Pszichológia Tanszék, Budapest

FROM LIFE EVENTS TO SYMPTOMS OF ANXIETY AND DEPRESSION: THE ROLE OF DYSFUNCTIONAL ATTITUDES AND COPING

Mészáros V, PhD; Ajtay Gy; Fodor K; Komlói S, PhD;
Boross V; Barna Cs; Udvardy-Mészáros Á;
Perczel Forintos D, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):397–408.



A jelen tanulmány célja a pszichés betegek által megélt életesemények, valamint a rájuk jellemző diszfunkcionális attitűdök és megküzdési stratégiák szerepének szisztematikus elemzése a szorongásos és a depressziós tünetképzés tükrében.

Módszerek – A vizsgálatban olyan pszichés problémákkal küzdő személyek vettek részt, akiket szakorvos utalt be ambuláns pszichoterápiára (n=234). A betegeknek önbeszámoló kérdőívek segítségével mértük fel az életeseményeket, a diszfunkcionális attitűdöket, preferált megküzdési stratégiáikat, valamint a depressziós és szorongásos panaszok súlyosságát. Az elemzés strukturális egyenletmodellezéssel történt, amely lehetővé teszi a felmért változók együttes elemzését, okozati összefüggések felmérését, és ezáltal komplex, áttekinthető képet nyújt a depressziós és szorongásos panaszok kialakulásának lehetséges folyamatáról.

Eredmények – A megterhelő életeseményeknek mind a száma, mind pedig a szubjektíven megélt intenzitása hozzájárult a diszfunkcionális attitűdök gyakoriságának növekedéséhez. A diszfunkcionális attitűdök megjelenése csökkentette a problémafókuszú, és növelte az érzelemfókuszú megküzdési módok használatát. A problémafókuszú megküzdési módok használata csökkentette, az érzelemközpontú megküzdés pedig növelte a panaszok megjelenésének gyakoriságát. A diszfunkcionális teljesítményigény és perfekcionizmus közvetlenül megemelte a depressziós panaszok előfordulásának valószínűségét. A külső kontroll attitűd szorosan szignifikánsan együtt járt a szorongásos panaszokkal.

Következtetés – A szorongásos és depressziós panaszok csökkentésére irányuló pszichoterápiás intervencióknak fontos része a diszfunkcionális attitűdök módosítása és problémafókuszú megküzdési stratégiák kialakítása.

Kulcsszavak: életesemények, diszfunkcionális attitűdök, megküzdés, szorongás, depresszió

The aim of the present study was a systematic path-analytical investigation between the effects of life events, dysfunctional attitudes and coping strategies in relation with the exhibited depressive and anxiety symptoms in patients with mental disorders.

Methods – Self-report data of 234 patients from our outpatient psychotherapy unit were analyzed. Life events, dysfunctional attitudes, coping strategies as well as symptoms of anxiety and depression were assessed by self-administered questionnaires. Statistical methods included structural equation modelling, which enables the estimation of the magnitude and strength of individual variables within an overarching casual model, thus yielding a complex view on the possible processes underlying the development of the clinical symptoms of anxiety and depression.

Results – Our findings indicate that both the number of negative life events and their subjectively experienced intensity contributed to the increase of dysfunctional attitudes. The presence of dysfunctional attitudes decreased the use of problem-focused coping strategies and increased the use of emotion-focused coping strategies.

The use of problem-focused coping decreased symptom occurrence and emotion-focused coping strategies increased the frequency of symptoms of anxiety and depression. Our findings suggest that dysfunctional need for achievement and perfectionism directly increase the probability of depressive symptom manifestation. The attitude of external locus of control showed a significant relationship with anxiety symptoms through emotion-focused coping strategies and directly as well.

Conclusion – Restructuring dysfunctional attitudes and developing problem-focused coping strategies are an important part of psychotherapeutic interventions aiming to decrease anxiety and depressive symptoms.

Keywords: life events, dysfunctional attitudes, coping, anxiety, depression

Levelező szerző (correspondent): Dr. PERCZEL FORINTOS Dóra, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Pszichológia Tanszék; 1083 Budapest, Tömő u. 25–29. III. emelet. Telefon: (06-1) 459-1493, e-mail: perczel@kpt.sote.hu

Érkezett: 2013. április 26. Elfogadva: 2013. augusztus 26.

www.elimed.hu

Tanulmányunk célja, hogy empirikus úton igazoljuk és egységes keretben tárgyaljuk az életesemények, a diszfunkcionális attitűdök, a megküzdési módok, valamint a depressziós és a szorongásos panaszok kialakulásának összefüggéseit. Régóta ismert, hogy a megterhelő életesemények különféle pszichés problémákhoz vezethetnek^{1,2} és a patogenezisben a környezeti hatások és stresszorok mellett³⁻⁵ nagy szerepe van a kognitív információfeldolgozásnak, a megküzdésnek, valamint ezek kölcsönhatásának. A Lazarus-féle kognitív tranzakcionista modell^{6,7} szerint a stresszhelyzetben létrejövő viselkedés dinamikus kölcsönhatás eredménye, amikor a személy-környezet interakció során a személy kognitív értékelést végez, majd az érzelmi állapot jellegének és intenzitásának függvényében választja ki a megküzdési stratégiát. A kognitív értékelés arra vonatkozik, hogy mi a stresszhelyzet jelentése az egyén számára, és milyen mobilizálható erőforrásokkal rendelkezik.

A kognitív információfeldolgozás, a megküzdés és a stressz összefüggéseit tárgyaló szakirodalom rendkívül bőséges^{4-6,8}, azonban vizsgálatunkban arra teszünk kísérletet, hogy mindezeket nagyobb kontextusban, a vulnerabilitást jelentő életesemények szerepének, valamint a következményesen fellépő pszichés zavarok jellegének elemzésével egészítsük ki.

Vizsgálatunkban a depressziós és szorongásos panaszokat klinikai mintán, transzdiagnosztikus megközelítésben elemezzük^{9,10}, vagyis olyan pszichés jelenségekként, amelyek számos diagnosztikus kategóriában megjelennek. Épp ezért nem specifikus diagnosztikus kategóriákat elemzünk, hanem a pszichés zavarokban leggyakoribb szorongásos és depressziós panaszok megjelenését és súlyosságát. Kutatásunk középpontjában az áll, hogy feltérképezzük és egységes elméleti keretben értelmezzük, milyen kognitív mechanizmusokon és viselkedésbeli tényezőkön keresztül fejtik ki az életesemények hatásukat és vezetnek depressziós, illetve szorongásos panaszokhoz.

Mindezen tényezők együttes elemzésére eddig korlátozottak voltak a lehetőségek, megfelelő statisztikai módszerek hiányában. A strukturális egyenletmodellezés módszere lehetővé teszi a felsorolt változók együttes elemzését, okozati összefüggések felmérését, és ezáltal komplex, áttekinthető képet nyújthat a pszichés zavarok kialakulásának folyamatáról^{11,12}. A környezet hatásait az életeseményekkel, a jelentésadás maladaptív folyamatát a diszfunkcionális attitűdökkel, a megküzdést pedig a probléma- és érzelemfókuszú megküzdés fogalmával határozzuk meg.

Az életesemények szerepe

Az életesemények mint vulnerabilitási tényezők szerepének a kutatása a depressziós és szorongásos tünetek kialakulásában hosszú történetre tekint vissza^{1,13}. Noha meglehetősen tág fogalom, hogy mit nevezünk „életeseménynek”, a legtöbb kutatás az eredeti, Paykel-féle csoportosítást használja: fontos személyek elvesztése/halála, elválás/szeparáció, konfliktusok, a személy testi vagy pszichés fenyegetettsége, pénzügyi nehézségek, valamint komoly változások/kulcsélmények az élettörténetben. Jól látható, hogy valamennyi felsorolt kategória negatív vagy legalábbis megterhelő életeseményre vonatkozik. Mivel az életesemény-kutatások módszertana nagyon különböző és mert az életesemények meghatározása sem teljesen pontos, ezért a következőkben ezeket az életesemény-kategóriákat használjuk.

Az életesemény-kutatások korai időszakában a kvantitatív és kvalitatív megközelítés dominált, majd megjelent a specificitáshipotézis. A *kvantitatív megközelítés* szerint a negatív életesemények száma és intenzitása járul hozzá a pszichés tünetek kialakulásához. A *kvalitatív megközelítés* szerint az életesemények szubjektív súlyossága, jelentése áll leginkább összefüggésben a pszichés tünetek kialakulásával¹⁴.

Régóta vizsgált terület, hogy az életesemények gyakoriságának és intenzitásának kitüntetett szerepe van a depresszió patogenezisében¹⁵⁻¹⁷. Gyakori klinikai tapasztalat, hogy krónikus depresszióban szenvedő betegek (még akkor is, ha aktuálisan remisszióban vannak) több megterhelő, hatásukban kumulálódó életeseményről számolnak be, mint a nem depressziós betegek¹⁷. Emellett ismert az is, hogy a súlyosabb életesemények szorosabb kapcsolatot mutatnak a depressziós tünetek kialakulásával, mint a kevésbé súlyos életesemények. A vizsgálatok szerint az életesemények krónikus depresszióban szenvedő betegeknél szorosabb összefüggést mutatnak az első egy-két depressziós epizóddal, mint a későbbi epizódokkal^{18,19}.

A szorongásos zavarokban is alátámasztást nyert mind a kvalitatív, mind a kvantitatív megközelítés. Pánikbetegek, generalizált szorongásban és kényszer-tünetekben²⁰, agorafóbiában²¹, valamint szociális fóbiában szenvedő betegek²² jelentősen több negatív életeseményről számoltak be, és azokat súlyosabbnak ítélték meg, mint a kontrollszemélyek. A legtöbb esetben a jelentős életesemények gyermek- és serdülőkorban következtek be, vagy a szorongásos tüneteket megelőző 12 hónapban²³⁻²⁵.

A szakirodalomban azonban arra vonatkozóan nem találtunk adatot, hogy az életesemények gya-

korisága és intenzitása egymástól függetlenül milyen hatást gyakorol az egyes pszichopatológiák kialakulására.

Az elmúlt években a *specifitáshipotézis* került előtérbe, azaz milyen típusú életesemények jelentenek sérülékenységet a későbbi depressziós, és milyenek a szorongásos tünetek kialakulása szempontjából¹⁴. Ez részben annak a törekvésnek is köszönhető, hogy a depressziós és szorongásos tünetek nagyfokú komorbiditása miatt a két tünetegyüttes már etiopatogenetikusan szinten jobban különválasztható legyen. Ezek a vizsgálatok a kora gyermekkori életesemények későbbi patogén hatását vizsgálva azt találták, hogy a gyermekkori érzelmi elhanyagolás a depresszió tüneteivel hozható összefüggésbe. Ezzel szemben a gyermekkori fizikai és szexuális bántalmazás, a szülőktől való korai szeparáció és a szociális támogatás észlelt hiánya azok a korai életesemények, melyek a későbbiekben (időnként egészen súlyos) szorongásos állapotok kialakulásához vezethetnek²⁶.

Összefoglalva, a specifitásmegközelítés értelmében az rajzolódik ki, hogy a depresszió etiológiájában a veszteségekkel (személy, egzisztencia vagy önbecsülése elvesztése) kapcsolatos életesemények jelentenek vulnerabilitást²⁷. A szorongásos állapotok kialakulásában pedig inkább a veszélyeztetettséggel járó életesemények játszanak szerepet^{24, 34}, mint például az azonnali vagy a távolabbi jövőben bekövetkező fizikai fenyegetettség (pánik, hipochondriázis)^{28–31}, megszégyenüléstől való félelem (szociális fóbia)^{32, 33} stb.

A fentiek alapján látható, hogy számos korábbi kutatásban feltárták a megterhelő és vulnerabilitást jelentő életesemények jellegét^{1, 2}, ezért most eltekintünk az egyes pszichés zavarok kialakulásában szerepet játszó specifikus életesemények elemzésétől.

A diszfunkcionális attitűdök szerepe

Noha mindenkiel történnek megterhelő életesemények, megélésük az egyéni információfeldolgozás függvénye, reprezentációjuk személyiségfüggő. A Lazarus-féle kognitív tranzakcionista modellhez⁷ jól illeszkedik a kognitív pszichoterápia információfeldolgozási paradigmája⁸. Mindkét modellben kitüntetett szerepe van az egyéni jelentésadásnak (kognitív értékelés), és a jelentésadás viselkedésre (megküzdés) gyakorolt hatásának. A hierarchikusan szervezett kognitív rendszer negatív automatikus gondolatokból, másodlagos hiedelmekből (attitűdök, szabályok, feltételezések), valamint alapsémákból áll^{34, 35}. Kutatásunk szempontjából az

életesemények mellett a reprezentációjukat tükröző hiedelmeknek van kitüntetett szerepük, valamint annak, hogy ezek milyen összefüggésben állnak a pszichés zavarokkal.

A kognitív pszichoterápia normalizáló szemlélete értelmében a hiedelmek kontinuum mentén helyezkednek el, funkcionális és diszfunkcionális „szakaszokkal”. Például a perfekcionista attitűd funkcionális oldala, ha valaki törekszik a kiválóságra, azonban diszfunkcionális, ha azt gondolja, hogy az önbecsüléshez és a szeretethez kizárólag a tökéletes teljesítményen keresztül vezet az út. A diszfunkcionális hiedelmeknek többféle felosztása terjedt el. *Beck* szerint „a teljesítmény, az elfogadás és a kontroll köré szerveződnek”³⁵. *Burns*³⁶ felosztása szerint hét attitűd különböztethető meg: külső elismerés igénye, szeretettségigény, teljesítményigény, perfekcionizmus, jogos elvárások, onnipotencia és külső kontroll.

Murray és *Brian*³⁷ vizsgálatukban a diszfunkcionális attitűdök és a különféle típusú életesemények közötti interakciót tanulmányozták, valamint azt, hogy a perfekcionizmus és az életesemények közötti specifikus interakció előre jelzi-e a depresszió egy évvel későbbi fennmaradását. Azt találták, hogy a perfekcionizmus személyes mércékre vonatkozó dimenziója csak az olyan negatív életeseménnyel kapcsolatban jelzi előre a tartós depressziós tüneteket egy év múlva, amelyik a teljesítményre vonatkozik. Ezzel igazolni tudták azt a diszfunkcionális attitűdök és életesemények közötti specifikus interakciót, miszerint azok a depressziós személyek, akikre magas személyes mércék állítása jellemző, szignifikánsan nagyobb valószínűséggel fognak egy év múlva is depressziós panaszoktól szenvedni, amennyiben a teljesítményükkel kapcsolatos megterhelő életeseményt élnek át, mintha másfajta negatív életeseménnyel találkoznának. A perfekcionista és más diszfunkcionális attitűdök csökkentése és funkcionális irányba történő változása a depresszió és szorongás csökkenését vonja maga után. A maladaptív kognitív működés módosítására irányuló kognitív viselkedésterápia eredményességét ma már számtalan véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálat eredménye támasztja alá^{38–43}.

A külső kontroll és a szorongás összefüggését vizsgáló tanulmányokból az derült ki, hogy a külső kontroll a külső elismerésnek való túlzott megfelelés révén válhat szorongásos tünetekre hajlamosító tényezővé. Az optimális kontrollézés kialakulása hozzásegít az érzelmek megfelelő regulációjához, csökkenti az élethelyzetek „fenyegetőként” címkézését, ezáltal védi az egyént a szorongásos tünetek kialakulásától⁴⁴.

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevők megoszlása diagnosztikus kategóriák szerint

Diagnosztikus kategória	Gyakoriság	Százalékos arány (%)
Hangulatzavarok (affektív rendellenességek)	49	20,85
Neurotikus, stresszhez társuló és szomatiform zavarok (szorongásos kórképek)	172	73,62
A felnőtt személyiség és viselkedés zavarai	13	5,53
Összesen	234	100

A megküzdés szerepe

A megküzdésre vonatkozó kutatásokból látható, hogy egyes megküzdési stratégiák szoros kapcsolatban vannak a szorongásos és affektív zavarokkal⁴⁵⁻⁵⁰. A vizsgálatok egy részében figyelembe veszik a stresszor típusát is, míg más vizsgálatokban a tünetek és a megküzdési stratégia típusa közötti összefüggés feltárására helyezik a hangsúlyt^{4, 6, 7, 51}. *Margitics*^{46, 47} 681 fiatal felnőttet megvizsgálva azt találta, hogy enyhén depressziós személyeknél az érzelmközpontú megküzdési stratégiák, ezen belül az érzelmi indíttatású cselekvés és a visszahúzódominancia dominál. Ezzel szemben japán kutatók szerint⁴⁹ az érzelmközpontú megküzdés inkább a szorongásos tüneteket jelezte előre; a depressziós tünetek azzal voltak összefüggésben, hogy az életeseményeket milyen súlyosnak értékelték a személyek. *McCarthy* és munkatársai⁴⁸ azt találták egyetemisták körében, hogy a negatív életeseményeket, a megküzdést és a depressziót, illetve szorongásos tüneteket „latens distressztényező” mediálta, azonban nem vizsgálták a diszfunkcionális attitűdök szerepét. Végül *McCullough* és munkatársai⁵² enyhe hangulatzavarral diagnosztizált betegeknek az érzelmközpontú megküzdés és a külső kontroll attitűd hangsúlyát írták le, ami egyéves követés után sem változott.

Hipotézisek

Mindezek alapján tehát látható, hogy a szakirodalomból nagyrészt hiányoznak azok a vizsgálatok, amelyek mind az öt tényezőt: az életesemények gyakoriságát, érzelmi intenzitását, a diszfunkcionális attitűdöket, az ezekhez kapcsolódó megküzdési módokat, valamint ezeknek a szorongásos és depressziós panaszok kialakulására gyakorolt hatását egységes kontextusban elemeznék és ok-okozati összefüggések feltárására vállalkoznának. Kutatásunk célja, hogy empirikus úton feltárjuk és egységes elméleti keretben elemezzük a leírt öt tényező közötti összefüggést. A bevezetőben leírtak alapján feltételezzük, hogy 1. a megterhelő életesemények

gyakoribb előfordulása a személy életében direkt módon befolyásolja a depressziós, illetve a szorongásos panaszok megjelenését. 2. Emocionálisan minél inkább megterhelő az életesemény a személy életében, annál több diszfunkcionális attitűd megjelenésével hozható összefüggésbe, amelyek az érzelmközpontú megküzdésen keresztül a depressziós, illetve szorongásos panaszok növekedéséhez, a problémaközpontú megküzdésen keresztül pedig kevesebb depressziós, illetve szorongásos panasz megjelenéséhez vezet. 3. A depressziós, illetve a szorongásos panaszok megjelenése a diszfunkcionális attitűdök eltérő mintázatával hozható összefüggésbe.

Módszer

VIZSGÁLATI MINTA

A vizsgálatba 234 személyt vontunk be szakambulanciánkról. A vizsgálati személyek mindannyian pszichoterápiás ellátásra jelentkeztek. A pszichoterápiát megelőzően, az állapotfelmérő beszélgetés részeként beleegyező nyilatkozattal ellátott kérdőívesomagot töltöttek ki, így a részvétel minden esetben önkéntes volt. A kényelmi mintavétel gyűjtött minta homogenitását a következő beválasztási kritériumok mentén növeltük: 17–84 életév, BNO-10⁵³ alapján diagnosztizált szorongásos vagy hangulatzavar és a kérdőívek hiánytalan kitöltése. A vizsgálati személyek diagnózis szerinti megoszlását az **1. táblázat** tartalmazza. A szelekciós kritériumok figyelembevételével 169 nő (72,2%) és 65 férfi (27,8%) adatait elemeztük. Átlagéletkoruk az adatok felvételekor 31,61 év (SD=11,17) volt. Harminchárom fő általános iskolát, 102 fő középiskolát és 99 fő főiskolát vagy egyetemet végzett. A vizsgálatban részt vevők 45,7%-a egyedülálló, 29,9%-a párkapcsolatban él, 18,4%-a házas, 5,6%-a elvált és 0,4% özvegy.

VIZSGÁLATI ESZKÖZÖK

A demográfiai változók – nem, életkor, iskolai végzettség, családi állapot, szocioökonomiai státus –

2. táblázat. A vizsgálatban használt skálák reliabilitása

Kérdőív	Minta átlaga	Szórása	Reliabilitás (Cronbach- α)
Életesemények megterhelő jellege	3,83	0,72	–
Életesemények száma	6,32	3,82	–
MMK – problémafókuszú megküzdés	9,22	4,41	0,71
MMK – érzelemfókuszú megküzdés	20,58	6,39	0,61
DAS – külső elismerés	2,04	3,66	0,65
DAS – szeretettségigény	3,14	4,36	0,68
DAS – teljesítményigény	1,00	5,20	0,79
DAS – perfekcionizmus	2,01	4,21	0,66
DAS – jogos elvárások	3,06	3,76	0,62
DAS – omnipotencia	2,44	3,73	0,57
DAS – külső kontroll	1,40	4,04	0,62
Beck Depresszió Kérdőív (BDI)	20,07	10,70	0,90
Beck Szorongás Leltár (BAI)	22,06	12,58	0,71

mellett a következő kérdőívek felvétele történt meg.

Megküzdési MódoK Kérdőív (MMK)^{4, 54, 55}: A Lazarus és Folkman által kidolgozott, hazánkban jól ismert mérőeszköz stresszhelyzetekben alkalmazott 22 kognitív és viselkedéses megküzdési stratégiáit ír le. Pontozása 0–3-ig terjed, ahol a 3 = teljes mértékben egyetért. Mivel a kérdőív hét alskálája változó színvonalú megbízhatósági (reliability) mutatókat jelzett vizsgálatunkban, ezért csak a probléma- és érzelemközpontú megküzdés összesített skálákat használtuk fel az elemzéshez (**2. táblázat**). A mérőeszköz hazai adaptációját Kopp és munkatársai⁴, illetve Rózsa és munkatársai végezték⁵¹.

*Diszfunkcionális Attitűd Skála (DAS)*³⁶: A kérdőív hét diszfunkcionális attitűdot mér, az egyes attitűdökkel való egyetértést –2-től +2-ig terjedő skálán értékeljük, ahol –2 az „egyáltalán nem értek egyet”, +2 pedig a „teljes mértékben egyetértek” választ jelzi. Az egyes alskálákon elérhető minimális pontszám –10, a maximális érték pedig +10 lehet, az alskálák belső megbízhatósága a **3. táblázatban** látható. A mérőeszköz hazai adaptációját Kopp és munkatársai végezték (1993)⁵⁶.

Beck Depresszió Kérdőív (BDI)^{38, 57}: a hazai és nemzetközi szakirodalomban az egyik leggyakrabban használt kérdőív a depresszió súlyosságának megállapítására és követésére. Az egyes tételek súlyosságának megítélése 0–3-ig terjedő skálán történik; az összesített pontszám jelzi a depresszió súlyosságát. A skála megbízhatósága vizsgálatunkban 0,90. A mérőeszköz hazai adaptációját Kopp és munkatársai⁴ végezték, az enyhe depresszió kritériumpontjaként a skálán elért minimum 10 pontot határozták meg.

Beck Szorongás Leltár (BAI)^{54, 58}: A BSZL a

nemzetközi szakirodalomban az egyik leggyakrabban használt kérdőív. Huszonegy szorongásos panaszt sorol fel, a válaszadónak azt kell bejelölni, hogy valamelyik tünetet tapasztalta-e az elmúlt héten és az mennyire volt zavaró számára. A válaszokat 0–3 között pontozzuk, maximális pontszám 63, a mérőeszköz a nemzetközi standardok alapján 22 ponttól jelez szorongásos állapotot⁵⁶. Magyar standardja nincs.

Paykel-féle Életesemény Kérdőív^{54, 59}: a megterhelő életesemények előfordulását és érzelmi hatását a kérdőív 28 tételes változatával mértük, ahol a felsorolt megterhelő életesemények közül a személyek azokat jelölik meg, amelyek életük során előfordultak, valamint 1–5-ig terjedő skálán azt, hogy az adott esemény mennyire volt érzelmileg megterhelő (ahol az 1 = egyáltalán nem megterhelő, 5 = nagyon súlyosan megterhelő). A mérőeszköz hazai adaptációja jelenleg munkacsoportunknál előkészületben van.

A vizsgálatban használt kérdőívek megbízhatósága megfelelő vagy jó volt. A Paykel-féle Életesemény Kérdőív ebből a szempontból nem értelmezhető, mert tételei inkább listának tekinthetők.

ADATELEMZÉS

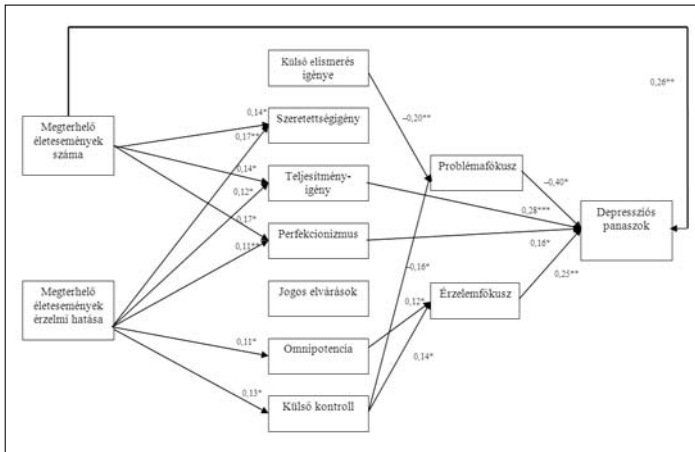
Hipotéziseink vizsgálatára a strukturális egyenletmodellezés módszerét alkalmaztuk, amely lehetőséget ad valamennyi változó egyidejű elemzésére. Mivel útelemzésünk a depressziós és szorongásos panaszok megjelenésének folyamatára irányult, ezért az adatelemzés alapját a vizsgálati személyeknek az egyes skálákon elért pontszáma képezte, nem pedig a BNO-10 diagnosztikus kategóriák szerinti besorolásuk. Vizsgálatunkban a transzdiagnosztikus nézőpont elveit követve támpontként a **3.**

3. táblázat. Az egyes életesemények gyakorisága, valamint megterhelő jellegének átlaga és szórása a Paykel-féle Életesemények Kérdőív alapján (az egyes kategóriák alatti elemszámok azt a létszámot jelzik, ahány fő a teljes mintából a BDI- vagy BAI-kérdőíveken az adott pontszámot adta)

Életesemény	Beck Depresszió Kérdőív – kritériumpont alatti csoport (kritériumpont <10; n=42)		Beck Depresszió Kérdőív – kritériumpont feletti csoport (kritériumpont 10; n=192)		Beck Szorongás Leltár – kritériumpont alatti csoport (kritériumpont <22; n=122)		Beck Szorongás Leltár – kritériumpont feletti csoport (kritériumpont 22; n=112)	
	Az egyes életesemények gyakorisága (fő)	Megterhelő jelleg átlaga (szórása)	Az egyes életesemények gyakorisága (fő)	Megterhelő jelleg átlaga (szórása)	Az egyes életesemények gyakorisága (fő)	Megterhelő jelleg átlaga (szórása)	Az egyes életesemények gyakorisága (fő)	Megterhelő jelleg átlaga (szórása)
Házastárs halála	0 (0%)	-	3 (2%)	4,33 (1,54)	1 (1%)	5,00 (0,00)	2 (2%)	4,00 (1,41)
Gyermek halála	0 (0%)	-	5 (3%)	4,40 (0,89)	4 (3%)	4,75 (0,50)	1 (1%)	3,00 (0,00)
Közeli hozzátartozó halála	11 (26%)	3,63 (1,43)	88 (46%)	4,20 (1,07)	46 (38%)	4,09 (1,11)	61 (54%)	4,26 (1,09)
Közeli barát halála	3 (7%)	3,67 (2,31)	27 (14%)	4,41 (0,80)	16 (13%)	3,88 (1,31)	17 (15%)	4,53 (0,80)
Öngyilkosság a közvetlen környezetben	2 (5%)	2,00 (1,41)	27 (14%)	4,07 (0,83)	13 (11%)	3,54 (1,20)	18 (16%)	4,17 (0,86)
Fokozódó viták a házastárssal, élettárral, jeggyessel	11 (26%)	3,64 (1,03)	93 (48%)	4,05 (0,98)	58 (48%)	3,91 (0,86)	52 (46%)	4,17 (1,08)
Elválás a partnertől, vagy különélés Szakítás baráttal vagy barátinóvel	7 (17%)	4,14 (0,90)	65 (34%)	4,23 (0,94)	41 (34%)	4,12 (1,03)	34 (30%)	4,38 (0,78)
Egyedül neveli a gyermekét	11 (26%)	4,00 (1,26)	102 (53%)	4,16 (0,93)	56 (46%)	4,07 (0,97)	63 (56%)	4,19 (0,96)
Szülő-gyermek tartós konfliktus	2 (5%)	3,50 (2,12)	18 (9%)	3,33 (1,24)	9 (7%)	3,33 (1,22)	11 (10%)	3,36 (1,36)
A gyermek elhagyta az otthon	10 (24%)	3,40 (1,17)	91 (47%)	4,02 (1,03)	50 (41%)	3,74 (1,10)	58 (52%)	4,19 (0,98)
Gyermek születése	1 (2%)	1,00 (0,00)	10 (5%)	3,60 (1,26)	6 (5%)	3,17 (1,60)	6 (5%)	3,33 (1,37)
Új személy a családban	2 (5%)	4,50 (0,71)	20 (10%)	4,35 (0,75)	9 (7%)	4,44 (0,73)	15 (13%)	4,40 (0,74)
Terhesség	9 (21%)	3,44 (1,59)	55 (29%)	3,53 (1,05)	31 (25%)	3,48 (1,29)	38 (34%)	3,53 (0,98)
Művi abortusz	4 (10%)	3,50 (1,91)	29 (15%)	3,83 (1,28)	18 (15%)	3,39 (1,42)	18 (16%)	4,28 (1,02)
Magzat elvetélese	1 (2%)	5,00 (0,00)	23 (12%)	4,13 (1,10)	12 (10%)	4,33 (0,89)	14 (13%)	4,00 (1,24)
	1 (2%)	3,00 (0,00)	7 (4%)	4,14 (0,90)	4 (3%)	3,75 (0,96)	5 (4%)	4,20 (0,84)

3. táblázat. Az egyes életesemények gyakorisága, valamint megterhelő jellegének átlaga és szórása a Paykel-féle Életesemények Kérdőív alapján (az egyes kategóriák alatti elemszámok azt a létszámot jelzik, ahány fő a teljes mintából a BDI- vagy BAI-kérdőíveken az adott pontszámot adta). Folytatás

Életesemény	Beck Depresszió Kérdőív – kritériumpont alatti csoport (kritériumpont <10; n=42) Az egyes Megterhelő életesemények jelleg átlaga (szórása)	Beck Depresszió Kérdőív – kritériumpont feletti csoport (kritériumpont 10; n=192) Az egyes Megterhelő életesemények jelleg átlaga (szórása)	Beck Szorongás Leltár – kritériumpont alatti csoport (kritériumpont <22; n=122) Az egyes Megterhelő életesemények jelleg átlaga (szórása)	Beck Szorongás Leltár – kritériumpont feletti csoport (kritériumpont 22; n=112) Az egyes Megterhelő életesemények jelleg átlaga (szórása)
Családtag súlyosabb vagy tartósabb megbetegedése	18 (43%) 4,17 (0,92)	101 (53%) 4,11 (1,00)	56 (46%) 4,00 (1,08)	71 (63%) 4,20 (0,89)
Saját súlyosabb vagy tartósabb betegség	6 (14%) 4,00 (1,26)	50 (26%) 4,12 (1,14)	22 (18%) 3,82 (1,33)	36 (32%) 4,33 (0,96)
Munkahely elvesztése	6 (14%) 3,83 (0,75)	54 (28%) 3,83 (1,16)	27 (22%) 3,63 (1,04)	36 (32%) 3,94 (1,17)
Házastárs/partner elvesztése a munkáját	2 (5%) 3,00 (0,00)	19 (10%) 3,63 (1,26)	10 (8%) 3,00 (0,82)	11 (10%) 4,09 (1,30)
Nyugdíjaztatás	1 (2%) 3,00 (0,00)	8 (4%) 4,25 (0,89)	5 (4%) 3,60 (0,89)	4 (4%) 4,75 (0,50)
Munkahelyi tartós problémák	13 (31%) 3,62 (1,12)	92 (48%) 4,01 (0,87)	49 (40%) 3,65 (0,88)	62 (55%) 4,15 (0,87)
Alapvető változás az életszínvonalban	10 (24%) 3,80 (1,14)	83 (43%) 3,94 (1,09)	41 (34%) 3,73 (1,18)	55 (49%) 4,05 (0,97)
Erőszak, bűncselekmény áldozata lett	7 (17%) 4,00 (1,15)	30 (16%) 3,90 (1,27)	14 (11%) 3,14 (1,35)	25 (22%) 4,36 (0,91)
Gyakori durva bánásmód közeli hozzátartozója részéről	4 (10%) 4,75 (0,50)	29 (15%) 4,03 (1,32)	13 (11%) 3,92 (1,26)	22 (20%) 4,32 (1,25)
Hatósági procedurák	2 (5%) 3,00 (2,83)	16 (8%) 3,81 (1,05)	9 (7%) 3,11 (1,54)	10 (9%) 4,00 (1,05)
Lakóhely-változtatás	14 (33%) 3,64 (1,22)	86 (45%) 3,23 (1,22)	53 (43%) 3,00 (1,24)	55 (49%) 3,44 (1,20)
Természei csapás	0 (0%) –	4 (2%) 2,75 (0,96)	1 (1%) 4,00 (0,00)	3 (3%) 2,33 (0,58)



1. ábra. Az életesemények, a diszfunkcionális attitűdök, a megküzdési stratégiák, valamint a depressziós panaszok összefüggései

Az útelemzést MLM módszerrel végeztük. A regressziós súlyokat STD YX standardizációval jelenítettük meg, csak a szignifikáns regressziós súlyokat ábrázoltuk. A regressziós béta 0-tól eltérő értéke (-1 és +1 tartományban) írja le a két változó közötti összefüggés jellemzőit. Mértéke a hatáserősséget, előjele az összefüggés irányát jelzi. A modell illeszkedése megfelelő Satorra Bentler $\chi^2=16,26$; $df=10$; $p=0,09$; $CFI=0,99$; $TLI=0,94$, $RMSEA=0,054$ (0,002–0,098).

A modell korrelációkat is tartalmaz, melyeket a jobb áttekinthetőség kedvéért csak lábjegyzetben közlünk: szerettségigény és külső elismerés igény $r=0,51***$, teljesítményigény és külső elismerés igény $r=0,42***$, szerettségigény és teljesítményigény $r=0,55***$, perfekcionizmus és külső elismerés igénye $r=0,45***$, perfekcionizmus és szerettségigény $r=0,35***$, perfekcionizmus és teljesítményigény $r=0,61***$, jogos elvárások és külső elismerés igénye $r=0,14^*$, jogos elvárások és szerettségigény $r=0,16^*$, omnipotencia és külső elismerés igénye $r=0,30***$, omnipotencia és szerettségigény $r=0,24***$, omnipotencia és teljesítményigény $r=0,30***$, omnipotencia és perfekcionizmus $r=0,41***$, külső kontroll és külső elismerés igénye $r=0,39***$, külső kontroll és szerettségigény $r=0,23***$, külső kontroll és teljesítményigény $r=0,28***$, külső kontroll és perfekcionizmus $r=0,36***$, külső kontroll és jogos elvárások $r=0,23***$, külső kontroll és omnipotencia $r=0,34***$, problémafókuszú megküzdés és érzelemfókuszú megküzdés $r=0,48***$ ***

táblázatban közöljük a BDI-, illetve a BAI-kérdőíveken a kritériumpont alatti és feletti pontszámot adó vizsgálati személyek által megjelölt életesemények gyakoriságát, valamint érzelmi intenzitását.

A strukturális egyenletmodellezés - hasonlóan a lineáris regresszió elemzéshez - ok-okozati következményt feltételez legalább két változó között. A strukturális egyenletmodellezés előnye, hogy nemcsak a változók közötti közvetlen hatások, hanem a közvetett (például mediátor) hatások is vizsgálhatók¹¹. Az illeszkedési mutatók pedig informatív adatokkal szolgálnak arra vonatkozóan is, hogy a vizsgált modell milyen mértékben illeszkedik a felvett adatokhoz. Az útelemzést Mplus 6.12-vel végeztük. Mivel a skálák többsége nem normál eloszlású, ezért olyan robusztus módszereket alkalmaztunk, mint a maximum likelihood (valószínűség) módszer robusztus változata (MLR), illetve a χ^2 -statisztika¹². Az illeszkedési mutatók esetében

elvártuk, hogy a CFI (comparative fit index) és a TLI (Tucker–Lewis Index) 0,90-nél nagyobb, az RMSEA (root mean square error approximation) pedig 0,08-nál kisebb értéket vegyen fel. Az életesemények számának és intenzitásának jellemzőit, valamint a demográfiai adatok statisztikai elemzését SPSS 20.0-val teszteltük.

Eredmények

Első hipotézisünk beigazolódt, miszerint a megterhelő életesemények gyakoribb előfordulása a személy életében direkt módon befolyásolja a depressziós, illetve a szorongásos panaszok megjelenésének valószínűségét. A strukturális egyenletmodellezés alapján kapott eredményeink azt mutatják (**1. ábra**), hogy a megterhelő életesemények száma közepes mértékű regressziós érték mellett szignifikánsan előre jelzi a depressziós panaszok megjelenését ($\beta=0,26$, $p<0,01$). Hasonlóképp, a szorongásos panaszok megjelenése is (**2. ábra**) közvetlen szignifikáns kapcsolatban van a megterhelő életesemények számával ($\beta=0,16$, $p<0,01$).

Második hipotézisünk arra vonatkozott, hogy minél inkább megterhelő emocionálisan egy életesemény a személy életében, annál több diszfunkcionális attitűd megjelenésével hozható összefüggésbe, amelyek az érzelmezőpontú megküzdésen keresztül a depressziós, illetve szorongásos panaszok növekedéséhez, a problémaközpontú megküzdésen keresztül pedig kevesebb depressziós, illetve szorongásos panasz megjelenéséhez vezetnek. A vizsgált változók közötti gazdag összefüggérendszer a depressziós panaszok vonatkozásában az **1. ábrán**, a szorongásos panaszok vonatkozásában pedig a **2. ábrán** látható. Az **1. ábrát** balról jobbra olvasva elsőként kiemelhető, hogy az életesemények szubjektíven megélt jelentősége markánsabban befolyásolja a diszfunkcionális attitűdök megjelenését, mint az életesemények száma.

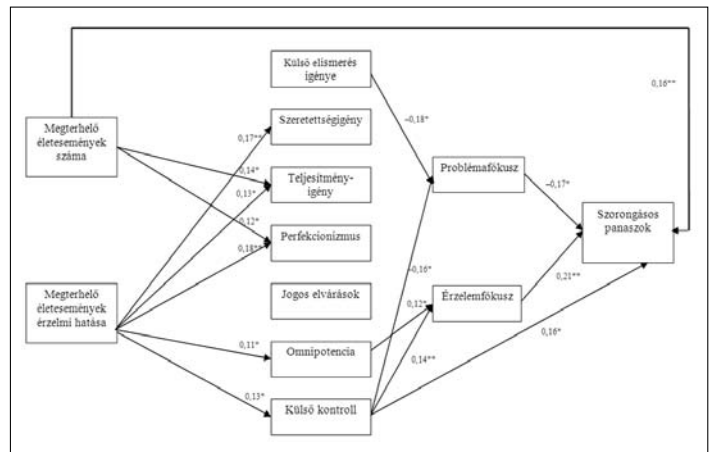
Míg az életesemények szubjektív intenzitása a szerettségigényre, a teljesítményigényre, a perfekcionizmusra, az omnipotenciával kapcsolatos törekvésekre, valamint a külső kontroll attitűdre is hatást gyakorol (rendre: $\beta=0,17$, $p<0,01$; $\beta=0,12$, $p<0,05$; $\beta=0,11$, $p<0,01$; $\beta=0,11$, $p<0,05$; $\beta=0,15$, $p<0,05$), addig az életesemények száma csak a szerettségigény, a teljesítményigény és a perfekcionizmus mértékét emeli meg (rendre: $\beta=0,14$, $p<0,05$; $\beta=0,12$, $p<0,05$; $\beta=0,11$, $p<0,01$). A hét diszfunkcionális attitűd közül kettő közvetlen, három pedig közvetett módon gyakorol hatást a

depressziós panaszok kialakulására. A diszfunkcionális teljesítményigény közepes mértékű regressziós érték mellett szignifikánsan előre jelzi ($\beta=0,28$, $p\leq 0,001$), a perfekcionizmus enyhe mértékben jelzi előre ($\beta=0,16$, $p\leq 0,05$) a depressziós panaszok megjelenését. A külső kontroll és az omnipotencia diszfunkcionális attitűd közvetve, az érzelemfókuszú stratégiákon keresztül vezet depressziós panaszok megjelenéséhez ($\beta=0,14$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,12$, $p\leq 0,05$).

A külső kontroll attitűd és a külső elismerés igénye fordított kapcsolatban áll a problémafókuszú megküzdési stratégiákkal ($\beta=-0,20$, $p\leq 0,01$; $\beta=-0,16$, $p\leq 0,05$), azaz minél inkább belső kontrollal, valamint alacsony külső elismerésigénnyel jellemezhető a személy, annál nagyobb valószínűséggel alkalmaz problémaközpontú megküzdést és ezáltal csökken a depressziós panaszok megjelenésének valószínűsége (negatív regresszió: $\beta=-0,40$, $p\leq 0,05$). A megküzdési stratégiák az elvárt módon állnak kapcsolatban a panaszok kialakulásával: a problémafókuszú megküzdési stratégia fordított ($\beta=-0,40$, $p\leq 0,05$), az érzelemfókuszú megküzdési stratégia pedig egyenes ($\beta=0,25$, $p\leq 0,01$) összefüggést mutat a depressziós panaszok megjelenésével. Hasonló eredményeket kaptunk a szorongásos panaszok kialakulásának folyamatát vizsgálva (**2. ábra**).

Míg az életesemények és a diszfunkcionális attitűdök, valamint a megküzdési stratégiák és a szorongásos panaszok kapcsolatára vonatkozóan az előzőekhez hasonló megállapítást tehetünk, addig a diszfunkcionális attitűdök és a szorongásos panaszok szintje között már specifikusabb a kapcsolat. A szorongásos panaszok kialakulásával a legszorosabb kapcsolatban a külső kontroll attitűd áll, mert közvetlenül ($\beta=0,16$, $p\leq 0,05$) és közvetett módon a problémafókuszú, illetve az érzelemfókuszú megküzdési módokon keresztül is befolyásolja a szorongásos panaszok kialakulását (rendre: $\beta=-0,16$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,14$, $p\leq 0,05$). Itt is látható, hogy az életesemények szubjektíven megélt jelentősége markánsabban befolyásolja a diszfunkcionális attitűdök megjelenését, mint az életesemények száma, mert ez csak a teljesítményigény és a perfekcionizmus mértékét emeli meg ($\beta=0,14$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,12$, $p\leq 0,05$). Ezzel szemben az életesemények szubjektív intenzitása öt diszfunkcionális attitűdre is hatással van: a szeretettségigényre, a teljesítményigényre, a perfekcionizmusra, az omnipotenciával kapcsolatos törekvésekre, valamint a külső kontroll attitűdre (rendre: $\beta=0,17$, $p\leq 0,01$; $\beta=0,13$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,18$, $p\leq 0,01$; $\beta=0,11$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,13$, $p\leq 0,05$).

A hét diszfunkcionális attitűd közül mindössze



2. ábra. Az életesemények, a diszfunkcionális attitűdök, a megküzdési stratégiák, valamint a szorongásos panaszok összefüggései

Az útelemzést MLM módszerrel végeztük. A regressziós súlyokat STD YX standardizációval jelenítettük meg, csak a szignifikáns regressziós súlyokat ábrázoltuk. A regressziós β 0-tól eltérő értéke (-1 és $+1$ tartományban) írja le a két változó közötti összefüggés jellemzőit. Mértéke a hatáserevséget, előjele az összefüggés irányát jelzi. A modell illeszkedése megfelelő Satorra Bentler $\chi^2=19,83$ $df=11$ $p=0,05$; $CFI=0,97$; $TLI=0,92$; $RMSEA=0,061$ ($0,006-0,099$).

A modell korrelációkat is tartalmaz, melyeket a jobb áttekinthetőség kedvéért csak lábjegyzetben közlünk: szeretettségigény és külső elismerés igénye $r=0,42$ ***, szeretettségigény és teljesítményigény $r=0,54$ ***, perfekcionizmus és külső elismerés igénye $r=0,45$ ***, perfekcionizmus és szeretettségigény $r=0,35$ ***, perfekcionizmus és teljesítményigény $r=0,61$ ***, jogos elvárások és külső elismerés igénye $r=0,15$ *, jogos elvárások és szeretettségigény $r=0,16$ *, omnipotencia és külső elismerés igénye $r=0,31$ ***, omnipotencia és szeretettségigény $r=0,24$ ***, omnipotencia és teljesítményigény $r=0,29$ ***, omnipotencia és perfekcionizmus $r=0,42$ ***, külső kontroll és külső elismerés igénye $r=0,41$ ***, külső kontroll és szeretettségigény $r=0,24$ ***, külső kontroll és teljesítményigény $r=0,28$ ***, külső kontroll és perfekcionizmus $r=0,37$ ***, külső kontroll és jogos elvárások $r=0,23$ ***, külső kontroll és omnipotencia $r=0,35$ ***, problémafókuszú megküzdés és érzelemfókuszú megküzdés $r=0,48$ ***

kető van hatással a szorongásos panaszok megjelenésére: a külső kontroll attitűd kismértékű regressziós érték mellett közvetlenül, az omnipotencia diszfunkcionális attitűd pedig közvetett módon jelzi előre a szorongásos panaszok kialakulását ($\beta=0,14$, $p\leq 0,05$; $\beta=0,12$, $p\leq 0,05$).

Emellett a külső elismerés igénye a problémafókuszú megküzdési stratégiákon keresztül csökkenti ($\beta=-0,20$, $p\leq 0,01$), az omnipotenciával kapcsolatos törekvés pedig az érzelemfókuszú stratégiákon keresztül növeli a szorongásos panaszok kialakulásának esélyét ($\beta=0,12$, $p\leq 0,05$). Második hipotézisünk tehát teljes mértékben beigazolódt.

Harmadik hipotézisünk szerint a depressziós, illetve a szorongásos panaszok megjelenése a diszfunkcionális attitűdök eltérő mintázatával hozható összefüggésbe. Ez csak részben igazolódt. Amint az **1.** és **2. ábrán** látható, az enyhe fokú külső elismerés igénye és a külső kontroll attitűd problémafókuszú megküzdési stratégiák alkalma-

zásához vezet és ezáltal negatív kapcsolatban áll mind a szorongásos, mind a depressziós panaszok megjelenésével.

Hasonlóképp, a diszfunkcionális onnipotencia és külső kontroll attitűd az érzelmközpontú stratégiák használata esetén megnöveli mind a szorongásos, mind a depressziós panaszok megjelenésének valószínűségét. Ezzel szemben, markáns különbség rajzolódott ki a diszfunkcionális teljesítményigény és perfekcionizmus tekintetében: ezek csak a depressziós panaszok megjelenését vetítik előre megbízhatóan ($\beta=0,28$, $p\leq 0,001$). A szorongásos panaszok megjelenését a külső kontroll attitűd jelzi előre megbízhatóan.

Megbeszélés

Eredményeink rámutatnak az életesemények, a diszfunkcionális attitűdök és a megküzdési stratégiák összefüggéseire, valamint a szorongásos és depressziós panaszok kialakításában betöltött szerepükre. Fontos hangsúlyozni, hogy a transzdiagnosztikus megközelítés szemléletét követve a szorongásos és depressziós panaszokat vizsgáltuk^{9,10}, mert a klinikai gyakorlatban ezek gyakrabban jelennek meg kevert, mint tiszta formában, több diagnosztikai kategória részeként, semmint a BNO-10 által meghatározott diagnosztikus kategóriákban. Személyiségzavarokban például gyakori mind a szorongás, mind az alacsony fekvésű hangulat, levertség, reménytelenség annak ellenére, hogy nem teljesülnek a major depresszió vagy valamelyik szorongásos betegség diagnosztikai kritériumai³³.

Hazánkban elsőként elemeztük egységes keretben, a Lazarus-féle tranzakcionista modellben^{6,7}, a strukturális egyenletmodellezés módszerével a környezeti tényezők (életesemények), kognitív és viselkedéses folyamatok (diszfunkcionális attitűdök és megküzdési módok) és a szorongásos és depressziós panaszok közötti ok-okozati összefüggéseket.

Korábbi kutatásokban nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy az életesemények kvantitatív és kvalitatív aspektusa egymástól függetlenül hogyan vezet a pszichés tünetek kialakulásához. Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a megterhelő életesemények száma közvetlenül megnöveli a szorongásos és depressziós panaszok kialakulásának valószínűségét.

Ami a megterhelő életesemények érzelmi hatásait illeti, ez a diszfunkcionális attitűdökön és az ezekhez kapcsolódó megküzdési módokon át kapcsolható össze a megjelenő depressziós és szorongásos panaszokkal: minél megterhelőbbnek véli a sze-

mély az életeseményt, annál erőteljesebbé válik a diszfunkcionális működés.

A diszfunkcionális attitűdök közül egyesek markánsabban, mások kevésbé jelentősen vesznek részt a folyamatban. Ez részben a kialakuló panaszok különbségével magyarázható, vagyis másfajta diszfunkcionális működés vezet depressziós és más a szorongásos panaszok megjelenéséhez. Így a depressziós panaszoknál a teljesítményigény, perfekcionizmus, külső elismerés igényének a jelentőségét kell kiemelnünk, szorongásos panaszok esetén pedig a külső kontroll uralja a képet. A jogos elvárások attitűdnek, ahogy a klinikai tapasztalatok is alátámasztják, e két tünetcsoport esetében nincs jelentősége.

A depressziós panaszok kialakulására számos diszfunkcionális attitűd (a külső elismerés igénye, az onnipotencia, és a külső kontroll is) a megküzdési stratégiákon keresztül hat, oly módon, hogy a problémafókuszú megküzdés protektív faktorként csökkenti a depressziós panaszok számát, az érzelmfókuszú megküzdés pedig az e panaszok iránti vulnerabilitást erősíti. Ugyanakkor a diszfunkcionális teljesítményigény és perfekcionizmus közvetlenül is hatással van a depressziós panaszok kialakulására: a **2. ábrán** jól látható, hogy a diszfunkcionális teljesítményigény megbízhatóan nagy valószínűséggel előre vetíti a depressziós panaszok megjelenését. Úgy tűnik, hogy e két attitűd mintegy megküzdési stratégiaként is működik. A perfekcionista személy folyamatosan elérhetetlenül magas mércét állít önmagával szemben, önértékelését a tökéletes teljesítménytől teszi függővé, s ha ez nem valósul meg, akkor azt az értéktelenség vagy kudarc jeleként értelmezi, ami az egyik legjellegzetesebb depressziós tünet.

A szorongásos panaszok kialakulásában kiemelkedő szerepet kap a külső kontroll attitűd, mely közvetlenül, és közvetve a megküzdési stratégiákon keresztül (a problémafókuszú stratégiákat gyengítve, az érzelmfókuszúkat pedig erősítve) is befolyásolja a szorongásos panaszok kialakulását. Ez az eredmény összhangban van a klinikai tapasztalatokkal: szorongásos panaszokkal küzdő betegek markáns talajvesztés, kontrollvesztés élményéről számolnak be, klinikai kutatások szintén alátámasztják a túlzott fenyegetéshez és veszélybecsléshez kapcsolódó diszfunkcionális attitűdöket^{8,35}. A kontrollhely fontosságát a szorongásos panaszok összefüggésében több korábbi tanulmány is hangsúlyozza: az optimális kontrollézés kialakulása hozzásegít az érzelmek megfelelő regulációjához, csökkenti az élethelyzetek „fenyegetésként” értelmezését⁴⁰.

Továbbá, eredményeink alátámasztják a transzdiagnosztikus modellt abban az értelemben is, hogy

a megterhelő életesemények érzelmi intenzitása mind a szorongásos, mind a depressziós panaszok esetén felerősíti a külső eseményeknek való kiszolgáltatottság érzését és támogatás (szeretettség) iránti igényét (1. és 2. ábra).

Vizsgálatunk megerősíti azt a korábbi eredményt, miszerint az életesemények, valamint a szorongásos és depressziós panaszok között a diszfunkcionális attitűdök mediátor szerepet töltenek be^{37, 44, 60}. Más vizsgálatokkal összhangban alátámasztja a perfekcionizmus és az életesemények kölcsönhatásának szerepét a depressziós tünetképzés szempontjából^{9, 37, 61}. Eredményeink illeszkednek az előzetes ismeretekhez abból a szempontból is, hogy az érzelemfókuszú megküzdési módok gyakoribb, illetve a problémafókuszú megküzdés ritkább használata szorongásos és depressziós panaszok nagyobb arányú megjelenéséhez vezet⁴⁶⁻⁵⁰ és felhívja a figyelmet a megküzdési módok mediátor szerepére a diszfunkcionális attitűdök és a szorongásos, illetve depressziós panaszok között.

Kutatásunk fontos eredménye, hogy az eddig külön-külön vizsgált tényezők kapcsolatát és egymásra gyakorolt hatását egy modellbe ágyazva elemeztük és igazoltuk a diszfunkcionális attitűdök és a megküzdési stratégiák közvetítő hatását a depressziós és a szorongásos panaszok kialakulásában. Annak ellenére, hogy megterhelő életesemények sok egyén életében előfordulnak, nem mindenki számol be klinikai szintű pszichés panaszokról. A

panaszok létrejötte tehát az egyén kognitív struktúrája által kialakított szűrő és értelmező rendszer működésének függvénye.

Vizsgálatunk korlátja, hogy mintánkat nem véletlenszerűen gyűjtöttük, az adatokat retrospektíven elemeztük; az adekvátabb leképezést a longitudinális vizsgálat nyújtaná. A jövőbeli kutatások szempontjából hasznos lehet a tünetképzés folyamatának részletesebb vizsgálata, valamint az életesemények hatásainak részletesebb elemzése. Továbbá, a perfekcionizmus differenciáltabb vizsgálata is indokolt^{37, 62}. Kutatásunk erőssége a klinikai minta, a minta nagy elemszáma, valamint a pszichés betegségek kialakulásában szerepet játszó tényezők egyidejű empirikus vizsgálata. Mivel a panaszokat fenntartó diszfunkcionális attitűdök és maladaptív megküzdési módok felismerése és módosítása fontos terápiás cél, ezért bízunk benne, hogy munkánk értékes információkkal szolgál hatékony pszichoterápiás intervenciók megfogalmazásához, és hogy a klinikai mintán kimutatott összefüggések érdekesek lehetnek elméleti szakembereknek is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnénk köszönetet mondani a vizsgálatban részt vett minden betegnek, akiknek a hozzájárulása nélkül nem jöhetett volna létre a kutatás. Köszönjük Ruzicska Rozália segítségét az adatbevitelben, valamint Kocsis-Bogár Krisztina értékes tanácsait a cikk tartalmával kapcsolatban.

IRODALOM

1. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11:213.
2. Lueboonthavatchai P. Role of stress areas, stress severity, and stressful life events on the onset of depressive disorder: a case-control study. *J Med Assoc Thai* 2009;92(9):1240-9.
3. Kessler RC, Price RH, Wortman CB. Social factors in psychopathology: stress, social support, and coping processes. *Ann Rev of Psychol* 1985;36:531-72.
4. Kopp MS, Skrabski Á. Alkalmazott magatartástudomány. A megbirkózás egyéni és társadalmi stratégiái. Budapest: Corvinus Kiadó; 1995.
5. Kopp MS. Mikor káros a stressz? A stressz szerepe az egészségromlásban. *Hippocrates* 2003;5(1):44-8.
6. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. New York, NY: Springer Publishing Company; 1984.
7. Lazarus RS. Coping Theory and Research - Past, Present, and Future. *Psychosom Med* 1993;55(3):234-47.
8. Beck AG, Greenberg RL. A szorongásos zavarok és fóbiák kognitív szemlélete. Budapest: Animula Kiadó; 1989/1999.
9. Mansel W, Harvey A, Watkins E, Shafran R. Cognitive Behavioural Processes Across Psychological Disorders: A Review of the Utility and Validity of the Transdiagnostic Approach. *Int J Cogn Ther* 2008;1(3):181-91.
10. Perczel Forintos D. A kognitív terápia fénykora: a második és harmadik hullám. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2011; 66(1):11-29.
11. Barna IS, M. Túlélőkészlet az SPSS-hez. Budapest: Typotex; 2008. [SPSS Manual]
12. Muthén LK, Muthén BO. Mplus User's Guide. Seventh Edition. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén; 1998-2012.
13. Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry* 1971;25(4):340-7.
14. Vedhara K, Shanks N, Anderson S, Lightman S. The role of stressors and psychosocial variables in the stress process: a study of chronic caregiver stress. *Psychosom Med* 2000;62(3):374-85.
15. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Ann Rev Psychol* 1997;48:191-214.
16. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):837-41.
17. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66(1):17-31.
18. Ezquiaga E, Ayuso Gutierrez JL, Garcia Lopez A. Psychosocial factors and episode number in depression. *J Affect Disord* 1987;12(2):135-8.
19. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Stein GS. Life events and the recurrence of depression. *Can J Psychiatry [Revue Canadienne de Psychiatrie]* 1990;35(3):239-42.
20. Newman SC, Bland RC. Life events and the 1-year prevalence of major depressive episode, generalized anxiety disorder, and panic disorder in a community sample. *Compr Psychiatry* 1994;35(1):76-82.

21. Franklin JA. A 6-year follow-up of the effectiveness of respiratory retraining, in-situ isometric relaxation, and cognitive modification in the treatment of agoraphobia. *Behav Mod* 1989;13(2):139-67.
22. Brown EJ, Juster HR, Heimberg RG, Winning CD. Stressful life events and personality styles: relation to impairment and treatment outcome in patients with social phobia. *J Anxiety Disord* 1998;12(3):233-51.
23. Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scand Suppl* 2003;418:61-6.
24. Salkovskis PM. A kognitív terápia térhódítása. Budapest: Animula Kiadó; 1997/2000.
25. Blazer D, Hughes D, George LK. Stressful life events and the onset of a generalized anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1987;144(9):1178-83.
26. Uhrlass DJ, Gibb BE. Childhood emotional maltreatment and the stress generation model of depression. *J Soc Clin Psychol* 2007;26(1):119-30.
27. Beck JS. Kognitív terápia: Kezdőknek és haladóknak. Budapest: Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület; 1995/2002.
28. Warwick HM, Salkovskis PM. Hypochondriasis. *Behav Res Ther* 1990;28(2):105-17.
29. Sandin B, Chorot P, Santed MA, Valiente RM. Differences in negative life events between patients with anxiety disorders, depression and hypochondriasis. *Anxiety Stress Coping* 2004;17(1):37-47.
30. Ehlers A. Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. *Behav Res Ther* 1993;31(3):269-78.
31. Faravelli C, Pallanti S. Recent life events and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146(5):622-6.
32. McCabe RE, Antony, MM, Summerfeldt, LJ, Liss A, Swinson RP. Preliminary examination of the relationship between anxiety disorders in adults and self-reported history of teasing or bullying experiences. *Cogn Behav Ther* 2003; 32(4):187-93.
33. Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clin Psychol Rev* 2004;24(7):737-67.
34. Perczel Forintos D. Kognitív viselkedésterápia. Tematikus szám. *Psychiatr Hung* 1997;12(3).
35. Perczel Forintos D, Mórotz K. Kognitív viselkedésterápia. Budapest: Medicina; 2010.
36. Burns DD. The feeling good handbook. Plume: New York, NY; 1980.
37. Murray WE, Brian, J. C. . Perfectionism, stressful life events, and the 1-year outcome of depression. *Cogn Ther Res* 2005;29(5):541-53.
38. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory - 25 Years of Evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8(1):77-100.
39. Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S, et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(3):468-77.
40. Norton PJ, Barrera TL. Transdiagnostic versus diagnosis-specific cbt for anxiety disorders: a preliminary randomized controlled noninferiority trial. *Depress Anxiety* 2012;29(10):874-882.
41. Peeters F, Huibers M, Roelofs J, et al. The clinical effectiveness of evidence-based interventions for depression: A pragmatic trial in routine practice. *J Affec Disord* 2012; 14.
42. Schramm E, Hautzinger M, Zobel I, Kriston L, Berger M, Harter M. Comparative efficacy of the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus supportive psychotherapy for early onset chronic depression: design and rationale of a multisite randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011;11:134.
43. Wiersma JE, van Schaik DJ, van Oppen P, et al. Treatment of chronically depressed patients: a multisite randomized controlled trial testing the effectiveness of 'Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy' (CBASP) for chronic depressions versus usual secondary care. *BMC Psychiatry* 2008;8:18.
44. Auerbach C, Beckerman NL. Locus of control and lupus: patients' beliefs, perspectives, and disease activity. *Social Work Health Care* 2012;51(7):613-26.
45. Horesh N, Rolnick T, Iancu I, et al. Coping styles and suicide risk. *Acta Psychiatrica Scand* 1996;93(6):489-93.
46. Margitics F. A depresszív élményfeldolgozás háttértényezői főiskolai hallgatóknál. *Mentálhigiéné Pszichoszomatika* 2005;6(3):197-230.
47. Margitics F. A diszfunkcionális attitűdök, megküzdési stratégiák és az attribúciós stílus összefüggése a szubklinikus depressziós tünetegyüttessel főiskolai hallgatóknál. *Mentálhigiéné Pszichoszomatika* 2005;6(2):95-122.
48. McCarthy CJ, Fouladi RT, Juncker BD, Matheny KB. Psychological Resources as Stress Buffers: Their Relationship to University Students' Anxiety and Depression. *J College Counsel* 2006;9(2):99-110.
49. Shikai N, Shono M, Kitamura T. Effects of coping styles and stressful life events on depression and anxiety in Japanese nursing students: a longitudinal study. *Int J Nurs Pract* 2009;15(3):198-204.
50. Suveg C, Hoffman B, Zeman JL, Thomassin K. Common and specific emotion-related predictors of anxious and depressive symptoms in youth. *Child Psychiatry Hum Devel* 2009;40(2):223-39.
51. Rózsa S, Purebl Gy, Susánszky É, Kő N, Szádóczy E, Réthelyi J, Danis I, Skrabski Á, Kopp M. A megküzdés dimenziói: A konfliktusmegoldó kérdőív hazai változata. *Mentálhigiéné Pszichoszomatika* 2008;9(3):217-41.
52. McCullough JP, Mccune KJ, Kaye AL, et al. Comparison of a community dysthymia sample at screening with a matched group of nondepressed community controls. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(7):402-7.
53. BNO-10: A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása (10. revízió). Budapest: Népjóléti Minisztérium; 1995.
54. Perczel Forintos D, Ajtay Gy, Barna Cs, Kiss Zs, Komlósi S. Kérdőívek, becsülésskálák a klinikai pszichológiában. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2012.
55. Folkman S, Lazarus RS. An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J Health Soc Behav* 1980;21(3): 219-39.
56. Kopp M, Fóris N. A szorongás kognitív viselkedésterápiája. Budapest: Végeken Sorozat, 1993.
57. Kopp MS, Skrabski Á, Szedmak S. Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *J Psychosom Res* 1995;39(8):1019-29.
58. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consul Clin Psychol* 1988;56(6):893-7.
59. Paykel ES. Stress and life events. In: Davidson L, Linnoila M (eds.). Risk factors for youth suicide. New York, NY: Hemisphere; 1991.
60. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. A depresszió kognitív terápiaja. Budapest: Animula, 2000.
61. Yiend J, Savulich G, Coughtrey A, Shafraan R. Biased interpretation in perfectionism and its modification. *Behav Res Ther* 2011;49(12):892-900.
62. Flett GL, Hewitt PL, Blankstein KR, Gray L. Psychological distress and the frequency of perfectionistic thinking. *J Personal and Social Psychol* 1998;75(5):1363-81.

HIV-FERTŐZÖTT SZEMÉLYEK NEUROKOGNITÍV ELTÉRÉSEI – HAZAI PREVALENCIAVIZSGÁLAT ELŐZETES EREDMÉNYEI

LAKATOS Botond¹, SZABÓ Zsuzsa^{2,3}, BOZZAI Barbara⁴, BÁNHEGYI Dénes³, GAZDAG Gábor^{2,5}

¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, III. Sz. Infektológiai Osztály, Budapest

²Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia, Budapest

³Egyesített Szent István és Szent László Kórház, V. Sz. Infektológiai Osztály, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, VI. évfolyam, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENTS OF HIV INFECTED INDIVIDUALS – PRELIMINARY RESULTS OF A NATIONAL PREVALENCE STUDY IN HUNGARY

Lakatos B, MD; Szabó Zs. Bozzai B; Bánhegyi D. MD; Gazdag Gábor PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):409–414.



Háttér – A humán immundeficiencia vírus (HIV) -fertőzés várható kimenetele drámai mértékben javult a kombinált antiretrovirális terápia széles körű elterjedésével. Az opportunista infekciók háttérbe szorulásával, a belgyógyászati és hematológiai kórképek mellett, napjainkban sajátos neurológiai problémák is kihívást jelentenek a betegeket ellátó szakemberek számára.

Betegek és módszerek – A szerzők hazai HIV-fertőzött személyek orvosi dokumentációinak analizését és neurokognitív vizsgálatát egycentrumos, prospektív kutatás keretén belül pilot jellegű, keresztmetszeti kutatásként végezték el. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően hat domén segítségével a vizuális memóriát, vizuomotoros-koordinációs funkciókat, a nem verbális tanulási képességet, az executív funkciókat, reakcióidőt mérték fel számítógépes tesztgyűjtemény felhasználásával.

Eredmények – Ötvenkilenc HIV-fertőzött személy közül kilenc (15%) nő; a medián életkor 42,6 (IQR: 32,4–48,1) év volt. A betegek 32,2%-ánál (19 fő) igazolódott neurokognitív eltérés. Mind a fertőzöttség, mind a kombinált antiretrovirális terápia időtartama az érintett csoportban tendenciózusan (nem szignifikáns mértékben) hosszabbnak bizonyult. A vizsgálatkor mért CD4-lymphocyták alacsonyabb száma ($p=0,047$) és a depressziótól eltérő pszichiátriai betegség ($p=0,005$) szignifikánsan gyakoribb volt az érintett csoportban, míg a felsőfokú végzettség a neurokognitív eltéréstől mentes csoportban mutatkozott gyakoribbnak ($p=0,033$).

Megbeszélés – A HIV-hez társuló neurokognitív eltérés a vizsgált betegek közel egyharmadánál kimutatható volt, mely megközelítőleg megfelel a fejlett országokban közölt adatoknak. A leggyakoribb eltérés a fertőzöttség idejével, illetve az antiretrovirális kezelés idejével korreláló motoros

Background and purpose – The outcome of HIV infection has dramatically improved due to the widespread use of combined antiretroviral therapy (cART). Opportunistic infections faded and internal and hemato-oncological diseases along with neurological conditions came to the forth.

Present study is to evaluate neurocognitive performance of the Hungarian HIV infected individuals, at first in this setting.

Patients and methods – We performed this cross-sectional pilot study within the frames of a national, single-center; prospective study on group of HIV infected patients, analyzing medical data and neurocognitive performance. Based on international recommendations visual memory, visuomotor coordination, non-verbal learning ability, executive functions and reaction time were tested by six domains of a computerized neuropsychological test battery (Vienna Test System).

Results – Data of 59 enrolled HIV individuals were analysed; nine of whom were women (15%), median age 42.6 (IQR: 32.4–48.1) years. In 32.2% ($n=19$) of patients neurocognitive impairment was detected. Duration of infection and cART treatment time tended to be longer in impaired group (not significant). Lower CD4 cell count at the time of examination ($p=0.047$), psychiatric diseases other than depression ($p=0.005$) were found significantly associated with impairment; tertiary education qualification were more common ($p=0.033$) among non-affected patients. By correlation analysis age, infected time and duration of cART were significantly associated with motor deficit.

Conclusion – HAND was detected in almost one third part of examined patients, which largely corresponds that in developed countries were observed. Duration of infection and of cART therapy associated motor deficit was found to

Levelező szerző (correspondent): Dr. LAKATOS Botond, Egyesített Szent István és Szent László Kórház, III. Sz. Infektológiai Osztály; 1097 Budapest, Gyáli út 5–7. Telefon/fax: (06-1) 455-8263, e-mail: botondt.lakatos@gmail.com

Érkezett: 2013. július 2. Elfogadva: 2013. július 31.

www.elimed.hu

deficit volt. Ezt magyarázhatja a HIV direkt központi idegrendszeri hatása, az antiretrovirális kezelés neurotoxicitása, illetve az akcerelált öregedési folyamat.

Kulcsszavak: HIV-fertőzés, neurokognitív károsodás, HIV-hez társuló neurokognitív eltérés, számítógépes neuropszichológiai teszt

A 21. században a HIV-fertőzött betegek ellátása nem kizárólagosan infektológiai feladat, hanem interdiszciplináris megközelítést igénylő, komplex betegmenedzselési kihívás. Egyrészt a HIV direkt hatásaként, másrészt a kombinált antiretrovirális terápia (KART) hosszú távú toxicitásának eredményeként számos belgyógyászati (dyslipidaemia, atherosclerosis, osteoporosis, hepatorenalis toxicitás, lypodystrophia stb.), hematológiai (lymphomák, Kaposi-sarcoma, anogenitális carcinomák stb.) és neurológiai (mono-, polyneuropathiák, központi idegrendszeri károsodások stb.) kórkép került előtérbe¹.

A központi idegrendszernek különösen fontos szerepe van a HIV-fertőzésben, mert a vér-agy gáton keresztül „trójai falóként” bejutó fertőzött macrophagok a microgliasejtekkel sokmagvú óriás-sejteket képezve a vírustermelés rezervoárjává válnak. A vírus replikációja során részben közvetlenül a vírusfehérjék, részben a gyulladáshoz vezető citokinválasz neurotoxikus hatást eredményeznek. A neurotoxicitás tartós fennállása jelentős celluláris, dendritikus és szinaptikus károsodást okozhat². A központi idegrendszeri károsodásokat az irodalom gyűjtőnéven HIV-hez társuló neurokognitív eltérésnek [HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)] nevezi. A HAND szindrómát kognitív, motoros és magatartásbeli eltérések jellemzik³. Tünetmentes neurokognitív károsodásról (asymptomatic neurocognitive impairment; ANI) beszélünk, amennyiben neurokognitív tesztekkel eltérés mutatható ki, de az nem befolyásolja a hétköznapi életvitelt. Enyhe neurokognitív eltérés (mild neurocognitive disorder; MND) esetén az eltéréseknek hatása van az életvezetésre, életminőségre is. HIV-asszociált dementia (HAD) vagy AIDS-dementia komplex (ADC) subcorticalis dementia képében jelentkezik; pszichomotoros meglátszottság, hangulatváltozás jellemzi, az információfeldolgozás, memóriazavar, beszédzavar, döntéshozatal, koncentrációképeség zavarait eredményezi^{4,5}.

A KART bevezetésével a neurokognitív eltérések megoszlásában egyértelmű átstrukturálódás

be the most common impairment. This finding might be interpreted by direct effect of HIV, neurotoxicity of antiretrovirals and also by accelerated ageing of this population.

Keywords: HIV infection, neurocognitive impairment, HIV-associated neurocognitive disorder, computerized neuropsychological test

következett be. Az AIDS-dementia komplex incidenciája jelentősen csökkent, ám az enyhe-tünetmentes neurokognitív károsodás a fertőzött személyek 20–60%-ánál fennáll^{6–9}. A HIV-fertőzött betegek várható élettartama jelentősen növekedett, így a HIV-betegek hosszú távú gondozása és a korosodással járó neurológiai problémák új feladatként jelentek meg az egészségügyi személyzet számára^{1,3}. A HIV-hez társuló neurokognitív károsodások kutatása az elmúlt években komoly nemzetközi hangsúlyt kapott.

A jelen munka célkitűzése a HIV-hez társuló neurokognitív eltérések prevalenciájának meghatározása és a predisponáló tényezők feltérképezése magyar HIV-pozitív betegek csoportjában.

Betegek és módszerek

BETEGEK

Az Egyesített Szent István és Szent László Kórház (ESZSZK) Immunológiai Ambulanciáján gondozott, a részvételbe írásban beleegyezésüket adó, 18 évesnél idősebb, HIV-fertőzött személyek orvosi dokumentációjának feldolgozása, neurokognitív vizsgálata történt meg 2011. szeptember 1. és 2012. május 31. között. Munkánk a hazai HIV Neurokognitív Kohort prospektív kutatási projekt előzetes adatainak keresztmetszeti analízise. A kutatás az ESZSZK Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (7/EB/2011) valósult meg.

MÓDSZEREK

Betegeink a kutatás keretén belül az általános orvosi vizsgálat mellett egy számítógépes neuropszichológiai vizsgálat hat tesztjét (1.) végezték el, illetve a Beck depressziós skálát (2.), az SF-36 kérdőívet (3.), az életvitelre vonatkozó kérdőívet (4.) töltötték ki. A hazai HIV-közösség lehetőség szerinti reprezentatív mintanyerése céljából a rendszeres orvosi kontroll kapcsán, a hét meghatározott napjain, egy-

más után megjelenő önkéntes alanyok, illetve a kutatásra érdeklődésből jelentkező betegek vettek részt a vizsgálatokban. Az orvosi vizsgálatot szakorvos végezte, a tesztek felvétele orvos, orvostanhallgató vagy pszichológus felügyelete mellett valósult meg. A kutatásba elsőként bevont 60 alany adatainak keresztmetszeti vizsgálatát terveztük; jelentős adathiányosság miatt egy beteget ki kellett zárunk az analízisből.

1. A neurokognitív vizsgálatok számítógépes tesztgyűjtemény (Vienna Test System, Dr. Schuhfried Inc., Mödling, Austria) felhasználásával történtek. A rendszer tesztgyűjteményéből hat tesztet alkalmaztunk: a vizuospatialis memória (CORSI Block Tapping teszt), a vizuomotoros koordinációs funkciók (szem-kéz, kéz-kéz; 2HAND teszt, B19 teszt), a nem verbális tanulási képesség (NVL-1 teszt), az információfeldolgozás, a végrehajtó (exekutív) funkciók (STROOP Interferencia teszt), illetve a reakcióidő (RT teszt) felmérése történt meg a tesztekkel¹⁰.

Az orvosi vizsgálat és a neurokognitív tesztek ismeretében, a Frascati-kritériumok szerinti algoritmus alapján történt a betegek besorolása⁵.

2. A depresszió detektálását a 21 tételes Beck Depresszió Kérdőív magyar nyelvű változatával végeztük¹¹. A 14 és 20 pont közé eső értékeket közepes depressziós szintnek feleltettük meg; a 21 vagy annál több pont pedig súlyos depresszióra utalt.

3. A hétköznapi életvitel funkcionális minőségét az MOS-SF36 teszttel vizsgáltuk¹².

4. Az életvitelre vonatkozó strukturált kérdőív kitöltése is része volt a vizsgálatnak, amely részben az alanyok életmódjára (nemi irányultság, alkohol- és drogfogyasztási szokások), részben korábbi központi idegrendszeri betegségeire kérdezett rá.

5. Az orvosi dokumentáció alapján az infekció kezdetétől prospektív módon gyűjtött adatokat dolgoztuk fel: a beteg HIV-státusának jellemzőit (immunstátusára utaló CD4-lymphocyták tendenciáját, a HIV-kópia mennyiségi változásait); koinfekciókat (hepatitis B, hepatitis C, syphilis), egyéb komorbiditásokat és az antiretrovirális terápiában történt változásokat.

A statisztikai számításokat SPSS for Windows 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) szoftverrel végeztük. A leíró demográfiai adatokat, komorbiditásokat, klinikai és laboratóriumi paramétereket a neurokognitív eltérés viszonylatában kategorikus változók esetén χ^2 -próbalával, folyamatos változók esetén t-próba alkalmazásával vizsgáltuk. A folyamatos változók közötti korrelációt Pearson-féle korrelációs teszttel értékeltük. Normálcsoportnak a számítógépes programba implementált, validált,

RÖVIDÍTÉSEK

ANI: asymptomatic neurocognitive impairment, tünetmentes neurokognitív károsodás
CPE: Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking, liquorpenetrációs hatékonyság
ESZSZK: Egyesített Szent István és Szent László Kórház
HAD: HIV-associated dementia, HIV-hez társuló dementia
HAND: HIV-associated neurocognitive disorders, HIV-hez társuló neurokognitív eltérések
HBV: hepatitis B-vírus-fertőzés
HCV: hepatitis C-vírus-fertőzés
HIV: humán immundeficiencia-vírus
IQR: interquartilis range
KART: kombinált antiretrovirális terápia
KIR: központi idegrendszer
MND: mild neurocognitive disorder, enyhe neurokognitív eltérés
MSM: men who have sex with men
OI: opportunisták infekciók
SD: standard deviáció

kor és iskolázottsághoz illesztett (amennyiben rendelkezésre állt) normálértékeket vettük alapul. A szignifikancia szintjét 0,05-nak vettük.

Eredmények

A pilot vizsgálatba 59 HIV-fertőzött személyt tudtunk bevonni, a betegek 85%-a férfi volt. A medián életkor 42,6 (IQR: 32,4–48,1) év volt. A betegek 56,7%-a alap- vagy középfokú végzettséggel rendelkezett, míg a többiek felsőfokú oktatásban szereztek diplomát. A fertőzés felismerésétől medián 7,2 (IQR: 1,8–13,8) év telt el, medián nadir CD4-sejtszám-értékük 183 (IQR: 60–302) / μ l volt. Hat fő a vizsgálat ideje alatt nem részesült antiretrovirális kezelésben, az 53 kezelt beteg átlagosan 6,2 éve (IQR: 1,8–13,4) állt KART alatt. A vizsgált betegek 32,2%-ánál (19 fő) lehetett a nemzetközi kritériumrendszer alapján HIV-hez társuló neurokognitív eltérést megállapítani. Tizenhét betegnél (28,8%) enyhe-tünetmentes, míg két beteg (3,4%) esetén a betegség súlyos formája igazolódott. Az **1. táblázatban** részleteztük a demográfiai és klinikai változókat a neurokognitív eltérés viszonylatában. Az érintett és neurokognitív eltéréstől mentes csoportban hasonló megoszlással a szellemi foglalkozású, homoszexuális férfi betegek domináltak. A felsőfokú iskolázottsággal rendelkezők esetén szignifikánsan ritkábban igazolódott HAND ($p=0,033$). Mind a fertőzöttség, mind a KART időtartama az érintett

1. táblázat. Demográfiai és klinikai jellemzők a neurokognitív eltéréstől mentes és az eltéréssel rendelkező betegcsoportban, n=59

	HAND nincs, n=40 (%)	HAND van, n=19 (%)	p-érték
Életkor (átlag ± SD)	43 (±12)	41 (±9)	0,593
Férfi nem	34 (85)	16 (84)	0,937
MSM	26 (65)	12 (63)	0,916
Szellemi munkavégzés	27 (68)	12 (63)	0,742
Felsőfokú végzettség	20 (50)	5 (26)	0,033
Fertőzöttség ideje (hó, ±SD)	85,5 (±66)	120 (±92)	0,149
Nadir CD4-sejt-szám (/μl, ±SD)	217 (±157)	167(±148)	0,244
KART (n=53)	36 (88)	18 (95)	0,405
KART-kezelés időtartama (hó, n=53,±SD)	74 (±63)	106 (±73)	0,103
Vizsgálatkor CD4-sejt-szám (/μl, ±SD)	617 (±262)	460 (±303)	0,047
CPE-score (±SD)	6,6 (±2,4)	7,2 (±1,5)	0,500
Hypertriglyceridaemia	21 (53)	11 (58)	0,771
Hepatitis B	6 (15)	0	0,071
Hepatitis C	1 (3)	0	0,481
Syphilis	12 (30)	6 (32)	0,950
Epilepszia	1 (3)	1 (5)	0,584
Kórelőzményben stroke	1 (3)	2 (11)	0,190
Kezelt depresszió	2 (5)	2 (11)	0,430
Egyéb pszichiátriai kezelés jelenleg	1 (3)	5 (26)	0,005
Kórelőzményben koponyatrauma	10 (25)	7 (37)	0,348
Kórelőzményben KIR-infekció	1 (3)	2 (11)	0,190
Rendszeres dohányzás	18 (45)	10 (53)	0,322
Rendszeres alkoholfogyasztás	6 (15)	1 (5)	0,280
Rendszeres droghasználat	3 (8)	2 (11)	0,697
SF-36 (±SD)	58 (±26)	52 (±23)	0,378
BECK ≥14 (n=58)	2 (5)	3 (16)	0,175

csoportban szignifikanciaszintet el nem érő mértékben hosszabbnak bizonyult. A vizsgálatkor mért CD4-lymphocytaszámok szignifikánsan ($p=0,047$) alacsonyabbak voltak az érintett csoportban. Az alkalmazott antiretrovirális gyógyszerek összesített átlagos liquor penetrációs értékeinek (CPE score) összevetése nem mutatott szignifikáns különbséget. A komorbiditások tekintetében a depressziótól különböző pszichiátriai betegség szignifikáns mértékben ($p=0,005$) gyakoribb volt az érintett betegek körében, míg az egyéb komorbiditások, az anamnesztikus és életmódbeli tényezők vizsgálatával nem mutatkozott szignifikáns különbség. Az SF-36 teszttel mért életminőség és a 21 tételes Beck-skála alkalmazásával szűrt depressziógyakoriságban nem igazolódott szignifikáns különbség az érintett és nem érintett betegek között. Pearson-féle korrelációs teszttel az életkor, a diagnózistól eltelt idő, a kezelés időtartama, illetve a CD4-lymphocyták mennyiségi változásai összefüggéseit vizsgáltuk az egyes tesztek vonatkozásában. Az életkor, a fertőzött hónapok és a kezelés időtartama szignifikánsan korrelált a reakcióidő motoros komponensének lassulásával, illetve a vizuomotoros pontatlansággal.

A nadir CD4-sejt-szám a nem verbális tanulási funkció pontatlanságával mutatott szignifikáns összefüggést. A szignifikanciaszintet elérő korrelációkat a **2. táblázatban** tüntettük fel.

Megbeszélés

A kutatás elsődleges célja a magyarországi HIV-fertőzött személyek mintájában a neurokognitív eltérés prevalenciájának felmérése volt. Vizsgálatunk alapján a HIV-fertőzöttek neurokognitív eltérése a vizsgált betegek közel egyharmadánál volt kimutatható, mely megközelítőleg megfelel egyéb fejlett országokban közölt adatoknak. *Robertson* és munkatársai az Amerikai Egyesült Államokban 1160 személyt vizsgálva 458 betegnél (39%) igazoltak enyhe neurokognitív eltérést⁷. *Arribas* és munkatársai egy madridi HIV-centrumban kivitelezett keresztmetszeti vizsgálat során 27%-os prevalenciát találtak 191 beteg körében⁶. Egy nagy esetszámú, több mint 1500 HIV-fertőzött beteget vizsgáló multicentrikus epidemiológiai tanulmányban a betegek mintegy felében (47%)

2. táblázat. Egyes változók és képességetestek közötti szignifikáns összefüggések korrelációanalízissel, n=59

	Képességetest	Pearson-féle korreláció, r	p-érték
Életkor	Reakcióidő, motoros komponens	0,392	0,003
Antiretrovirális kezelés időtartama	Reakcióidő, motoros komponens	0,632	<0,001
	Vizuomotoros koordináció	0,395	0,04
Fertőzés időtartama	Reakcióidő, motoros komponens	0,528	<0,001
	Vizuomotoros koordináció	0,348	0,009
CD4 nadir	Nem verbális tanulási képesség	0,323	0,013

észleltek neurokognitív eltérést⁸. Más szerzők statisztikai megfontolások alapján ezeket az arányokat felülbecsültnek tartják, és objektívebb laboratóriumi alapú markerek hozzáadását javasolják a súlyosági szintek definícióihoz^{13, 14}. Betegeink 28,8%-ában igazolódott tünetmentes-enyhe eltérés, és az 59, általunk vizsgált alany közül csupán két HIV-fertőzött beteg merítette ki a dementia kritériumait. A KART bevezetése előtt előrehaladott HIV-fertőzött betegek esetén a HAND legsúlyosabb formáját, a HIV-asszociált demenciát (HAD) a betegek 20-30%-ában lehetett tapasztalni, ám az antiretrovirális terápiának köszönhetően drámai mértékben csökkent a HIV-dementia incidenciája⁷.

Kutatásunk másodlagos célja a neurokognitív eltérések kialakulása kockázati tényezőinek meghatározása volt. Jelenlegi ismeretek szerint a nadir CD4+ T-sejt-számon, a liquor-vírusmennyiségen és az antiretrovirális gyógyszer neuroeffektivitásán túl a beteg életkora, genetikai háttere, életmódbeli szokásai (például stimulánsok használata), alapbetegségei (HCV-koinfekció, vascularis károsodás) és a vírus altípusa (a HIV-D altípus neurovirulensebb) is befolyásolja a fertőzés, illetve a kezelés kapcsán kialakuló idegrendszeri károsodást¹⁵⁻¹⁷. Saját vizsgálatunkban az alapvető demográfiai jellemzők, életmódbeli tényezők és a vizsgált komorbiditások egy kivételével nem jelentették a neurokognitív eltérés kialakulásának kockázatát. Szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelent meg az érintett csoportban a depressziótól eltérő egyéb pszichiátriai betegség. A súlyos pszichiátriai betegség zavaró tényező (confounding factor), ám az európai irányelv a „súlyos” fogalmát nem definiálja¹⁸. A vizsgált betegeink egyike sem merítette ki a súlyos pszichiátriai beteg fogalmát. Ugyanakkor egyértelmű, hogy a klinikai gyakorlatban a tisztán HIV-asszociált és a zavaró tényezők által provokált neurokognitív eltérések elkülönítése nagy kihívás¹⁹. A felsőfokú végzettség protektív jellege már korábbi kutatásban is igazolódott, mely azt az implicit üzenetet hordozza, hogy a betegek szellemi kapacitásának aktív használata a legjobb megelőzési módszer a kognitív deficit kialakulása ellen²⁰. A HIV-infekció,

illetve a KART-kezelés időtartamát tendencióuzsan, de szignifikanciaszintet el nem érő mértékben hosszabbnak találtuk az érintett csoportban, mely alátámasztja a HIV direkt központi idegrendszerre gyakorolt károsító hatását, illetve az antiretrovirális szerek neurotoxicitását²¹. Az időfüggő (életkor, a fertőzöttség ideje, antiretrovirális kezelés időtartama) motoros deficit korrelációanalízissel szignifikánsnak bizonyult. Finom motoros deficit kialakulását HIV-fertőzött naiv (KART-ban nem részesülő) gyermekekben is igazolták, mely a vírus direkt károsító hatására utal, és kevésbé az előrehaladott életkor szerepére²². Ugyanakkor a KART neurotoxicitása, mely a motoros funkciókat is érinti, aktuálisan célzott kutatási téma²³. Mindezek alapján megállapítható, hogy a finom motoros működésekben észlelt deficit összetett etiológiájú, de minden valószínűség szerint mind a vírus direkt hatása, mind pedig a gyógyszer toxicitás szerepet játszik az eltérés kialakulásában. Kutatásunkban a vizsgálat időpontjához legközelebb mért CD4-sejt-szám szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az érintett csoportban. A CD4-sejt-szám és a neurokognitív eltérések összefüggése ismert, ám korábbi kutatások a nadir CD4-, és nem az aktuális CD4-érték-eltéréssel fennálló összefüggését igazolták ismételtén²⁴. Jelenleg nem világos ennek az összefüggésnek a relevanciája, további kutatások tárgyát kell, hogy képezze.

Munkánk korlátjaként említendő az esetszám, mely nem elegendő ahhoz, hogy reprezentálja a hazai kétezer fő meghaladó HIV-fertőzött közösséget. Tekintettel arra, hogy ez a pilot vizsgálat egy longitudinális kutatás keresztmetszeti analízise, terveink között szerepel a jövőben nagyobb esetszámú, prospektív kutatási eredmények bemutatása.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy vizsgálatunk alapján a hazai HIV-betegek neurokognitív eltéréseinek prevalenciája megközelítőleg megfelel az Európában, illetve az Amerikai Egyesült Államokban közölt adatoknak. A kórkép interdiszciplináris problémája hazai szinten is proaktív hozzáállást igényel. Bár hazánk jelenleg az alacsony HIV-

prevalenciájú országok közé sorolható, az utóbbi években a növekvő incidencia elővetíti a vizsgált probléma egyre gyakoribbá válását a közeli jövőben²⁵. Bár még számos tisztázatlan kérdés van a HIV-fertőzött betegek neurokognitív működési zavaraival összefüggésben, egyértelmű, hogy figyelemmel kell kísérni a világszerte közel 34 millió embert érintő betegség egyik legalattomosabb következményét. A terület további kutatása kiemelt jelentőségű nemcsak az érintett beteg életminősége, hanem a társadalom szempontjából is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondunk Grundtner Bálint, Ihionvian Kata medikusoknak és Rossu Renáta pszichológus-gyakornoknak a tesztfelvételben való aktív közreműködésükért. Köszönjük Balázs Andrea, a Vienna számítógépes tesztrendszer hazai képviselőjének segítségét a tesztekkel kapcsolatos kérdéseinkben. Külön köszönjük a betegek ellátásában aktívan részt vevő orvosok és nővérek segítőkészségét; és mindenekelőtt a kutatásban részt vevő betegek együttműködő hozzáállását.

IRODALOM

1. Greene M, Justice CA, Lampiris WH, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013;309(13):1397-405.
2. Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008;197 (Suppl 3):S294-S306.
3. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5: 294-309.
4. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-68.
5. Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.
6. Perez-Valero I, Gonzalez-Baeza A, Estebanez M, Arribas JR and the PICASSO Study group. Protease inhibitor monotherapy is not associated with a higher rate or a different pattern of neurocognitive impairment than triple drug therapy. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA March 3-6, 2013 Poster No.406
7. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21:1915-21.
8. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75:2087.
9. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol Rev* 2009;19:232-49.
10. Vienna Test System, Schuhfried GmbH, Mödling, Austria.
11. Perczel Forintos D, Sallai J, Rózsa S. A psychometric investigation of the Beck Hopelessness Scale. *Psychiatr Hung* 2001;16(6):632-43. [Hungarian]
12. Czibalmos A, Nagy Z, Varga Z, Huszti P. Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normál értékek meghatározása. *Népegészségügy* 1999;(80) 1:4-9.
13. Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis* 2013 Apr;56(7):1004-17. [Hungarian]
14. Gisslén M, Price RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infect Dis* 2011;11:356.
15. Letendre S, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2010;18(2):45-55.
16. Jayadev S, Garden GA. Host and Viral Factors Influencing the pathogenesis of HIV associated neurocognitive disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009;4(2):175-89.
17. Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, et al. *Manhattan HIV Brain Bank*. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. *Neurology* 2004;62(6):957-62.
18. EACS Guideline. Version 6.1 2012 Nov. (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>)
19. Bonnet F, Amieva H, Marquant F, et al. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 2013;27(3):391-400.
20. Morgan EE, Woods SP, Smith C, et al. Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav* 2012;16 (8):2279-85.
21. Spudich SS, Ances BM. Neurologic complications of HIV infection. *Top Antivir Med* 2012;20(2):41-7.
22. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):1001-9.
23. Muthobi NZ, Brew BJ. Neurocognitive dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Infect Dis* 2012, 25:4-9.
24. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; 25(14):1747-51.
25. Epinfo. 2012. 19; 28. [Hungarian]

SYMPTOMATIC SUBEPENDYMOMAS OF THE VENTRICLES. REVIEW OF TWENTY CONSECUTIVE CASES

Dusán VITANOVICS¹, Dénes ÁFRA¹, Gábor NAGY¹, Zoltán HANZELY², Eszter TURÁNYI³,
Péter BANCZEROWSKI^{1,4}

¹National Institute of Clinical Neurosciences, Budapest, Hungary

²Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital, Glasgow, UK

³1st Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁴Department of Neurosurgery, Semmelweis University, Budapest, Hungary

AZ AGYKAMRÁK TÜNETEKET OKOZÓ SUBEPENDYMOMÁI. HÚSZ, EGYMÁS UTÁNI ESET ÁTTEKINTÉSE

Vitanovics D, MD; Áfra D, MD, PhD, Nagy G, MD, PhD;
Hanzely Z, MD, PhD; Turányi E, MD, PhD;
Banczerowski P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):415–419.

Kapcsolódó



klikk online

Background and purpose – Intraventricular subependymomas are rare benign tumors, which are often misdiagnosed as ependymomas. To review the clinicopathological features of subependymomas.

Patient selection and methods – Retrospective clinical analysis of intraventricular subependymomas and systematic review of histological slides operated on at our center between 1985 and 2005.

Results – Twenty subependymomas presented at the median age of 50 years (range 19–77). Two (10%) were found in the third, three (15%) in the fourth, and 15 in the lateral ventricles. There was male preponderance (12 vs. 8). Ataxia (n=13) and papilloedema (n=7) were the most common clinical presentations. Fifteen patients underwent gross total resection, and five had subtotal resection. None of the cases showed mitotic figures, vascular endothelial proliferation or necrosis. Cell proliferation marker MIB-1 activity (percentage of positive staining tumor cells) ranged from 0 to 1.4% (mean 0.3). Two cases were treated with preoperative radiation therapy (50 Gy) before the CT era, three other patients received postoperative radiation therapy for tumors originally diagnosed histologically as low grade ependymomas. Three patients (15%) died of surgical complication between one and three months postoperatively, and three patients died of unrelated causes in eight, 26 and 110 months. Fifteen patients were alive without evidence of tumor recurrence at a median follow-up time of 10 years.

Conclusion – Subependymomas are low-grade lesions and patients do well without adjuvant radiotherapy. Small samples from more cellular areas may be confused with low grade ependymomas, and unnecessary radiotherapy may follow. Recurrences, rapid growth rates should warrant histological review, as hypocellular areas of ependymomas may also be a source of confusion.

Keywords: subependymoma, surgery, radiotherapy, prognostic factors

Háttér és célkitűzés – Az intraventricularis subependymomák ritka, jóindulatú daganatok, amelyeket gyakran tévesen ependymomáknak diagnosztizálnak. Áttekintettük a subependymomák klinikopatológiai jellemzőit.

Betegek kiválasztása és módszerek – Az intraventricularis subependymomák retrospektív klinikai elemzése és a szövettani metszetek szisztematikus áttekintése a központunkban 1985 és 2005 között operált betegek adataiból.

Eredmények – Összesen 20 subependymomás beteget kezeltünk, medián életkoruk 50 év volt (19–77 év). Két daganat (10%) a III., három (15%) a IV. és 15 az oldalkamrákban volt található. Több beteg volt férfi (12 vs. 8). A leggyakoribb klinikai tünet az ataxia (n=13) és a papillooedema (n=7) volt. Nagy totális reszekció történt 15 esetben, öt esetben szubtotális reszekció. Egyik esetben sem észleltünk mitotikus mintázatot, vascularis endothelialis proliferációt vagy nekrozist. A sejtproliferációs marker MIB-1 aktivitása (a pozitívan festődő tumorsejtek százalékos aránya) 0–1,4% között változott (átlag 0,3). Két beteg részesült preoperatív sugárkezelésben (50 Gy) a CT-korszak előtt, három másik beteg posztoperatív sugárkezelést kapott a szövettanilag eredetileg differenciált ependymomának diagnosztizált tumorra. Három beteg (15%) műtéti szövődés miatt meghalt a műtét után 1–3 hónappal, három beteget független ok miatt veszítettünk el a 8., 26. és 110. hónapban. Összesen 15 beteg volt életben a tízéves követés végére a tumorrecidíva jele nélkül.

Következtetés – A subependymomák differenciált laesiók, a betegek jó állapotban maradnak adjuváns sugárkezelés nélkül is. Sejtűs területekből vett kis mintákból tévesen differenciált ependymomát diagnosztizálhatnak, amit szükség esetén sugárkezelés követhet. A recidívák, a gyors ütemű növekedés szövettani felülvizsgálatot tesz szükségessé, mivel az ependymomák sejtűs területei is zavart okozhatnak.

Kulcsszavak: subependymoma, műtét, sugárkezelés, prognosztikai faktorok

Correspondent: Dusan VITANOVICS MD, National Institute of Clinical Neurosciences; H-1145 Budapest, Amerikai út 57., Hungary. Phone: (36-30) 240-8147, fax: (36-1) 251-5678, e-mail: vitadus@gmail.com

Érkezett: 2014. január 22. Elfogadva: 2014. március 28.

www.elimed.hu

Subependymoma was first described as a separate entity by *Sheinker* in 1945¹. It is a slow growing benign neoplasm with male predominance, typically attached to the wall of lateral or fourth ventricles. Various estimates put the incidence of subependymomas between 0.2% and 0.7% of all brain tumors² and approximately 100 cases were reported until 2005^{3,4}. According to the literature, more than half of them are incidentally found at autopsy in the middle-aged or elderly and symptomatic cases requiring surgical intervention account for 37% of all cases⁵.

Subependymomas are of benign character with favorable prognosis although the histology sometimes may reveal atypical, large and polymorphous nuclei⁶. The benign nature of this entity is confirmed by low MIB-1 labeling indices⁷ and diploid patterns⁸.

According to some investigators mitoses and patchy necroses may occur. However, these are rather considered as the mixture of ependymomas and subependymomas⁹, blurring of higher grade lesions to the scope of this very distinct low grade entity. In the present paper we review the clinicopathological features of subependymomas at our institute, focusing on the possible effect of adjuvant radiation therapy (RT) in the misdiagnosed cases.

Materials and methods

PATIENT CHARACTERISTICS

Twenty consecutive patients (12 males and eight females) were identified and approved by review board of our institution as subependymoma based on systematic review of histological slides of intraventricular tumors operated on at our center between 1985 and 2005. The median age at operation was 50 years (range 19–77). The majority of the tumors were located in the frontal horns, three in the fourth and two in the third ventricles. While typically large tumors were found in the lateral ventricles, mostly small tumors were located to the fourth ventricle, and subependymomas in the third ventricle were rare.

DIAGNOSIS AND TREATMENT

CT was performed in 11, MRI in nine, and carotid angiography in four patients. Extent of surgery was assessed by postoperative CT scans and operational notes, classified as subtotal (< 90% of tumor bulk resected), or gross total resection.

The available original histological slides were

reviewed and paraffin blocks were recut for MIB-1 staining (Dako, 1:250). Histological review reclassified two subependymomas to ependymomas, and three ependymomas to subependymomas.

RT was given prior to surgery and definitive histological diagnosis in two cases, and three patients received RT within six weeks after surgery (these were the cases that were initially classified as ependymomas, and reclassified after our histopathological review as subependymomas). The median dose of radiation was 54 Gy (range 50–60) administered over 5–6 weeks using conventional fractionation (2 Gy/day). Irradiation was given via two lateral opposed telecobalt or 6–9 MV photon beam with a margin of 2–3 cm.

FOLLOW-UP AND DATA ANALYSIS

Patients were checked annually, more frequently if clinically indicated. Survival was calculated from the date of surgery to the time of death, or to the time of preparation of the manuscript. The median follow-up time of the 15 long surviving patients from tissue diagnosis to the last known status was 10 years (range 6–24). The clinical, radiological, histological, and treatment parameters and follow-up information were analyzed, supplemented by medical record review and contacting the patients, if needed.

Results

STATISTICAL DATA

Gross total surgical removal was achieved in 15 and subtotal in five patients. Some degree of contrast enhancement on the post-operative CT scan was observed in eight cases.

There were three (15%) postoperative deaths. Two patients died of concomitant diseases (leukaemia and liver cancer) in 26 and eight months, and one patient died of cardiac failure at 110 months, all others were disease free at the time of preparation of manuscript (**Figure 1.**)

CLINICAL DATA

The subjective complaints and clinical symptoms in all patients were very similar to that of ependymomas. Duration of complaints took generally less than 12 months, but one patient had epileptic seizures for 15 years. Headaches, nausea and vomiting only occurred during the last 3–4 months. Signs of increased intracranial pressure as head-

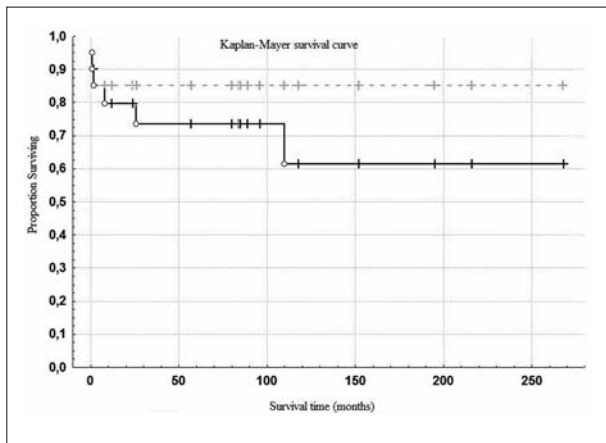


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of our series

aches, mental impairment and drowsiness were frequent. The clinical features are summarized in **Table 1**.

All tumors were verified by contrast enhanced CT and/or MRI investigations. In 13 cases lesion was hypodense/hypointense and in seven cases hyperdense/hyperintense, and contrast enhancement occurred in eight cases. Cystic degeneration was seen in three, and calcification was observed in one case (**Figure 2**). Carotid and vertebral angiography were performed in four patients and showed slightly vascular mass. However, it was insufficient for proper differential diagnosis.

Most tumors were found in the frontal horns, three of them partly extended into the third ventricle and one up to the trigonal region with small satellites on the ventricle wall. Concomitant hydrocephalus was characteristic in all but one cases due to obstruction of the CSF pathway.

Surgical removal of the supratentorial tumors was performed mostly through transcortical-transsulcal, and only once through parasagittal transcallosal approach. The third ventricle tumor removal was performed through supracerebellar approach. The tumors localized in the fourth ventricle was operated using suboccipital approach. Tumors appeared as gray-white, smooth surfaced, hard, rubbery hypovascular masses, although two tumors were moderately vascular.

Five patients received conventional radiotherapy. Two of them were investigated at our institute before the CT era. Both tumors were diagnosed by pneumoencephalography and angiography as bifrontal tumors involving the corpus callosum and were considered inoperable. RT had been applied to both patients, but proved to be ineffective. They were reinvestigated two and three years later due to disease progression and proper diagnosis was made

Table 1. Clinical features of subependymomas

No.	Sex	Age (years)	Duration of symptoms (months)	CT	Location	Extent of surgery	RT/Gy	Survival (months)	Complication
1.	M	53	42	HO	l.frontal	total	50	1*	surgical complication
2.	M	36	36	HO-e	bifrontal	subtotal	50	2*	surgical complication
3.	M	41	1	HD-e	r.frontal	total	50	268	
4.	F	19	1	HO-e	r.frontal	total	50	216	
5.	M	35	8	HD-e	r.frontal	subtotal	54	152	reoperated
6.	M	35	5	HD	l.frontal	total		195	
7.	M	41	1	HO	l.frontal	total		110*	unrelated cardiac disease
8.	F	39	15	HO	l.frontal	total		118	
9.	M	51	2	HD-e	r.frontal	total		96	
10.	F	62	12	HO	IV.ventricle	subtotal	8*		liver cancer
11.	M	57	2	HO	l.frontal	total		80	
12.	F	65	6	HO	l.frontal	total		89	
13.	M	55	24	HO	bifrontal	subtotal		57	
14.	F	77	2	HD-e	l.frontal	total		85	
15.	F	62	2	HD-e	l.frontal	total		26*	leukemia
16.	F	34	72	HO	III.ventricle	total		84	
17.	M	60	12	HO-e	IV.ventricle	subtotal		2	reoperated
18.	M	69	12	HO	IV.ventricle	total		24	
19.	M	50	4	HO	III.ventricle	total		1*	surgical complication
20.	F	50	1	HO	r.frontal	total		12	

HO - hypodense, HD - hyperdense, e - contrast enhancement, CT - computer tomography, RT/Gy: radiotherapy in Gray, * - expired

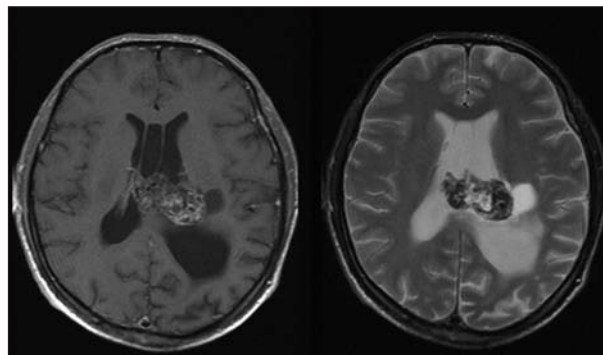


Figure 2. Subependymoma on T1-weighted MR image (left-sided photo): isointense tumor with mild contrast enhancement showing cystic degeneration. On T2-weighted MR image (right-sided photo): heterogeneity due to blood products, calcification and cystic changes with hyperintense tumor mass

by CT and these intraventricular, relatively circumscribed masses were operated on. Both tumors were large (6x6 and 4x5 cm), occupying the frontal horn. One of them extended into the trigonal region, infiltrating the white matter, and was accompanied by small satellite lesions on the ipsilateral lateral ventricle wall. Both of these patients died of surgical complications at one and two months following surgery.

HISTOLOGICAL DATA

Microscopic examination showed predominantly low cellularity with alternating clustering of cells with acellular, fibrillar matrix with microcysts. Tumor nuclei were small, round to ovoid, with indistinct cytoplasmic borders. Rosenthal fibers and eosinophil granular inclusions were noted in 4/20 cases (**Figure 3**).

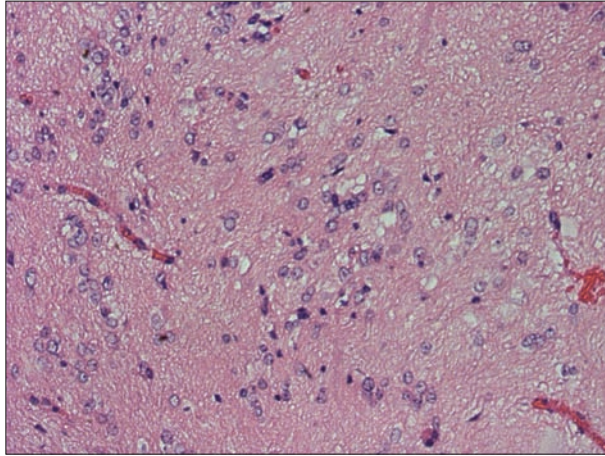


Figure 3. Rosenthal fibers noted in one of our cases. H&E staining, magnification 1:200

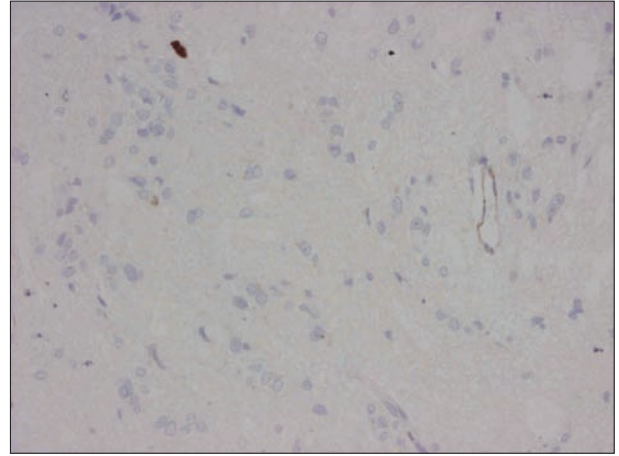


Figure 4. In the entire section only one core was positive. Ki-67/MIB-1 activity below 1%, strongly suggesting low proliferating activity and benign nature of the lesion. MIB-1 stain, magnification 1:250

Focal areas of higher cellularity showing mild nuclear pleiomorphism were noted in 3/20 cases. Neither mitotic activity nor necrosis were observed in any of the cases, and MIB-1 activity was generally below 1% (**Figure 4.**), reaching 3% only in the cellular areas of the above mentioned three cases. Dilated, thin-walled, cavernous vascular channels, reminiscent of vascular malformations were embedded within the tumor tissue in two of the cases.

Discussion

The intraventricular localization of subependymomas renders radiographic diagnosis relatively easy¹⁰. CT typically demonstrates a solid, hypodense lesion and the rare contrast enhancement is focal or irregular at best. However, marked, inhomogenous enhancement have been found in some posterior fossa tumors¹¹. MRI characteristics are similar, nearly always hypo- or isointense lesions on T1-weighted, and occasionally hyperintense on T2-weighted images. Contrast enhancement is rare. Cystic forms, some degree of calcification occur sporadically in individual cases (**Figure 2.**). The tumors are usually lobulated and sharply demarcated from the surroundings^{2, 6, 12}. Tumor specific preoperative diagnosis is complicated by similar presentation of various intraventricular tumors, e.g. neurocytomas and especially low grade ependymomas^{2, 13}. It has been emphasized by some authors^{14, 15} that the lack of contrast enhancement could distinguish them from other lateral ventricle tumors. However, low grade ependymomas and neurocytomas do not necessarily enhance, while in our

series eight subependymomas showed foci of enhancement.

Similarly, there are no characteristic clinical symptoms: the signs of increased intracranial pressure are dominating in most cases including papilledema, mental disturbances and eventually 6th nerve palsy. Focal neurological signs are rare as well as preoperative epileptic fits in the history of these tumors¹². Subarachnoid hemorrhage may also be the first clinical sign in exceptional cases¹⁶⁻¹⁸.

Subependymomas are more often found between the fourth and sixth decades of life⁷ but it has been observed at any age group. Interestingly, half of the symptomatic subependymomas was younger than 40 years of age in our material. There is slight male preponderance, the male to female ratio being nine to seven, which is similar to our material (12 to eight). Perioperative mortality is infrequent. It mostly occurred among earlier cases, before CT and microsurgical methods were introduced^{1, 19}. However, it has also been reported in recent studies as well^{2, 20}, mostly due to meningitis or sepsis. Recurrence of the tumor is extremely rare. Although in one of our patients a recurrence was initially considered, based on the review of the operative notes and original films, the case is best viewed as a large residuum requiring second operation.

The benign nature of this entity was confirmed by the low MIB-1 labeling indices^{5, 7} and by diploid patterns⁸. Satellite lesions on the ventricular wall, so called candle guttering, should not be confused with true metastatic foci. According to some investigators, mitoses, patchy necroses may occur. However, based on our experience, these are better

viewed as mixed ependymomas-subependymomas rather than allowing the blurring of higher grade lesions to the scope of this very distinct low grade entity.

The radiosensitivity of the tumor was mentioned in some papers^{6,8}. *Im et al.*⁴ reported two patients receiving radiosurgery, but in both cases tumors recurred in short time. In our series of the five irradiated patients two were incorrectly diagnosed clinically without histology, while three further cases were considered low grade ependymomas originally. Radiation therapy was without benefit in the latter group.

REFERENCES

1. *Scheinker IM*. Subependymoma: a newly recognized tumor of subependymal derivation. *J Neurosurg* 1945;2:232-40.
2. *Nishio S, Morioka T, Mihara F, Fukui M*. Subependymoma of the lateral ventricles. *Neurosurg Rev* 2000;23:98-103.
3. *Im SH, Paek SH, Choi YL, Chi JG, Kim DG, Jung HW, et al*. Clinicopathological study of seven cases of symptomatic supratentorial subependymoma. *J Neurooncol* 2003; 61:57-67.
4. *Rath TJ, Sundgren PC, Brahma B, Lieberman AP, Chandler WF, Gebarski SS*. Massive symptomatic subependymoma of the lateral ventricles: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2005;47:183-8.
5. *Scheithauer BW*. Symptomatic subependymoma. Report of 21 cases with review of the literature. *J Neurosurg* 1978; 49:689-96.
6. *Matsumura A, Ahyai A, Hori A, Schaake T*. Intracerebral subependymomas. Clinical and neuropathological analyses with special reference to the possible existence of a less benign variant. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;96:15-25.
7. *Prayson RA, Suh JH*. Subependymomas: clinicopathologic study of 14 tumors, including comparative MIB-1 immunohistochemical analysis with other ependymal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:306-9.
8. *Lombardi D, Scheithauer BW, Meyer FB, Forbes GS, Shaw EG, Gibney DJ, et al*. Symptomatic subependymoma: a clinicopathological and flow cytometric study. *J Neurosurg* 1991;75:583-8.
9. *Rushing EJ, Cooper PB, Quezado M, Begnami M, Crespo A, Smirniotopoulos JG, et al*. Subependymoma revisited: clinicopathological evaluation of 83 cases. *J Neurooncol* 2007;85:297-305.
10. *Chiechi MV, Smirniotopoulos JG, Jones RV*. Intracranial subependymomas: CT and MR imaging features in 24 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1245-50.
11. *Artico M, Bardella L, Ciappetta P, Raco A*. Surgical treatment of subependymomas of the central nervous system. Report of 8 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;98:25-31.
12. *Lobato RD, Sarabia M, Castro S, Esparza J, Cordobes F, Portillo JM, et al*. Symptomatic subependymoma: report of four new cases studied with computed tomography and review of the literature. *Neurosurgery* 1986;19:594-8.
13. *Hoeffel C, Boukobza M, Polivka M, Lot G, Guichard JP, Lafitte F, et al*. MR manifestations of subependymomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:2121-9.
14. *Jelinek J, Smirniotopoulos JG, Parisi JE, Kanzer M*. Lateral ventricular neoplasms of the brain: differential diagnosis based on clinical, CT, and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:365-72.
15. *Morrison G, Sobel DF, Kelley WM, Norman D*. Intraventricular mass lesions. *Radiology* 1984;153:435-42.
16. *Changaris DG, Powers JM, Perot PL, Jr., Hungerford GD, Neal GB*. Subependymoma presenting as subarachnoid hemorrhage: case report. *J Neurosurg* 1981;55:643-5.
17. *DiLorenzo N, Rizzo A, Ciappetta P*. Subependymoma of the septum pellucidum presenting as subarachnoid hemorrhage. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1991;34:125-6.
18. *Lindboe CF, Stolt-Nielsen A, Dale LG*. Hemorrhage in a highly vascularized subependymoma of the septum pellucidum: case report. *Neurosurgery* 1992;31:741-5.
19. *Jooma R, Torrens MJ, Bradshaw J, Brownell B*. Subependymomas of the fourth ventricle. Surgical treatment in 12 cases. *J Neurosurg* 1985;62:508-12.
20. *Ildan F, Cetinalp E, Bagdatoglu H, Tunah N, Gonlusen G, Karadayi A*. Surgical treatment of symptomatic subependymoma of the nervous system. Report of five cases. *Neurosurg Rev* 1994;17:145-50.

Conclusion

Subependymomas are low-grade lesions and patients do well without adjuvant therapy.

Subependymomas are easily diagnosed with either CT or MRI scans.

Radical surgical excision is the treatment of choice when possible, as adjuvant therapy has little or no effect on lesion control.

Recurrences or rapid growth rates should warrant histological review, as hypocellular areas of ependymomas may be the source of diagnostic confusion.

THE MODIFYING EFFECT A PMP22 DELETION IN A FAMILY WITH CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 1 NEUROPATHY DUE TO AN EGR2 MUTATION

REMÉNYI Viktória¹, INCZÉDY-FARKAS Gabriella^{1,2}, GÁL Anikó¹, BEREZNAI Benjamin¹, PÁL Zsuzsanna³, KARCAGI Veronika⁴, MECHLER Ferenc⁵, MOLNÁR Mária Judit¹

¹Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders, Semmelweis University, Hungary

²Zucker Hillside Hospital North Shore - LIJ Health System, Glen Oaks, NY, USA

³Department of Neurology, Semmelweis University, Hungary

⁴National Institute of Environmental Health, Department of Molecular Genetics

⁵Department of Neurology, University of Debrecen, Hungary

A PMP22 DELÉCIÓ MÓDOSÍTÓ HATÁSA EGR2 MUTÁCIÓ MIATT CHARCOT-MARIE-TOOTH 1-ES TÍPUSÚ NEUROPATHIÁS CSALÁDBAN

Reményi V, PhD; Inczedy-Farkas G, MD; Gál A, PhD; Bereznai B, MD, PhD; Pál Z, MD, PhD; Karcagi V, PhD; Mechler F, MD, DSc; Molnár M.J, MD, DSc
Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):420–425.

Background – Mutations of both the PMP22 and EGR2 genes cause Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease type 1. Deletion of the PMP22 gene, results in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. More publications exist about the interaction of PMP22 duplication and other CMT-causing gene mutations. In these cases the intrafamilial discordant phenotypes draw the attention to the possible role of modifying genes. The gene-gene interactions between the PMP22 and EGR2 genes are not well understood.

Case report – We report two brothers with late onset CMT1 due to a c. 1142 G>A (Arg381His) heterozygous substitution in the EGR2 gene. Additionally, the older brother with the less severe symptoms harbored the PMP22 gene deletion also.

Conclusion – The coexistence of the two genetic alterations did not aggravate the clinical symptoms. Moreover, the PMP22 deletion appeared to have a beneficial modifying effect, thus implying potential gene-gene interaction of PMP22 and EGR2. PMP22 deletion may increase Schwann cells proliferation and compensate the dominant-negative effect of the Arg381His substitution in the EGR2 gene.

Keywords: CMT, EGR2 gene mutation, PMP22 deletion, gene-gene interaction, coexistence

Háttér – A Charcot-Marie-Tooth (CMT) -betegség 1-es típusának háttérében többek között a PMP22 és az EGR2 gének mutációi és kópiaszám-változásai is állhatnak. A „Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy” (nyomásos bénulásokra hajlamosító örökletes neuropathia, HNPP) oka a PMP22 gén deléciója. A PMP22 gén duplikációjának és más, CMT-t okozó gének mutációinak kapcsolatáról több irodalomban is találhatunk utalást. Ezekben az esetekben az egyes családtagok eltérő klinikai képe hívhatja fel a figyelmet a módosító gének lehetséges szerepére. A PMP22 és az EGR2 gének közötti interakciók még nem tisztáztak teljesen.

Esetbemutató – Férfi testvérpárt mutatunk be, akiknek az EGR2 gén c. 1142 G>A (Arg381His) heterozigóta patogén mutációja következtében kései kezdetű CMT1 betegség alakult ki. Az idősebb testvérnek enyhébb tünetei vannak, a patogén mutáción kívül még PMP22 deléciót is azonosítottunk nála.

Megbeszélés – A két patológiás eltérés együttes jelenléte nem súlyosította a klinikai képet. A PMP22 deléciónak ebben az esetben inkább jótékony módosító hatását találtuk, mely a PMP22 és az EGR2 gének közötti interakcióra utal. A PMP22 deléció növelheti a Schwann-sejtek proliferációját, így kompenzálhatja az EGR2 gén c. 1142 G>A (Arg381His) patogén mutációjának negatív hatását.

Kulcsszavak: CMT, EGR2 génmutáció, PMP22 deléció, gén-gén interakció, együttes jelenlét

Correspondent: Mária Judit MOLNÁR MD, DSc, Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders, Semmelweis University; H-1083 Budapest, Tömő u. 25–29., Hungary. Phone/fax: (36-1) 4591492, e-mail: molnar.mariajudit@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2013. december 21. Elfogadva: 2014. február 26.

www.elitmed.hu

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a genetically heterogeneous group of hereditary motor and sensory neuropathies. Its estimated prevalence is 1:2500¹. Charcot-Marie-Tooth disease is characterized by the degeneration or abnormal development of peripheral nerves and is transmitted with different genetic patterns². More than 40 different CMT genes and over 50 loci have been identified so far (www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations)³. CMT can be divided into major clinical categories, and can further be classified into different subtypes according to the underlying genetic alterations. Harding and Thomas have separated the type 1 and type 2 of CMT based on motor nerve conduction velocity⁴. CMT type 1 primarily affects the myelin sheath and can either be inherited in a dominant, recessive or X-linked (CMT1, CMT3, and CMT4) manner. CMT type 2 primarily affects axons and is either dominant or recessive.

Defects in the *Peripheral Myelin Protein-22* (*PMP22*), *Gap Junction Protein* (*GJB1*), *Myelin Protein Zero* (*MPZ*), and *Mitofusin 2* (*MFN2*) genes are the most common genetic causes of hereditary peripheral neuropathies⁵. About 70% of CMT1A (MIM#118220) is caused by a 1.5 Mb tandem duplication of the *PMP22* gene which is located in the 17p11.2-p12 chromosomal region⁶. Unequal crossing over between two highly homologous repeats on chromosome 17p12 can either cause duplication or deletion of the given chromosomal region, resulting in three copies or only one copy of the *PMP22* gene and thus giving rise to CMT1A or hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) (MIM#162500), respectively⁷. The phenotypic variability is large, duplication or point mutation of the *PMP22* gene may cause not only CMT1A, but Dejerine-Sottas neuropathy (DSN) (MIM#145900), congenital hypomyelinating neuropathy (CHN) (MIM#605253) or Roussy-Lévy syndrome (MIM#180800) also⁸⁻¹⁰. Genetic defects of the *EGR2* can lead to CMT1D (MIM#607678), Dejerine-Sottas neuropathy or congenital hypomyelinating neuropathy. The *EGR2* gene encodes a transcription factor regulating myelination of peripheral and cranial nerves and activating transcription of myelin genes, including *GJB1*, *PMP22*, *MPZ* and *PRX* (*periaxin*)¹¹. The *EGR2* mutations in CMT are generally associated with severe forms of demyelination or dysmyelination.

Disease severity can be highly variable, even among probands with identical mutations even within the same kinship. Although stochastic effects and environmental factors are likely to contribute to phenotype variability¹², anecdotal reports from the literature¹³ suggest that mutations in other CMT

genes can modify the CMT1A phenotype caused by *PMP22* duplication. Here we report the clinical features of two members of a Hungarian family with CMT due to heterozygous missense *EGR2* mutation apparently modified by *PMP22* gene deletion.

Patients and methods

Here we report the case of two brothers, aged 45 and 49 years. The patients gave written informed consent. This study was carried out according to the Helsinki Declaration of 1975. This study was approved by local ethics committee. Neurophysiological investigations were performed by standard techniques (Dantec Keypoint, Denmark). Nerve conduction studies were assessed for the median, ulnar, tibial and sural nerves. Motor nerve conduction velocity (MCV), distal motor latency (DL) and compound muscle action potential (CMAP) were recorded for the median, ulnar and tibial nerves. Sensory nerve conduction velocity (SCV) and sensory nerve action potential (SNAP) were assessed for the median and sural nerves. Sural nerve biopsy was performed and light and electron microscopy preparations were performed according to standard methods. Blood samples were collected for molecular analysis. *PMP22* gene deletion and duplication was detected by MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) was performed using the SALSA MLPA KIT P033-B2 CMT1 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) according to the manufacturer's introduction¹⁴ and confirmed by real-time PCR (ABI 7300)¹⁵. All coding exons of *GJB1*, *MPZ* and *EGR2* genes have been investigated. The PCR products were sequenced using the ABI Prism 3500 sequencing machine. The received sequences were compared with the human reference genome (NM_000399.3; NM_000530.6; NM_000166) using the NCBI Blast program. The effect of the detected mutation was analyzed by the PolyPhen-2 prediction software.

Results

CLINICAL PROFILE

Patient 1: The first symptoms of the 45 years old patient appeared at the age of 25. First investigations revealed pes cavus with distal type muscle atrophy and paresis. Mild mitral valve insufficiency was also reported in the patients' history. Clinical investigation at age 45 revealed mild-moderate

Table 1. The clinical data of the two investigated patients

Patients	Patient 1	Patient 2
Age/Onset	47/25	51/24
Concomittant diseases	Mitral valve insufficiency	Diabetes mellitus, hypertension, cataract
Muscle atrophy and weakness	Moderate atrophy and paresis in the upper, severe in the lower limbs	Moderate atrophy and paresis in the limbs. Only the distal muscles of the lower limbs were severely affected
Reflexes	Absent tendon reflexes	Absent tendon reflexes
ENG	Severe demyelinating neuropathy. No peroneal and sural response were detected	Severe demyelinating neuropathy predominantly in the lower limbs
Sural nerve biopsy	Segmental demyelination with increased peri-, and endoneural connective tissue	Not done
Genetic results	PMP22: norm EGR2: c.1142 G>A (p.Arg381His) mutation	PMP22: deletion EGR2: c.1142 G>A (p.Arg381His) mutation
Barin CT	Not done	Lacunar infarcts in the basal ganglia

Table 2. The nerve conduction study data of the two patients

Patients	Patient 1			Patient 2		
	DL (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)	DL (ms)	Amp (mV)	CV (m/s)
Right median nerve motor	5.9	4.6	36.3	5.8	4.8	37.6
Right ulnar nerve motor	4.9	4.5	31.2	5.3	4.2	38.0
Right peroneal nerve motor	absent	absent	absent	14.3	0.2	absent
Right sural nerve	absent	absent	absent	absent	absent	absent

Amp: Amplitude; NCV: Nerve Conduction Velocity; DL: Distal Latency

atrophy and weakness predominantly in the distal muscles of the upper limb with very severe atrophy and weakness in the lower limb muscles. He was wheelchair-bound, only a minimal extension of the lower limb could be achieved from a semi-flexed position. Fasciculation could be observed in his shoulder and arm muscles. His deep tendon reflexes were absent. Sensation of pain and light touch was decreased below the wrist and knee joints bilaterally. Proprioceptive sensation including joint position and vibration were impaired below the levels of the ankles.

Patient 2: The first symptoms of the 49-year-old brother started at age 24 with distal type muscle atrophy and weakness in the lower extremities. Over the years the patient suffered from multiple diseases and was treated for cataracts, diabetes mellitus, gout and hypertension. He had no clinical history suggestive of liability to pressure palsies. Neurological examination at the age of 49 revealed pes cavus, atrophy and severe weakness mainly in the distal muscles of the lower extremities, absent deep tendon reflexes, severe sensory deficiency was

observed to all sensory modalities below the wrist and knee joints (**Table 1.**). He is still ambulatory with crutches. The father of the siblings also suffered from similar symptoms, however he refused the offered neurological examination and genetic tests. The mother did not have any neurological symptoms.

NERVE CONDUCTION STUDIES

In case of *Patient 1* neurophysiology could not detect any peroneal and sural nerve response. Motor nerve conduction velocities of the median and ulnar nerve were moderately and severely decreased, respectively. Distal latencies were increased. The amplitudes of the motor response were slightly decreased. In *Patient 2* ENG could not detect a sural nerve response. The peroneal nerve motor response could be detected only at the ankle with very low amplitude. The motor conduction velocities of the median and ulnar nerves were decreased. Amplitudes of motor responses were slightly decreased (**Table 2.**).

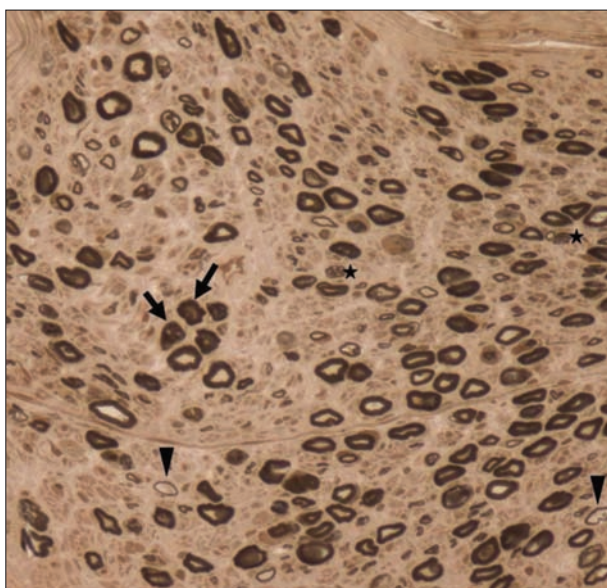


Figure 1. The sural nerve biopsy of Patient 1 examined by light microscopy. A mild reduction of myelinated and unmyelinated fibers can be observed. (Paraphenylenediamine staining, $\times 400$)

Marking: Arrowhead: fibers with thin myelin; Arrow: tomacoulous fibers; Asterisk: small regeneration axon groups

SURAL NERVE BIOPSY

Sural nerve biopsy was taken only from *Patient 1* (only with *EGR2* mutation). In his sural nerve segmental demyelination, increased peri- and endoneurial connective tissue could be seen. Semithin cross-sections of the nerve showed a mild reduction of myelinated and unmyelinated fiber density. Myelin degradation products could be observed frequently. Some fibers had thin myelin sheaths. The number of dystrophic axons and small fibers resulting from axonal degeneration and regeneration were increased. Onion bulb formation was rare (**Figure 1**). In *Patient 2* (with both *EGR2* and *PMP22* alterations) sural nerve biopsy was not performed.

MOLECULAR GENETIC RESULTS

Genetic analyses revealed the c. 1142 G>A (Arg381His) mutation in the exon 4 of the *EGR2* gene in both patients in heterozygous form. The PolyPhen-2 software predicted this substitution as probably damaging (PSIC score: 0,986). This mutation has previously been reported by Pareyson et al. (Arg381His) also as pathogenic mutation¹⁶. Genetic testing of the *PMP22* gene detected a deletion in

Patient 2. The *PMP22* deletion could not be identified in the other sibling. No pathogenic alteration was found in the *GJB1* and *MPZ* genes of our patients.

Discussion

This study reports the coexistence of the *PMP22* deletion and *EGR2* mutation. Based on the phenotype this gene-gene interaction did not have a deleterious effect, since the patient harboring both mutations had a less severe phenotype than his younger brother despite his concomitant diseases (diabetes mellitus) also affecting peripheral nerves. However we can not exclude the effect of environmental factors, although the two brothers have been living in the same household. The discordant phenotype of the brothers suggests the modifying effect of *PMP22* deletion. As far as we know only one case report has been published concerning the coexistence of a *PMP22* deletion and the defect of another gene in CMT patient¹⁷. In this case the coexistence of the *ABCD1* gene mutation (which results in adrenoleukodystrophy or adrenomyeloneuropathy, but not in CMT) aggravated the clinical symptoms due to *PMP22* deletion. More publications exist about the interaction of *PMP22* duplication and other CMT-causing gene mutations^{13, 17}. In these cases the intrafamilial discordant phenotypes draw the attention to the possible role of modifying genes. In a Dutch report, the interaction of the *PMP22* duplication and the G112S and I92V mutations of the *LITAF* gene resulted in a very severe phenotype¹³. In another family, two brothers had *PMP22* gene duplication on one allele, which they inherited from their father, on the other allele the missense mutation Arg200Gly of the *GJB1* gene, which they inherited from their mother¹⁷. The younger brother had Dejerine-Sottas syndrome resulting in severe kyphoscoliosis causing respiratory compromise and death at an early age. The older brother with the same genotype had less severe clinical manifestations. This observation suggests that unknown environmental or other stochastic factors may play a role in the clinical expression and progression of this genetically determined disease. This assumption is supported by the different clinical picture of two pairs of homozygotic twins with CMT1A due to *PMP22* duplication¹². In both families the less-affected twin had a greater degree of palpable nerve enlargement, suggesting either a protective effect of interstitial nerve hypertrophy on axon function or, alternatively, that hypertrophy may have reflected a better ability to

restore lost function through mechanisms such as remyelination. The low prevalence of *PMP22* duplication has been associated by genetic and/or epigenetic modifying factors as well¹⁸. These cases suggest that the coexistence of different gene variants, and/or epigenetic and environmental factors can be additive in their effects on the clinical phenotypes.

The Early Growth Response protein 2 (*EGR2*) is a zinc finger transcription factor. It induces expression of several proteins involved in myelin sheath formation and maintenance. It is activated in Schwann cells before the onset of myelination. *EGR2* activates the transcription of several myelin-associated genes, such as *PMP22*, *Cx32* (*GJIB*) and *PRX*¹⁹. The disease causing Arg381His (R381H) *EGR2* substitution has previously been described in families both with early and late onset CMT and congenital hypomyelinating neuropathy^{16,20}. In one family with early onset CMT one of the patients showed a unique combination of clinically overt cranial nerve deficits¹⁶. In our cases cranial nerve involvement was not detected. The Arg381His (R381H) substitution of *EGR2* is localized within the alpha-helix of the second zinc finger. The DNA binding sites of the *EGR2* transcription factor are connected to the zinc finger domains and it interacts with the DNA at the consensus *EGR2* binding site²¹. When the transcription factor binds with the DNA the arginine is able to form hydrogen bonds on the G rich strand on the consensus binding site. If the arginine is mutated to histidine, the hydrogen bonds will not be established.

The coexistence of an *EGR2* mutation and another pathogenic Charcot-Marie-Tooth -causing mutation (*GJB1*) has been reported in a family, where the R359W mutation in *EGR2* was shared by the affected daughter and her father²². The daughter also had a V136A de novo mutation in the *GJB1* gene. The father, harboring only the *EGR2* mutation, showed a mild CMT phenotype, however his daughter with the coexisting mutations had a more severe phenotype.

The pathogenic mutation detected in our patients is located within the DNA binding domain (DBD) of the *EGR2* gene and results in absent DNA bind-

ing and transcriptional activity. Nagarajan et al discussed the effect of this mutation as a dominant-negative inhibition of the *EGR2*-mediated expression of these essential myelin proteins²³ leading to demyelination. *PMP22* is involved in controlling myelin thickness and stability²⁴ and *PMP22* deficiency can increase proliferation of Schwann cells and fibroblast cultures in vitro resulting in axons with abnormally thick myelin (tomacula formation). The tomaculae are formed by excessive myelin folding, which is not compacted²⁵. With these biochemical processes we would suppose a much worse condition for Patient 2. However the coexisting *PMP22* gene deletion can be one of the other genetic factors to compensate the effect of the deleterious *EGR2* mutation.

In conclusion: this is the first report describing the coexistence of *PMP22* gene deletion and a pathogenic mutation of the *EGR2* gene causing CMT1A. The coexistence of the *PMP22* deletion and *EGR2* mutation did not aggravate the clinical symptoms, since the patient with the double genetic defects had less severe phenotype. Our observation suggests the importance of further investigation of the gene-gene interaction in monogenic disorders such as Charcot-Marie-Tooth 1A for a better understanding of phenotype-genotype correlations.

DECLARATION

Hereby the authors of this manuscript give their signed consent of the data in the manuscript is original and the manuscript is not under consideration elsewhere, none of the manuscript contents have been previously published except in abstract form and all authors have read and approved all versions of the manuscript, its content, and its submission to the *Clinical Neuropathology*. The authors declare no conflict of interests.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank both patients for participating in the study, Györgyi Báthori for her technical help and Henrietta Pikó for performing MLPA analysis. The study was supported by the TÁMOP-4-2-1/B-03/1/KMR-2010-001 and BIOINF009-TÉT_10_1_2011_0058 grants.

REFERENCES

1. Skre H. Genetic and clinical aspect of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974;6:98-118.
2. Banchs I, Casanovas C, Albertí A, et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Biomed Biotechnol* 2009; Article ID: 985415 Epub 2009. Oct.8 doi:10.1155/2009/985415
3. Patzko A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:78-88.
4. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259-80.
5. Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE,

- Shy ME. Charcot Marie Tooth (CMT) Subtypes and Genetic Testing Strategies. *Ann Neurol* 2011;69:22-33.
6. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Löfgren A, Vanderberghe A, Latour P, et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: A European Collaboration Study. *Eur J Hum Genet* 1996; 4:25-33.
 7. Pentao L, Wise CA, Chinault AC, Patel PI, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monomer unit. *Nat Genet* 1992;2:292-300.
 8. Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat Genet* 1993;5:269-73.
 9. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, et al. An unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet* 1999;64:1580-93.
 10. Simonati A, Fabrizi GM, Pasquinelli A. Congenital hypomyelination neuropathy with Ser72Leu substitution in PMP22. *Neuromuscul Disord* 1999;9:257-61.
 11. Szigeti K, Wiszniewski W, Saifi GM, et al. Functional, histopathologic and natural history study of neuropathy associated with *EGR2* mutations. *Neurogenetics* 2007;8: 257-62.
 12. Garcia CA, Malamut RE, England JD, Parry GS, Liu P, Lupski JR. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Neurology* 1995;45:2090-93.
 13. Meggouh F, de Visser M, Arts WF, De Coo RI, van Schaik IN, Baas F. Early onset neuropathy in a compound form of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Ann Neurol* 2005;57:589-91.
 14. Stangler Herodez S, Zagradisnik B, Erjavec Skertget A, Zagorac A, Kokalj Vokac N. Molecular diagnosis of PMP22 gene duplications and deletions: comparison of different methods. *J Int Med Res* 2009;37:1626-31.
 15. Aarskog NK, Vedeler CA. Real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Genet* 2000;107:494-8.
 16. Pareyson S, Taroni F, Botti S, et al. Cranial nerve involvement in CMT disease type 1 due to early growth response 2 gene mutation. *Neurology* 2000;54:1696-8.
 17. Hodapp JA, Carter GT, Lipe H, Michelson SJ, Kraft GH, Bird T. Double Trouble in Herediter Neuropathy. *Arch Neurol* 2006;63:112-7.
 18. Abe A, Numakura C, Kijima K, Hayashi M, Hashimoto T, Hayasaka K. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Hum Genet* 2011;56:364-8.
 19. Warner LE, Svaren J, Milbrandt J, Lupski JR. Functional consequences of mutations in the early growth response 2 gene (*EGR2*) correlate with severity of human myelinopathies. *Hum Mol Genet* 1999;8:1245-51.
 20. Vanderberghe N, Upadhyaya M, Gatignol A, et al. Frequency of mutations in the early growth response 2 gene associated with peripheral demyelinating neuropathies. Online mutation report. *J Med Genet* 2002;39:e81. (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/39/12/e81>)
 21. Yoshihara T, Kanda F, Yamamoto M, et al. A novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with late-onset Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Neurol Sci* 2001;184:149-53.
 22. Chung KW, Sunwoo IN, Kim SM, et al. Two missense mutations of *EGR2* R359W and *GJB1* V136A in Charcot-Marie-Tooth disease family. *Neurogenetics* 2005;6:159-63.
 23. Nagarajan R, Svaren J, Le N, Araki T, Watson M, Milbrandt J. *EGR2* mutations in inherited neuropathies dominant-negatively inhibit myelin gene expression. *Neuron* 2001;30:355-68.
 24. D'Urso D, Schmalenbach C, Zoidl G, Prior R, Müller HW. Studies on the effects of altered PMP22 expression during myelination in vitro. *J Neurosci Res* 1997;48:31-42.
 25. Li J, Parker B, Martyn C, Natarajan C, Guo J. The PMP22 Gene and Its Related Diseases. *Mol Neurobiol* 2012 December 7. Epub ahead of print

A RARE PAROXYSMAL MOVEMENT DISORDER: MIXED TYPE OF PAROXYSMAL DYSKINESIA

Aysu SEN, Dilek ATAKLI, Bahar GURESCI, Baki ARPACI

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



Paroxysmal dyskinesias are rare, heterogeneous group of disorders characterised by recurrent attacks of involuntary movements. The four classic categories of paroxysmal dyskinesias are kinesigenic, nonkinesigenic, exercise-induced and hypnogenic. There are some patients that do not fit in these four groups of paroxysmal dyskinesia and are termed as “mixed type”. We describe a 13-year-old girl who had features of both paroxysmal kinesigenic dyskinesia and paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia that was misdiagnosed as refractory epilepsy. She improved substantially with a combination of carbamazepine and clonazepam. It is important to recognize the clinical presentation of paroxysmal dyskinesias and distinguish these movement disorders from other disorders, such as psychogenic disorders and epilepsy, for deciding the treatment and prognosis of the patients. This case highlights the importance of the recognition of a rare paroxysmal movement disorders.

Keywords: movement disorders, dyskinesia, paroxysmal dyskinesias, kinesigenic, nonkinesigenic

RITKA PAROXYSMALIS MOZGÁSZAVAR: A PAROXYSMALIS DYSKINESIA KEVERT TÍPUSA

Sen, A, MD; Atakli, D, MD; Guresci, B, MD; Arpaci, B, MD
Ideggyogy Sz 2014;67(11–12):426–429.

A paroxysmalis dyskinesiak ritka betegségek heterogén csoportját jelentik, jellemzőjük az akaratlan mozgások visszatérő rohamai. Négy klasszikus kategóriájuk a kinesigen, nem kinesigen, mozgás által indukált és hypnogen. Egyes betegek nem illelnek bele a paroxysmalis dyskinesiaknak ebbe a négy csoportjába, őket kevert típusúaknak nevezzük. Most 13 éves lány esetét ismertetjük, aki paroxysmalis kinesigen dyskinesia és paroxysmalis nem kinesigen dyskinesia jellemzőit is mutatta, állapotát tévesen refrakter epilepsziának diagnosztizálták. Carbamazepin és clonazepam kombinált adására jelentősen javult. Fontos felismerni a paroxysmalis dyskinesiak klinikai megjelenését és elkülöníteni ezeket más betegségektől, például a pszichogén zavaroktól és az epilepsziától, hogy helyesen döntsünk a beteg kezeléséről és prognózisáról. Az eset rávilágít a ritka paroxysmalis mozgászavarok felismerésének fontosságára.

Kulcsszavak: mozgászavarok, dyskinesia, paroxysmalis dyskinesiak, kinesigen, nem kinesigen

Correspondent: Aysu SEN MD, Bakirkoy Ruh Sagligi Sinir Hastaliklari Egitim ve Arastirma Hastanesi; Noroloji Klinigi, Bakirkoy, Istanbul, Turkiye. Telephone number: +90 212 4091515 / 1912, fax number: +90 212 572 95 95, e-mail: aysehir@yahoo.com

Érkezett: 2012. december 12. Elfogadva: 2014. április 10.

www.elitmed.hu

Paroxysmal dyskinesias (PxDs) are rare disorders characterised by recurrent attacks of involuntary movements. These are classified into four groups: paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia (PNKD), paroxysmal exertion-induced dyskinesia and paroxysmal hypnogenic dyskinesia. These groups were subdivided into short-lasting (≤ 5 minutes) and long-lasting forms (> 5 minutes) according to the duration of attacks. They can be idiopathic (familial or sporadic) or symptomatic¹. There are some patients that

do not fit in these four groups and are termed as “mixed type”². We describe a patient who had features of both PKD and PNKD that was misdiagnosed as refractory epilepsy.

Case report

A 13-year-old girl referred to our hospital because of drug resistant epilepsy. She was suffered from seizures with no proper response to antiepileptic

drug therapy during the six year follow-up period. She complained of involuntary movement attacks involving her left extremities and left side of the face. Generalisation did not occur. There was no associated alteration of consciousness or pain during the episodes. She did not describe an aura. The frequency of her attacks was 12 to 13 attacks per day without treatment. These attacks occurred during rest while their durations ranging between five to 25 seconds. These movements were first noted at one-year-old age, but the patient consulted a doctor for the first time, when her abnormal movements led to various physical and psychological problems in school at the age of seven. She was diagnosed with epilepsy and carbamazepine treatment was started. Because of inadequate response to carbamazepine, several other medications, including valproate, lamotrigine, barbitone, gabapentine, levetiracetam and topiramate were added to carbamazepine respectively, without extra benefit.

She had a normal development. There was no family history of neurologic disorders. Her neurologic examinations were unremarkable and Kayser-Fleischer ring was not present. Blood chemistry, complete blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, copper studies, thyroid function tests, interictal electroencephalography (EEG), sleep EEG and magnetic resonance imaging of brain were all normal.

She was taking a combination of polytherapy with carbamazepine, valproate and lamotrigine when she referred to our hospital. We stopped lamotrigine and valproate treatments respectively because of no benefit of these drugs. The frequency of her attacks was two to five attacks per day with carbamazepine (400 mg/day). The patient and her parents described another type of attack, seen more occasionally (one to two per month), more brief (up to five seconds) and more severe, characterized by painless tonic movement with twisting of her left leg. They noted that these type of episodes sometimes lasted in one minute and repeated several times a day. These attacks were typically precipitated by sudden movements such as turning in bed, standing up from lying position, and while initiation of walking and were followed by a return to normal movement. They typically occurred when she was awoken to prevent enuresis nocturna by her parents at nights or during early mornings.

These movements have never been observed while the examinations and video-EEG recording were performed. The dose of carbamazepine was reduced to half of the original dose before the recording. The athetoid movements observed both in her left upper and lower extremities, and chor-

eiform movements were also seen in the distal parts of the involved extremities simultaneously at rest during video-EEG recording. The duration of these attacks were between 5 seconds and 1 minute. The attacks were seen 20 times during the 225 minutes recording, but the attacks did not reveal any EEG abnormalities. In consequence of detailed medical history and observation from video-EEG recording, she was diagnosed with idiopathic PxD, which had features of both PKD and PNKD.

We observed her attacks of PNKD from video-EEG recording, but did not observe her attacks of PKD. We applied provocation by hyperventilation and continuous exercise. Nevertheless, we did not observe her attacks of PKD by either. The reason of not observing an attack via provocation was thought to be due to the very rare frequency defined (one to two attacks per month). Provocation by caffeine was not used, because the patient was 13 years old. Dose of carbamazepine was increased to 600 mg/day, which resulted in complete elimination of the kinesigenic attacks. The nonkinesigenic attacks had been resolved after adding clonazepam (2 mg/day) to carbamazepine (approximately one brief nonkinesigenic attack per month).

Discussion

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia is the most common type of paroxysmal movement disorder, and is characterized by attacks triggered by the sudden voluntary movements^{2,3}. Startle, hyperventilation and continuous exercise are also known to trigger the attacks³. The attacks can be unilateral or bilateral⁴. The frequency of attacks vary from one per month to over 100 per day^{1,5} and commonly decreases with age³. Some precipitating factors were reported such as stress, anxiety, caffeine and fatigue⁴. Bruno et al.⁴ suggested diagnostic criteria for PKD: identified trigger for the attacks, short duration of attacks (less than a minute), lack of loss of consciousness or pain during the attacks, antiepileptic drug responsiveness, and age at onset between one and 20 years. Some attacks of our case were fulfilling all of these criteria.

The attacks of PNKD occur spontaneously even at rest^{1,5}. They are longer (ten minutes to four hours) and less frequent (two or three per month to 20 per day) compared to the attacks of PKD. The patients may have months of attack-free intervals³. Various precipitating factors were reported such as; alcohol, coffee, tea, fatigue, stress, fever, hunger, abrupt changes in temperature and anxiety^{1,5,6}. PNKD onset is generally in childhood or early

teens, and the frequency of the attacks decreases with age³. It can be refractory to treatment^{1, 5}. Clonazepam (1–2 mg) appears to be the drug of choice³. Some attacks of this case were not associated with activity and did not respond well to carbamazepine whereas responded well to clonazepam, like PNKD.

Atypical features were reported in PxD, such as provocation of the attacks both by sudden movement and prolonged exercise², the association of kinesigenic and nonkinesigenic attacks^{5, 7} and the presence of migraine, ataxia, seizures and myoclonus⁵. A patient who had both kinesigenic attacks and attacks during sleep has been also reported².

Paroxysmal dyskinesias are often misdiagnosed clinically as epilepsy. Moreover, PKD has been regarded as a form of reflex epilepsy involving the thalamus or the basal ganglia in past years^{8, 9}. It shares some similar characteristics with epilepsy, such as paroxysmal, brief and stereotyped involuntary movements and sensitivity to antiepileptic therapy¹⁰. Stereotypic movements of PxD are sometimes difficult to differentiate clinically from some types of epilepsy. In such epileptic seizures specific stereotypic movements are usually tonic-clonic and accompanied by loss of consciousness. In case of focal motor seizures, although the consciousness is preserved, ictal and/or interictal EEG abnormalities are expected. But in PxD; the motor findings are more similar to a movement disorder. There is no loss of consciousness during attacks of PxD nor any EEG changes³. Many patients describe unusual sensations termed as aura before the attacks in both^{2, 3}. The interictal EEG abnormalities and benign familial infantile seizures (BFIS) were seen in some PKD patients or in other family members of the patients. BFIS is characterized by clusters of epileptic seizures in infancy, but in some cases, infantile seizures and adolescent-onset PKD co-occurred. This syndrome known as familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis (ICCA) syndrome¹¹.

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia is genetically

heterogenous³, but cases are usually familial with an autosomal dominant inheritance, and only 30% of the patients are sporadic cases^{4, 12}. Mutations in the gene encoding the proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) was identified as a causative for PKD, BFIS and ICCA. These three phenotypes were all linked to the pericentromeric region of chromosome 16 by many authors^{12, 13, 14}. In addition, two more autosomal dominant PKD loci have identified; EKD2 (on the long arm of chromosome 16) and EKD3^{5, 15}. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, BFIS and ICCA have been suggested to be different expressions of the same disorder or allelic disorders¹⁶. The coexistence of episodic neurologic disorders, such as paroxysmal movement disorders, epilepsy and migraine, are frequent and they are thought to have a shared etiology¹⁷. Channel dysfunction and basal ganglia involvement have been suggested as the pathophysiology of PKD^{5, 18}. Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia is due to mutations of the MR-1 gene¹⁹.

Paroxysmal dyskinesias can be symptomatic. Secondary causes include multiple sclerosis, central nervous system infections, stroke, migraine, head trauma and metabolic disorders such as hypo- or hypercalcaemia and hyperglycaemia²⁰. Generally, the causative lesions include the basal ganglia structures, medulla and occasionally the spinal cord. Most PxDs have a genetic background, and usually an underlying cerebral lesion is not present²¹. Genetic studies have provided important information that simplified the diagnosis and treatment of the PxDs²². In our patient, the magnetic resonance imaging of brain was normal, but we could not be performed genetic investigations.

Diagnosis of intermittent diseases can be difficult. The attacks are often not witnessed in PxD, due to their brief duration. Lack of familiarity with the features and normal neurological examination between attacks frequently cause misdiagnosis²³. This case highlights the importance of the recognition of a rare paroxysmal movement disorders for deciding the treatment and prognosis of the patients.

REFERENCES

1. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995;38:571-79.
2. Houser MK, Soland VL, Bhatia PK, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 patients. *J Neurol* 1999;246:120-6.
3. Bhatia PK. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2011;26(6):1157-65.
4. Bruno MK, Hallet M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004;63:2280-7.
5. Fourcade G, Roubertie A, Doummar D, Vidailhet M, Labauge P. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a channelopathy? Study of 19 cases. *Rev Neurol* 2009;165(2): 164-9.
6. Stefanova E, Djarmati A, Momcilovic D, et al. Clinical cha-

- acteristics of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia in Serbian family with Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutation. *Mov Disord* 2006;21(11):2010-5.
7. *Silveira-Moriyama L, Gardiner AR, Meyer E, et al.* Clinical features of childhood-onset paroxysmal kinesigenic dyskinesia with PRRT2 gene mutations. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(4):327-34.
 8. *Fukuyama Y, Okada R.* Hereditary kinesigenic reflex epilepsy. Report of five families of peculiar seizures induced by sudden movements. *Adv Neurol Sci* 1967;11:168-97.
 9. *Kinast M, Erenberg G, Rothner AD.* Paroxysmal choreoathetosis: report of five cases and review of the literature. *Pediatrics* 1980;65(1):74-7.
 10. *Fahn S.* The paroxysmal dyskinesias. In: *Marsden CD, Fahn S* (eds). *Movement disorders 3*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 310-45.
 11. *Thiriaux A, de St Martin A, Vercueil L, et al.* Co-occurrence of infantile epileptic seizures and childhood paroxysmal choreoathetosis in one family: clinical, EEG and SPECT characterization of episodic events. *Mov Disord* 2002;17:98-104.
 12. *Becker F, Schubert J, Striano P, et al.* PRRT2-related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature. *J Neurol* 2013;260(5):1234-44.
 13. *Li HF, Ni W, Xiong ZQ, Xu J, Wu ZY.* PRRT2 c.649dupC mutation derived from de novo in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(1):61-5.
 14. *Wang JL, Mao X, Hu ZM, et al.* Mutation analysis of PRRT2 in two Chinese BFIS families and nomenclature of PRRT2 related paroxysmal diseases. *Neurosci Lett* 2013;552:40-5.
 15. *Valente EM, Spacey SD, Wali GM, et al.* A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which give rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain* 2000;123(10):2040-5.
 16. *Caraballo R, Pavek S, Lemainque A, et al.* Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68(3):788-94.
 17. *Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF.* Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):171-6.
 18. *Guerrini R.* Idiopathic epilepsy and paroxysmal dyskinesia. *Epilepsia* 2001;42(3):36-41.
 19. *Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al.* The gene for paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004;13:3161-7.
 20. *Unterberger I, Trinka E.* Diagnosis and Treatment of Paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord* 2008;1(2):4-11.
 21. *Alarcon F, Zijlmans JC, Duenas G, Cevallos N.* Post-stroke movement disorders: a report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1568-74.
 22. *Mink JW.* Paroxysmal dyskinesias. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:652-6.
 23. *van Rootselaar AF, van Westrum SS, Velis DN, Tijssen MA.* The paroxysmal dyskinesias. *Pract Neurol* 2009;9(2):102-9.

A MAGYAR EPILEPSZIA LIGA KÖZGYŰLÉSE

Győr, 2014. október 17.

AXXXI. Győri Epileptológiai Továbbképző Munkakonferencia keretében tartotta meg az éves közgyűlését a Magyar Epilepszia Liga (MEL).

Prof. dr. Janszky József elnöki beszámolója a vezetőség elmúlt évi munkájáról:

– Pénzügyi mérleg. A MEL előző évi induló egyenlege 38 475 441 Ft volt. Az előző éves ciklus bevétele 3 523 372 Ft volt: tagdíj 109 000 Ft, kamat (nettó) 1 191 872 Ft, 12. MEL Kongresszus 722 500 Ft, UCB célzott támogatás a honlapra 1 500 000 Ft. A kiadás 543 853 Ft: könyvelői díj 180 000 Ft, banki költségek 92 776 Ft, honlap 2540 Ft, reprezentáció 29 937 Ft, sajtófogadás 79 000 Ft, XXXI. győri konferencia 29 600 Ft, betegszervezet-támogatás 130 000 Ft. A MEL jelenleg 41 454 960 forinttal rendelkezik.

– Az elmúlt időszak pozitív eseményei a következők voltak: A szegedi rendezésű 12. MEL Kongresszus szakmai, és pénzügyi szempontból egyaránt sikeres volt, ráadásul rekordszámú, több mint 200 fő vett részt rajta. Idén már 31. alkalommal került megrendezésre a Győri Epileptológiai Továbbképző Munkakonferencia. A MEL szakmai segítségével idén is sikeresen rendezte meg a UCB Magyarország Kft. a továbbképző konferenciát

Herceghalmon, és Mátraházán. Az epilepsziaellátással kapcsolatos új szakmai irányelv elkészült, és beadásra került a GYEMSZI-nek. 2015-ben elindul és mindenki által elérhetővé válik az új honlap (epilepszia.hu). Bővült az együttműködés a betegszervezetekkel, és több közös esemény került megrendezésre (Európai Epilepszia Nap, Purple Day, bonyhádi betegkonferencia). A MEL létrehozta az „Epilepsiás Betegek Gyógyításáért Alapítványt”.

– Negatívumok az elmúlt időszakban. Változatlanul gond a neurológus szakorvosok elvándorlása, és az utánpótlás hiánya. Idén tovább csökkentek a szponzorálások.

– A jövő tervei. Az epileptológusképzés javítása céljából a MEL pályázatot ír ki Epilepszia Ösztöndíj címen 2015-ben. A részletes feltételek a társaság honlapján és az *Ideggyógyászati Szemlében* fognak megjelenni. A vezetőség kiemelt feladatának tartja, hogy tovább folytassa a tárgyalásokat a szakhatóságokkal az epilepsiás betegek munkahelyi esélyegyenlőségének a megteremtéséért.

– A közgyűlés egyhangú szavazással elfogadta a vezetőség beszámolóját.

Dr. Szupera Zoltán
titkár

JEGYZŐKÖNYV A MAGYAR EPILEPSZIA LIGA VEZETŐSÉGI ÜLÉSÉRŐL

Időpont: 2014. október 17.

Helyszín: Győr.

Részvevők: Janszky József, Szupera Zoltán, Clemens Béla, Fabó Dániel, Fogarasi András, Jerney Jenő, Halász Péter, Juhos Vera, Rajna Péter, Rosdy Beáta

– Pénzügyi mérleg: A MEL előző évi induló egyenlege 38 475 441 Ft volt. Az előző éves ciklus bevétele 3 523 372 Ft volt, a kiadás 543 853 Ft. A MEL jelenleg 41 454 960 forinttal rendelkezik. A részletes pénzügyi mérleg a közgyűlésen ismertetésre kerül.

– A 12. MEL Kongresszus 2014. június 5–7. között sikeresen kerül megrendezésre Szegeden. A MEL megköszöni a helyi szervező, a Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika munkáját, külön kiemelve prof. dr. Vécsei Lászlót és dr. Szok Déliát.

– A Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság 47. kongresszusán a MEL-szekció témája „az epilepszia láthatatlan jelei” lesz. A szekcióban öt előadás fog elhangzani.

– Az epilepszia.hu honlap arculata és struktúrája elkészült. A szakmai és betegfelületek gazdái hamarosan meghatározásra kerülnek. A tervek szerint a honlap jövő év elején működni fog.

– Az epilepsziával kapcsolatos Orvosszakmai Irányelv új, átdolgozott formája 2013. decemberben leadásra került a GYEMSZI-nek. A hivatal elsősorban formai jellegű hiánypótlást kért, ezek javítása folyamatban van.

– A jövő évi Európai Epilepszia Nap alkalmával a MEL folytatni szeretné a betegszervezetekkel és a közigazgatási főhatóságokkal tavaly sikeresen elkezdett párbeszédet az epilepsziás betegek egyenlőségéről és jogairól.

– A MEL közhasznúsági jelentése elkészült, és beadásra került.

– A tavalyi közgyűlési határozatnak megfelelően a MEL létrehozta az „Epilepsziás Betegek Gyógyításáért Alapítványt”. A kuratórium tagjai: dr. Juhos Vera (elnök), dr. Janszky József, dr. Fogarasi András, dr. Fabó Dániel, dr. Rosdy Beáta. Székhely: 1026 Budapest, Szilágyi Erzsébet fasor 17–21. Alaptőke: 100 ezer forint.

– Az Epilepszia Ösztöndíj pályázat 2015-ben meghirdetésre kerül. A pontos szakmai programot, valamint a személyi, és intézeti feltételeket a vezetőség összeállítja.

– A MEL éves tagdíja 2000 forint. A tagdíjfizetés alól mentesülnek a 35 év alatti, és 70 év feletti tagok.

– Dr. Juhos Vera megbeszélést folytat a jövő évi győri munkakonferencia költségcsökkentéséről és szervezéséről.

– A MEL finanszírozza a vezetőségi tagoknak a ligával kapcsolatos utazási és szállásköltségeit.

– A következő vezetőségi ülésre 2014. decemberben kerül sor.

Dr. Szupera Zoltán
titkár

Rövidített alkalmazási előírás

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

A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta. Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszáns, ATC kód: L04AA31.

TERÁPIÁS JAVALLATOK

A relapszáló remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

Javasolt adagja naponta egyszer 14 mg per os. Étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

KLINIKAI JELLEMZŐK

Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek. Terhes nők, fogamzóképes nők, ha a kezelés alatt és után megbízható fogamzásgátlást nem alkalmaznak és a plazmaszint 0,02 mg/l fölött van. Szoptató nők. Súlyosan immunhiányos állapotban lévő betegek (pl. AIDS).

Figyelmeztetések

Monitorozás kezelés előtt: vérnyomás, alanin aminosztransferáz szint (ALT/SGPT), teljes vérvkép, beleértve a minőségi vérvképet és a thrombocytaszámot is. Terhesség kizárása. **Kezelés alatt:** vérnyomás, ALT/SGPT, teljes vérvkép vizsgálata panaszok és tünetek alapján.

A májenzimek szintjét meg kell vizsgálni a terápia megkezdése előtt, majd a kezelés első hat hónapjában kéthetente, azután pedig 8 hetente, illetve minden olyan esetben, ha klinikai jelek és tünetek ezt indokolják. Az ALT (SGPT) értékének a normálérték felső határának két és háromszorosa közötti szintre történő emelkedésekor heti monitorozás szükséges. Az aktív fertőzésben szenvedő betegek a fertőzés gyógyulásáig nem kezdhetik el a kezelést. A tuberculosis-szűrésen pozitív betegeket az AUBAGIO megkezdése előtt kezelni kell. Ha egy AUBAGIO-t szedő betegnél bizonyított peripheriás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni a kezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását. Az élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinák kerülendők. A teriflunomid és a leflunomid együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerkölcsonhatások

A rifampicin és más, ismert potens CYP és transzporter induktorok, CYP2C8, CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek, OAT3-, BCRP és az OATP család más szubsztrátjai óvatosan alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt. Habár nem várható, hogy a teriflunomid ilyen hatása hátrányosan befolyásolná az orális fogamzásgátlók hatásosságát, fontolóra kell venni, hogy a teriflunomid-kezelés alatt milyen típusú és mekkora dózisú orális fogamzásgátlót szedjen a beteg. Nem javasolt, hogy a teriflunomid-kezelésben részesülő betegek kolesztiramint vagy aktív szenet kapjanak (kivéve azokat az eseteket, amikor a gyors elimináció a cél), mert ezek a szerek a plazma-koncentráció gyors és jelentős csökkenéséhez vezetnek. Warfarin és teriflunomid egy időben alkalmazásakor, szorosan követni és monitorozni kell az INR értékét.

Termékenység, terhesség, szoptatás

Habár nem állnak rendelkezésre humán adatok, nem várható, hogy a gyógyszer hatással lenne a férfiak vagy nők termékenységére. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teriflunomid-kezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van. Kezelés alatti terhesség gyanúja esetén a betegnek a kezelőorvosát haladéktalanul értesítenie kell és meg kell beszélniük a terhesség kockázatait és a gyorsított eliminációs eljárás szükségességét. Szoptató anyák nem kaphatnak teriflunomidot.

Mellékhatások

Nagyon gyakori (1/10): influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, paresthesia, diarrhoea, hányinger, emelkedett ALT-érték, alopecia. **Gyakori** (1/100 – <1/10): bronchitis, sinusitis, pharyngitis, cystitis, vírusos gastroenteritis, orális herpesz, fogfertőzés, laryngitis, tinea pedis, neutropenia, enyhe allergiás reakciók, szorongás, ischias, carpalis alagút szindróma, hyperaesthesia, perifériás neuropátia, hypertonia, hányás, fogfájás, kiütések, acné, musculoskeletális fájdalom, myalgia, pollakiuria, menorrhagia, fájdalom, emelkedett GGT, emelkedett GOT, testsúly csökkenése, csökkent neutrophilszám, csökkent fehérvérsejtszám, poszttraumatikus fájdalom.

A további mellékhatásokra vonatkozóan kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/13/838/001-005

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA

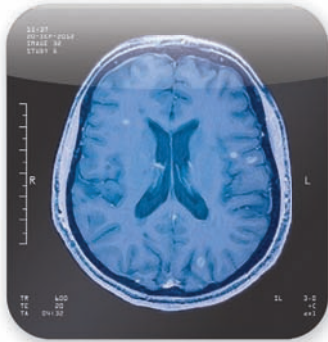
EMEA/H/C/2514; (2013)5611 of 26/08/2013

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!



AUBAGIO® (teriflunomid)

NAPI 1 TABLETTA AZ RRSZ KEZELÉSÉRE



Bizonyított hatásosság

- Első vonalbeli orális terápia, amely két fázis 3 vizsgálatban bizonyította: szignifikánsan csökkenti a rokkantsági progresszió kockázatát^{1,2} és szignifikánsan csökkenti az éves relapszus-rátát.^{3,4}
- Orális terápia, amely szignifikánsan lassítja a klinikailag definitív SM kialakulását.⁵

Kényelmes adagolás

- Adagja *egyetlen*, kisméretű tablettá, amelyet naponta egyszer kell bevenni, a nap bármely szakában étkezéstől függetlenül.¹

Konzisztens biztonságossági profil

- 8,5 év klinikai utánkövetés adatai alapján.⁶

NAPI EGY TABLETTA A SZABADABB MINDENNAPOKÉRT.

RRSM = relapszáló-remittáló sclerosis multiplex;

Az AUBAGIO-ról bővebb információt a rövidített alkalmazási előírásban talál.

Hivatkozások: **1.** AUBAGIO alkalmazási előírás. sanofi-aventis. **2.** Tecfidera alkalmazási előírás. Biogen Idec. **3.** O'Connor P., Wolinsky JS. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. TEMSO. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303. **4.** Confavreux C, O'Connor P et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis TOWER: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):247-56. **5.** Miller A.E., Wolinsky J.S. et al. TOPIC: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Oct;13(10):977-86. **6.** Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy of results up to 8.5 years. Mult Scler 2012 Sep;18(9):1278-89.

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

Szellemi frissesség nap mint nap



AZ AGYI KERINGÉS KARBANTARTÓJA

Cavinton[®] VINPOCETIN
Forte 90x



RICHTER GEDEON

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

Gyógyszerkészítmény megnevezése: Cavinton® forte tableta Hatóanyag: 10 mg vinpocetin tablettánként Terápiás javallatok: Neurológiában: az agyi keringésvizsgálatok különböző formái: post-stroke állapotok, vertebrobasilaris területi keringési elégtelenség, vascularis dementia, agyi arteriosclerosis, posttraumás-, hypertensív encephalopathia. Agyi keringésvizsgálatok psychés vagy neurológiai tüneteinek csökkentése. Szemészetben: az érhártya és ideghártya krónikus vascularis betegségei. Fülészetben: perciepció típusú halláscsökkenés, Menière-betegség, tinnitus. Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. Gyermekkorban történő alkalmazásával kapcsolatban kellő klinikai vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre. Adagolás: Szokásos adagja 3-szor naponta 1 tableta (30 mg/die). A tablettát étkezés után kell bevenni. Vese- és májbeteggek részére az adagolás módosítása nem szükséges. Mellékhatások: Cardialis (0,1%): ST-depressio, QT-megnyúlás, tachycardia, extrasystole. Összefüggésük a Cavinton kezeléssel spontán előfordulási arányuk miatt nem bizonyított. Vascularis (0,8%): vérnyomás kismértékű változása (főleg csökkenése), bőr-kipirulás. Idegrendszeri (0,9%): alvászavar (insomnia, somnolentia), szédülés, fejfájás, gyengeség előfordulhat, de ezek a tünetek összefügghetnek az alapbetegséggel is. Gastrointestinalis (0,6%): hányinger, gyomorégés, szájszárazság. Allergiás bőrtünetek 0,2%-ban fordultak elő. Gyógyszerkölcsönhatás: Ez idáig nem ismeretes. Figyelmeztetés: Hosszú QT szindróma, vagy QT megnyúlást okozó gyógyszerek párhuzamos alkalmazása során EKG-kontroll javasolt. Laktóz intolerancia esetén figyelembe veendő, hogy a készítmény 5 mg-os tablettánként 140 mg, a forte (10 mg-os) tablettánként 83 mg laktózt is tartalmaz. Rendelhetőség: Csak vényre kiadható gyógyszer. Teljes ár: Cavinton forte tableta 30x: 761 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 1673 Ft. TB támogatás: normatív, 25%-os támogatás, Cavinton forte tableta 30x: 190 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 418 Ft. Térítési díj: Cavinton forte tableta 30x: 571 Ft, Cavinton forte tableta 90x: 1255 Ft. Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2010. 02. 25. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Forgalomba hozatali OGYI engedély száma: OGYI-T-7511/01-02. További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz! Lezárás dátuma: 2014. 09. 17. RGD: 75479/HU