CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM 3–4. SZÁM • 2016. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelésének jelentősége a stroke megelőzésében – a nemzetközi adatok és az újabb terápiás lehetőségek áttekintése (Hungarian)
Mirolovics Ágnes, Papp Csaba, Zsuga Judit, Bereczki Dániel
Transcranialis mágneses stimuláció terápiás alkalmazása major depresszióban (Hungarian)
Németh Viola Luca, Csifcsák Gábor, Kincses Zsigmond Tamás, Janka Zoltán, Must Anita
Magyar tapasztalatok a Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skálával (English)
Czeglédi Edit, Szabó Kornélia
Egyedi LORETA-abnormalitások vizsgálata idiopathiás generalizált epilepsziákban (Hungarian)
Clemens Béla, Puskás Szilvia, Besenyei Mónika, Kondákor István, Hollódy Katalin, Fogarasi András, Bense Katalin, Emri Miklós, Opposits Gábor, Kovács Noémi Zsuzsanna, Fekete István
Koponyacsont-laesiók komputertomográfiás vizsgálata és paleoradiológiai aspektusai (Hungarian)
Zádori Péter, Bajzik Gábor, Biró Gergely, Lelovics Zsuzsanna, Balassa Tímea, Bernert Zsolt, Évinger Sándor, Hajdu Tamás, Marcsik Antónia, Molnár Erika, Ősz Brigitta, Pálfi György, Wolff Katalin, Repa Imre
Szisztémás thrombolysis és endovascularis intervenció post partum stroke-ban (English)
Bereczki Dániel Jr., Németh Beatrix, May Zsolt, Szakács Zoltán, Gubucz István, Szikora István, Szilágyi Géza
Tuberculum sellae meningeoma endoszkópos eltávolítása endonasalis transsphenoidalis feltárásból (Hungarian)
Fülöp Béla, Bella Zsolt, Palágyi Péter, Barzó Pál
A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum megalakulásának előzményei és története (Hungarian)
Garzuly Ferenc, Grubits János, Nikl János
Egy rövid evészavar-kérdőív (SCOFF) magyar adaptációja (Hungarian)
Dukay-Szabó Szilvia, Simon Dávid, Varga Márta, Szabó Pál, Túry Ferenc, Günther Rathner
Cerebralis amyloid angiopathia-asszociált gyulladás: SWI a kulcs a diagnózishoz? (English)
Csecsei Péter, Komoly Sámuel, Szapáry László, Barsi Péter
Elektrofiziológiai eltérések ALS-betegeknél 1 Hz-es rTMS után. Előzetes felmérés (English)
Major Zoltán Zsigmond, Vitalie Văcăraş, Emilia Mariş, Ioana Crişan, Bogdan Florea, Kinga Andrea Major, Dafin Fior Mureşanu

The importance of anticoagulant therapy in patients with artial fibrillation in stroke prevention – summary of international data and novel therapeutic modalities (Hungarian)
Ágnes Mirolovics, Csaba Papp, Judit Zsuga, Dániel Bereczki
The therapeutic use of transcranial magnetic stimulation in major depression (Hungarian)
Viola Luca Németh, Gábor Csifcsák, Zsigmond Tamás Kincses, Zoltán Janka, Anita Must
Hungarian experiences with the Beliefs About Attractiveness Scale (English)
Edit Czeglédi, Kornélia Szabó
Individual evaluation of loreta abnormalities in idiopathic generalized epilepsy (Hungarian)
Béla Clemens, Szilvia Puskás, Mónika Besenyei, István Kondákor, Katalin Hollódy, András Fogarasi, Katalin Bense, Miklós Emri, Gábor Opposits, Noémi Zsuzsanna Kovács, István Fekete
Computed tomographic examination of cranial lesions, a paleoradiological approach (Hungarian)
Péter Zádori, Gábor Bajzik, Gergely Biró, Zsuzsanna Lelovics, Tímea Balassa, Zsolt Bernert, Sándor Évinger, Tamás Hajdu, Antónia Marcsik, Erika Molnár, Brigitta Ősz, György Pálfi, Katalin Wolff, Imre Repa
Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke (English)
Dániel Bereczki Jr., Beatrix Németh, Zsolt May, Zoltán Szakács, István Gubucz, István Szikora, Géza Szilágyi
Endoscopic removal of tuberculum sellae meningeoma through endonasal transsphenoidal approach (Hungarian)
Béla Fülöp, Zsolt Bella, Péter Palágyi, Pál Barzó
Antecedents to the commencement and history of the West-Pannonic Neurological Forum (Hungarian)
Ferenc Garzuly, János Grubits, János Nikl
Hungarian adaptation of a short eating disorder questionnaire (SCOFF) (Hungarian)
Szilvia Dukay-Szabó, Dávid Simon, Márta Varga, Pál Szabó, Ferenc Túry, Günther Rathner
Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: is susceptibility weighted imaging the clue for diagnosis? (English)
Péter Csecsei, Sámuel Komoly, László Szapáry, Péter Barsi
The electrophysiological changes after 1 Hz rTMS in ALS patients. A pilot study (English)
Zoltán Zsigmond Major, Vitalie Văcăraş, Emilia Mariş, Ioana Crişan, Bogdan Florea, Kinga Andrea Major, Dafin Fior Mureşanu

L M

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM 3–4. SZÁM • 2016. MÁRCIUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

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

•

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

www.elitmed.hu

L M

Chief Editor • Főszerkesztő
Rajna Péter Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő
Tajti János Szeged

Editors • Szerkesztők
Bodosi Mihály Szeged
Janka Zoltán Szeged
Szilárd János Szeged
Vécsei László Szeged
Ivan Bodis-Wollner New York
György Buzsáki Newark
Balázs Gulyás Stockholm
László Solymosi Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár
Kállai Éva Szeged

Editorial Board •
Szerkesztőbizottság
Banczerowski Péter Budapest
Bereczki Dániel 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
Szirmai Imre Budapest
Takáts Annamária Budapest
Tringer László Budapest

International Advisory Board •
Nemzetközi tanácsadó testület
Alexander A. Borbély Zürich
Maurice Choux Marseilles
Karl Ekbom 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
Frank Clifford Rose London
Hermann Stefan Erlangen
Arthur D. Steffee Cleveland
Karsten Voigt Tübingen

Regional Editors •
Regionális szerkesztők
Csépány Tünde Debrecen
Janszky József Pécs
Kamondi Anita Budapest
Szok Délia Szeged

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

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

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

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja: minimum 15 000 Ft+áfa/év
Csak online előfizetés:
Intézményi 9000 Ft+áfa/év
Egyéni bruttó 6000 Ft/év
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft

© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience
Minden jog fenntartva.

Kiadja és terjeszti: LITERATURA MEDICA KIADÓ KFT.

1021 Budapest, 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: Brys Zoltán
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Tervező: Stache Éva
Tördelőszerkesztő: Kellermann József
Nyomdai munkák:
Vareg Hungary Kft.
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

TARTALOM CONTENTS

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelésének jelentősége a stroke megelőzésében – a nemzetközi adatok és az újabb terápiás lehetőségek áttekintése (Hungarian) 76
Mirolovics Ágnes, Papp Csaba, Zsuga Judit, Bereczki Dániel

Transcranialis mágneses stimuláció terápiás alkalmazása major depresszióban (Hungarian) 89
Németh Viola Luca, Csifcsák Gábor, Kincses Zsigmond Tamás, Janka Zoltán, Must Anita

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Magyar tapasztalatok a Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skálával (English) 98
Czeglédi Edit, Szabó Kornélia

Egyedi LORETA-abnormalitások vizsgálata idiopathiás generalizált epilepsziákban (Hungarian) 107
Clemens Béla, Puskás Szilvia, Besenyei Mónika, Kondákor István, Hollódy Katalin, Fogarasi András, Bense Katalin, Emri Miklós, Opposits Gábor, Kovács Noémi Zsuzsanna, Fekete István

Koponyacsont-laesiók komputertomográfiás vizsgálata és paleoradiológiai aspektusai (Hungarian) 123
Zádori Péter, Bajzik Gábor, Biró Gergely, Lelovics Zsuzsanna, Balassa Tímea, Bernert Zsolt, Évinger Sándor, Hajdu Tamás, Marcsik Antónia, Molnár Erika, Ősz Brigitta, Pálfi György, Wolff Katalin, Repa Imre

ESETISMERTETÉSEK

Szisztémás thrombolysis és endovascularis intervenció post partum stroke-ban (English) 129
Bereczki Dániel Jr., Németh Beatrix, May Zsolt, Szakács Zoltán, Gubucz István, Szikora István, Szilágyi Géza

Tuberculum sellae meningeoma endoszkópos eltávolítása endonasalis transsphenoidalis feltárásból (Hungarian) 133
Fülöp Béla, Bella Zsolt, Palágyi Péter, Barzó Pál

RÖVID KÖZLEMÉNY

A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum megalakulásának előzményei és története (Hungarian) 139
Garzuly Ferenc, Grubits János, Nikl János

ONLINE-ONLY

EREDETI KÖZLEMÉNY

Egy rövid evészavar-kérdőív (SCOFF) magyar adaptációja (Hungarian) E0014
Dukay-Szabó Szilvia, Simon Dávid, Varga Márta, Szabó Pál, Túry Ferenc, Günther Rathner

ESETISMERTETÉS

Cerebralis amyloid angiopathia-asszociált gyulladás: SWI a kulcs a diagnózishoz? (English) E0021
Csecsei Péter, Komoly Sámuel, Szapáry László, Barsi Péter

EREDETI KÖZLEMÉNY

Elektrofiziológiai eltérések ALS-betegeknél 1 Hz-es rTMS után. Előzetes felmérés (English) E0026
Major Zoltán Zsigmond, Vitalie Văcăraş, Emilia Mari , Ioana Crişan, Bogdan Florea, Kinga Andrea Major, Dafin Fior Mureşanu

REVIEW ARTICLES

The importance of anticoagulant therapy in patients with artial fibrillation in stroke prevention – summary of international data and novel therapeutic modalities (Hungarian) 76
Ágnes Mirolovics, Csaba Papp, Judit Zsuga, Dániel Bereczki

The therapeutic use of transcranial magnetic stimulation in major depression (Hungarian) 89
Viola Luca Németh, Gábor Csifcsák, Zsigmond Tamás Kincses, Zoltán Janka, Anita Must

ORIGINAL ARTICLES

Hungarian experiences with the Beliefs About Attractiveness Scale (English) 98
Edit Czeglédi, Kornélia Szabó

Individual evaluation of loreta abnormalities in idiopathic generalized epilepsy (Hungarian) 107
Béla Clemens, Szilvia Puskás, Mónika Besenyei, István Kondákor, Katalin Hollódy, András Fogarasi, Katalin Bense, Miklós Emri, Gábor Opposits, Noémi Zsuzsanna Kovács, István Fekete

Computed tomographic examination of cranial lesions, a paleoradiological approach (Hungarian) 123
Péter Zádori, Gábor Bajzik, Gergely Biró, Zsuzsanna Lelovics, Tímea Balassa, Zsolt Bernert, Sándor Évinger, Tamás Hajdu, Antónia Marcsik, Erika Molnár, Brigitta Ősz, György Pálfi, Katalin Wolff, Imre Repa

CASE REPORTS

Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke (English) 129
Dániel Bereczki Jr., Beatrix Németh, Zsolt May, Zoltán Szakács, István Gubucz, István Szikora, Géza Szilágyi

Endoscopic removal of tuberculum sellae meningeoma through endonasal transsphenoidal approach (Hungarian) . . .133
Béla Fülöp, Zsolt Bella, Péter Palágyi, Pál Barzó

SHORT REPORT

Antecedents to the commencement and history of the West-Pannonic Neurological Forum (Hungarian) 139
Ferenc Garzuly, János Grubits, János Nikl

ONLINE-ONLY

ORIGINAL ARTICLE

Hungarian adaptation of a short eating disorder questionnaire (SCOFF) (Hungarian) E0014
Szilvia Dukay-Szabó, Dávid Simon, Márta Varga, Pál Szabó, Ferenc Túry, Günther Rathner

CASE REPORT

Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: is susceptibility weighted imaging the clue for diagnosis? (English) E0021
Péter Csecsei, Sámuel Komoly, László Szapáry, Péter Barsi

ORIGINAL ARTICLE

The electrophysiological changes after 1 Hz rTMS in ALS patients. A pilot study (English) E0026
Zoltán Zsigmond Major, Vitalie Văcăraş, Emilia Mari , Ioana Crişan, Bogdan Florea, Kinga Andrea Major, Dafin Fior Mureşanu

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:
Wörwag Pharma Kft. (2. borítóoldal), Benyovszki Orvosi Központ (122. oldal), Magyar Állami Operaház (3. borítóoldal), Valeant Pharma Magyarország Kft. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.
A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:
Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar

A PITVARFIBRILLÁLÓ BETEGEK ANTIKOAGULÁNS KEZELÉSÉNEK JELENTŐSÉGE A STROKE MEGELŐZÉSÉBEN – A NEMZETKÖZI ADATOK ÉS AZ ÚJABB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK ÁTTEKINTÉSE

MIROLOVICS Ágnes[1], PAPP Csaba[2], ZSUGA Judit[2], BERECZKI Dániel[3]
[1]Nyírő Gyula Kórház-OPAI, Neurológiai Osztály, Budapest
[2]Debreceni Egyetem, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék, Debrecen
[3]Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0076 | www.elitmed.hu

Az ischaemiás stroke leggyakoribb cardiogen oka a pitvarfibrilláció, mely ötszörösére emeli a stroke kialakulásának kockázatát és kétszeresére emeli a halálozási arányt. A pitvarfibrilláció előfordulása nemzetközi adatok alapján körülbelül 2%, azonban az életkor előrehaladásával gyakorisága nő. A nonvalvularis pitvarfibrilláció okozta stroke prevenciójában, az orális antikoagulálás szükségességének eldöntésében nagy szerepe van a stroke-rizikó becslésének. Ebben segít a CHADS2-, illetve a prediktívebb CHA2DS2-VASc-pontozórendszer. A már antikoagulált betegek vérzésveszélyének becslésére pedig a HAS-BLED-pontozóskála alkalmazható.
Az orális antikoagulálás évtizedekig a K-vitamin-antagonisták alkalmazását jelentette. Nemzetközi adatok alapján látható, hogy jóval kevesebb beteg részesül antikoagulálásban, mint az elvárható lenne, továbbá az antikoagulált betegek jelentős részénél a nemzetközi normalizált ráta nincs a terápiás tartományban (cél-INR: 2–3).
A K-vitamin-antagonistáknak, noha bizonyítottan hatékony antikoagulánsok, több hátránya ismert, például: gyógyszer-étel interakció, rendszeres INR-monitorozás szükségessége, fokozott vérzésveszély, ezért új támadáspontú készítmények kerültek kifejlesztésre. Ezek az új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) két nagy alcsoportra oszthatók: a direkt trombininhibitorok (dabigatran etexilat), illetve a Xa-faktor-inhibitorok (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) csoportjára. Előnyük, hogy fix dózisban adhatók, ritkábbak az interak-

THE IMPORTANCE OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ARTIAL FIBRILLATION IN STROKE PREVENTION – SUMMARY OF INTERNATIONAL DATA AND NOVEL THERAPEUTIC MODALITIES

Mirolovics Á, MD; Papp Cs, MD; Zsuga J, MD; Bereczki D, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):76–87.

The most common cardiogenic cause of ischaemic stroke is atrial fibrillation which increases the probability of stroke five-fold and doubles case fatality. Based on international data the incidence of atrial fibrillation is approx. 2% however this rapidly increases with age. The necessity of using oral anticoagulants in the prevention of non-valvular atrial fibrillation related stroke is decided based on estimated stroke risk. The CHADS2 and the more predictive CHA2DS2-VASc scales are used for this purpose while the bleeding risk of patients treated with anticoagulant may be estimated by the HAS-BLED scoring scale.
For decades oral anticoagulation meant using vitamin-K antagonists. Based on international data we can see that rate of anticoagulation is unacceptably low, furthermore most of the anticoagulated patients aren't within the therapeutic range of INR (INR: 2-3).
A lot of disadvantages of vitamin-K antagonists are known (e.g. food-drug interaction, need for regular coagulation monitoring, increased risk of bleeding), therefore compounds with new therapeutic target have been developed. The novel oral anticoagulants (NOAC) can be divided in two major subgroups: direct thrombin inhibitors (dabigatran etexilate) and Xa-factor inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). These products are administered in fix doses, they less frequently interact with other medications or food, and regular coagulation monitoring is not needed when using these drugs. Moreover several studies have shown

Levelező szerző (correspondent): Dr. MIROLOVICS Ágnes, Nyírő Gyula Kórház-OPAI, Neurológiai Osztály; 1135 Budapest, Lehel u. 59. Telefon: (06-1) 451-2678, fax: (06-1) 451-2601, e-mail: mirolovicsagnes@gmail.com

Érkezett: 2014. május 28. Elfogadva: 2015. augusztus 23.

cióik egyéb gyógyszerekkel, élelmiszerekkel, nem szükséges rendszeres vérvétel a terápia megfelelőségének monitorozására. Emellett több vizsgálat is alátámasztja, hogy hatékonyabbak lehetnek az ischaemiás stroke prevenciójában, mint a K-vitamin-antagonisták, és hasonló arányú vagy kevesebb vérzéses szövődményt okoznak.

Kulcsszavak: *nonvalvularis pitvarfibrilláció, stroke-prevenció, K-vitamin-antagonista, új típusú orális antikoaguláns, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban*

that they are at least as effective in the prevention of ischaemic stroke than the vitamin-K antagonists, with no more haemorrhagic complications.

Keywords: *non-valvular atrial fibrillation, stroke prevention, vitamin-K antagonist, novel oral anticoagulant, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban*

A pitvarfibrilláció és a stroke kapcsolata

A tüneteket okozó *cardialis emboliák* 80%-a az agyba jut, emboliás eredetű ischaemiás stroke-ot okozva. Az ischaemiás stroke-esetek 20%-a mögött cardiogen ok áll, melynek 80%-a az arteria carotis területi agyi keringést érinti. A leggyakoribb cardiogen ok a pitvarfibrilláció (PF), mely során a bal pitvarban thrombus alakulhat ki. A pitvarfibrilláció az ischaemiás stroke független rizikófaktora.

A *pitvarfibrilláció (PF)* okozta stroke súlyosabb kimenetelű, mint a nem cardiogen eredetű stroke, mind a mortalitás, mind a rokkantság mértékét tekintve[1]. A pitvarfibrilláció *ötszörösére* növeli a *stroke* kialakulásának *kockázatát*, és duplájára emeli a halálozási arányt[1, 2].

A pitvarfibrilláció definíciója, gyakorisága, oka, felismerése – epidemiológiai adatok

A pitvarfibilláció *fajtái*: akut, paroxysmalis (48 órán belül spontán szűnik, de rohamokban maximum hét napig ismétlődhet), perzisztens (hét napnál hosszabb ideig áll fenn), tartósan fennálló (egy évet meghaladóan fennálló), permanens (állandóan fennálló, sinusritmussal nem váltakozó). A pitvarfibrilláció valamennyi (így a paroxysmalis is) formája azonos mértékű emboliaforrás, tehát kezelése ugyanolyan fontos.

A PF gyakoriságára vonatkozóan hazai és nemzetközi becslések is rendelkezésre állnak. *Tomcsányi* és munkatársai, az OEP adatbázisát felhasználva a pitvarfibrilláció prevalenciáját Magyarországon 2,37–2,67%-ban határozták meg[3]. Az Egyesült Királyságban, EKG-görbe alapján végzett ECHOES felmérés (2012) alapján a *lakosság 2%-ában* találtak pitvarfibrillációt, mely az életkor növekedésével egyre gyakoribbá vált. Minden második érintett 75 évnél idősebb volt[4]. Hasonlóan 2,04%-os prevalenciát találtak egy olasz lakosság körében végzett vizsgálatban, az érintettek 18%-ában regisztráltak stroke-ot/tranziens ischaemiás attakot (TIA)[5]. Egy Észak-Dublinban végzett prospektív kohorszvizsgálatban az akut *stroke-betegek 31,2%-ában* találtak pitvarfibrillációt[6]. Az életkor növekedésével arányosan a pitvarfibrilláció prevalenciája is nő, az 50–59 évesek körében 0,5%-os, a 60–69 évesek körében 1,8%-os, a 70–79 évesek körében 4,8%-os, a 80–89 évesek körében pedig már a 8,8%-ot is eléri[7].

A pitvarfibrilláció *oka* általában ismeretlen marad. Leggyakoribb társbetegségei a pajzsmirigybetegségek, a krónikus obstruktív tüdőbetegségek, a coronariabetegségek, a szívműtét utáni állapot, a szívelégtelenség, a szívműködést stimuláló anyagok (gyógyszerek) használata, a pericarditis, a hypertonia, a diabetes mellitus, a szív strukturális elváltozásai, a tüdőembolia, magasabb BMI, vírusfertőzések (például HIV-fertőzés[8]) és a pozitív családi anamnézis[1, 9]. *Hajlamosító tényezői:* például túlzott alkohol-, koffeinfogyasztás, fizikai megterhelés és a stressz[10].

Egy 2013-as, *Németországban* (Münster) végzett vizsgálatban a pitvarfibrilláció rizikófaktorai közül legmagasabb arányban a magas vérnyomás (72%), majd a szívelégtelenség (32%), a cukorbetegség (23%) és a magas életkor (23%) fordult elő[11]. Egy *dán* prospektív kohorszvizsgálatban (Koppenhága) 87 202 pitvarfibrilláló stroke-beteg adatait elemezve a szerzők a CHADS2-pontrendszer használatával (lásd alább) azt találták, hogy az érbetegség a stroke független rizikófaktora pitvarfibrilláló betegek körében is[12].

A pitvarfibrilláció mellett kialakult stroke előfordulásában megfigyeltek *szezonális ingadozást* is, a téli hónapokban jelentkező csúcsot, mely nyár közepére fokozatosan csökken, majd ismét emelkedik[13]. A *rasszbeli* különbségekre mutatott rá egy prospektív amerikai tanulmány, felmérésükben az igazolódott, hogy a fekete bőrű lakosság körében azonos rizikófaktorok fennállása esetén ritkábban mutattak ki fibrillációt, mint a fehér bőrű lakosság közt[14]. A PF szövődményeit vizsgáló ATRIA vizs-

1. táblázat. *A CHA2DS2-VASc-pontrendszer*[17]

Kockázati tényező	Pontszám
pangásos szívelégtelenség/balkamra-funkció	1
hypertonia	1
életkor ≥75 év	2
diabetes mellitus	1
stroke/TIA/thromboembolia	2
vascularis megbetegedés (előzetes myocardialis infarktus, perifériás érbetegség, aortaplakk)	1
életkor 65–74 év	1
női nem	1
maximális pontszám	9

2. táblázat. *A HAS-BLED pontrendszer*[19]

Kockázati tényező	Pontszám
hypertonia	1
abnormális vese- és/vagy májfunkció	1 vagy 2
stroke az anamnézisben	1
vérzés (súlyos vérzés, vérzési hajlam az anamnézisben)	1
labilis INR (TTR<60 %)	1
idős kor >65 év	1
gyógyszer és/vagy alkoholfogyasztás (acetilszalicilsav, clopidogrel, NSAID)	1 vagy 2
maximumpont	9

gálatban, a pitvarfibrilláló *nők* között nagyobb arányban fordult elő thrombemboliás szövődmény, mint a férfiak között[15].

A PF felismerése, kezelése a rutin klinikai gyakorlatban a szövődmények, például a szívelégtelenség, de főként a stroke primer prevenciójában fontos. Egy, a 40 év felettiek körében végzett randomizált, kontrollált vizsgálat során a hatásosság és költséghatékonyság szempontjából arra kerestek választ, hogy mi a leghatékonyabb módszer a *pitvarfibrilláció szűrésére*. A klinikai tünetek alapján végzett rutin háziorvosi EKG-vizsgálat mellett a szisztematikus, („behívásos" EKG-vizsgálat), és az opportunista (amennyiben tapintással irreguláris pulzust találtak, azt követte EKG-vizsgálat) szűrést hasonlították össze. A férfiak és a 75 évnél fiatalabbak nagyobb arányban vettek részt mind a szisztematikus, mind az opportunista vizsgálatokon. Az opportunista és a szisztematikus módszer közel azonos arányban szűrte ki a fibrillálókat, de költséghatékonyság szempontjából az opportunista módszer volt előnyösebb, majd ezt követte a szisztematikus módszer[16]. Nem folyamatos szűrési lehetőség a Holter-monitorozás is. Folyamatos megfigyelésre adnak lehetőséget a beültethető készülékek, például: loop recorder, kétüregű pacemaker és defibrillátor.

Az ischaemiás/vérzéses stroke-rizikó becslése

A nonvalvularis pitvarfibrilláció okozta cardiogen stroke prevenciójában nagy szerepe van a becslőskáláknak. Az agyi ischaemiás stroke-rizikó becslésére újabban a CHADS2- (C: congestiv balkamra-elégtelenség: 1 pont, H: hypertonia: 1 pont, A: age, 75 év feletti életkor: 1 pont, D: diabetes: 1 pont, S: korábbi stroke vagy TIA: 2 pont) pontrendszer helyett a prediktívebb CHA2DS2-VASc-pontrendszert használjuk **(1. táblázat)**.

A 2, vagy magasabb pontszám fokozott rizikót, antikoaguláns terápia beállításának szükségességét jelenti[18]. Az antikoagulált betegek vérzésveszélyének becslésére a HAS-BLED-skálát alkalmazzuk **(2. táblázat)**, a 3-nál magasabb pont fokozott vérzésveszélyt jelent.

Az Európai Kardiológiai Társaság ajánlása szerint is a CHA2DS2-VASc- és a HAS-BLED-skálákat kell alkalmazni pitvarfibrilláló betegek antikoagulációjának beállításakor, a várható előny (thrombembolia-megelőzés) és hátrány (vérzéses kockázat) arányának megítélésére[19]. Amennyiben a *CHA2DS2-VASc*-pontrendszer értéke 0 (kis kockázat), nem szükséges antikoagulálás, amennyiben 1 (közepes kockázat), akkor az orális antikoaguláns terápia bevezetése megfontolandó. Hatvanöt év alatt a női nem nem jelent 1 pontot, csak 65 év felett, idiopathiás PF esetén, az orális antikoaguláns (OAC) mellőzése javasolt. A CHA2DS2-VASc-skálán 2, vagy több pontot elérő (nagy kockázat) esetekben indokolt az orális antikoagulálás bevezetése.

A CHA2DS2-VASc-score prediktív értéke különböző vizsgálatokban

Chao és munkatársai azt találták egy *tajvani* (Tajpej) felmérés szerint, hogy az 1-es CHA2DS2-VASc-pontszámmal rendelkező pitvarfibrilláló nőbetegek között (tehát akik csak a nemük miatt kaptak egyetlen pontot a CHA2DS2-VASc-skálán) nagyobb arányban fordul elő ischaemiás stroke, mint a nem pitvarfibrilláló nőbetegek között, miközben a 0 CHA2DS2-VASc-pontszámmal rendelkező férfiaknál nem volt különbség a stroke-kockázat tekintetében a pitvarfibrilláló és nem pitvarfibrilláló férfiak között[20].

Friberg és munkatársai *Svédországban* (Stock-

holm) 182 678 pitvarfibrilláló beteg bevonásával vizsgálták a thrombemboliás szövődmények előfordulását (stroke, TIA, szisztémás embolizáció). A vizsgálatba bevont betegek közül 90 490 beteg nem részesült korábban antikoagulálásban. Vizsgálati eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a korábbi intracranialis vérzés, a szívinfarktus, a perifériás érbetegség és a veseelégtelenség független rizikófaktorai egy későbbi ischaemiás stroke kialakulásának. A CHA2DS2-VASc-score-t is felhasználták kutatásukban és azt találták, hogy segítségével jól azonosíthatók a valódi alacsony kockázatú egyének[21]. Egy *koreai* (Szöul) vizsgálatban *Hong* és munkatársai továbbá arra mutattak rá, hogy a magasabb CHA2DS2-VASc-score-ral rendelkező pitvarfibrilláló betegeknek magasabb a felvételkori NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) -pontszáma, azaz a neurológiai tünetek súlyosabbak, illetve a stroke kimenetele esetükben kedvezőtlenebb. Továbbá a magasabb rizikójú csoportba tartozó betegek NIHSS-pontszáma kevésbé javult a kezelés során[22]. Ezt tükrözte a *Kim* és munkatársai által távozáskor felvett módosított Rankin-skála (mRS) eredménye is[23].

Ennek ellentmondanak a *Kínai* Nemzeti Stroke Regiszter adatait elemezve *Li* és munkatársainak eredményei, akik azt találták, hogy az NIHSS-skála korlátozottan predikitív három hónapos utánkövetés során pitvarfibrilláló betegekben, a stroke/TIA kimenetelét tekintve[24]. Egy 933 *spanyol* beteget vizsgáló tanulmányban (beválogatáskor a CHA2DS2-VASc-pontszám ≥2) a cardiovascularis események előfordulása és a mortalitás jól korrelált a magasabb CHA2DS2-VASc-pontszámmal[25]. Hasonlóképpen *Komatsu* és munkatársai 332 paroxysmalisan pitvarfibrilláló, antikoagulálásban nem részesülő *japán* (Iwate) beteg adatainak retrospektív vizsgálatakor kimutatták, hogy a súlyosabb kimenetel (ischaemiás stroke, cardiovascularis esemény) magasabb CHA2DS2-VASc-pontszámmal társult[26]. Egy *görög* (Larissa) vizsgálatban, *Ntaios* és munkatársai ötéves utánkövetéssel, 1756 nem pitvarfibrilláló stroke-beteg bevonásával vizsgálták a CHADS2- és a CHA2DS2-VASc-skálákat, a végpontok a halál, az újabb stroke, vagy a cardiovascularis események voltak. A három alcsoport (kis, közepes és nagy kockázatúak) között mindhárom végpont tekintetében szignifikáns különbséget találtak. Tehát akut stroke-ban, nem pitvarfibrilláló betegek esetében a magasabb CHADS2-, illetve CHA2DS2-VASc-pontszám kedvezőtlenebb stroke-kimenetellel társult. A skálák tehát a nem pitvarfibrilláló betegek körében is jó prediktoroknak bizonyultak az akut ischaemiás stroke kialakulásának szempontjából[27].

A vérzéses szövődmények előrejelzése

A *HAS-BLED*-score a vérzés kockázatát méri fel antikoagulált betegeken. Három, vagy a feletti értéke fokozott odafigyelést, a kockázati tényezők korrekcióját, a vérnyomás rendezését, az INR stabilizálását, az interakciót okozó együtt szedett gyógyszerek (TAG: thrombocytaaggregáció-gátló, NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő) elhagyását igényli, de önmagában a magas pontszám nem kontraindikálja az antikoagulálást.

A *Roldán* és munkatársai által, 2011-ben végzett ATRIA studyban – egy antikoagulált pitvarfibrilláló betegek között végzett spanyol felmérésben – kimutatták, hogy a súlyozott ATRIA-score (öt rizikófaktort mér: anaemia, súlyos vesebetegség, 75 év feletti életkor, korábbi bármilyen vérzés, hypertonia) prediktivitása, a súlyos vérzés előrejelzését tekintve alulmaradt a HAS-BLED-pontozó-skálához képest[28].

Primer prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás

Az Egyesült Királyságban 2259 pitvarfibrilláló beteg (átlagéletkor 76 év, a CHA2DS2-VASc-pontszám mediánértéke 4 pont, a CHADS2-pontszám mediánértéke 2 pont volt) 12 hónapos utánkövetése során a betegek 43%-a OAC, 35,9%-a TAG (acetilszalicilsav) -kezelésben részesült primer stroke-prevencióként. Az utánkövetési idő alatt a betegek 3%-ában alakult ki stroke (ennek 0,2%-a volt haemorrhagiás) és a betegek 9,5%-a meghalt (12 beteg trombembóliás esemény, öt beteg intracranialis vérzés miatt)[29].

A *Giralt-Steinhauer* és munkatársai által végzett spanyol vizsgálatban 589 beteg vizsgálatakor kiderült, hogy a betegek 31,6%-nál a PF korábban ismeretlen volt. Az ismert PF-ók csupán 32,2%-a részesült antikoagulálásban[30].

Haeusler és munkatársai 38 hónapos átlagos utánkövetés során, egy németországi vizsgálatban kimutatták, hogy a primer prevencióként alkalmazott terápiás antikoagulálás (INR: 2–3) csökkentette a stroke súlyosságát, de nem javította szignifikánsan a hosszú távú túlélést a korábban antikoagulált betegekben, a nem antikoagulált csoporthoz képest[31].

Szélsőséges eredményt hozott a *Yu* és munkatársai által végzett tajvani vizsgálatban a pitvarfibrilláló betegek hároméves utánkövetése. Megállapították, hogy a betegek 46,2%-ánál alakult ki ischaemiás stroke, ami a betegek 86,3%-ában az első évben lépett fel. A betegek 10,8%-a részesült antikoagulá-

lásban, 42,5%-uk pedig thrombocytaaggregációgátló kezelésben[32].

Szekunder prevencióban alkalmazott orális antikoagulálás, az utánkövetés tapasztalatai

Fang és munkatársai az USA-ban (San Francisco) 13 559 pitvarfibrilláló beteg hatéves (medián) utánkövetése során azt találták, hogy 1025 betegnél alakult ki ischaemiás stroke, 299-nél intracranialis vérzés. A warfarinnal antikoagulált betegek ischaemiás stroke miatti 30 napos mortalitása alacsonyabb volt, de az intracranialis vérzés okozta mortalitás nagyobbnak bizonyult, szemben a nem antikoagulált betegekkel. A rokkantság súlyossága, a mRS alapján szintén kedvezőbb volt az antikoaguláltak körében[33].

Egy nagyszámú pitvarfibrilláló, első akut stroke miatt hospitalizált beteg beválogatásával készült vizsgálatban, 243 381 dán, és 51 480 új-zélandi beteg bevonásával *Christensen* és munkatársai a 30 napon belüli letalitási kockázatot egyaránt, közel 20%-osnak találták. A vizsgálat időtartama Dániában 1977. január 1-jétől 2008. december 31-ig, Új-Zélandon 1988. január 1-jétől 2008 december 31-ig tartott[34].

Kaliforniában az 5 575 stroke betegből álló kohorsz utánkövetése során Kamel és munkatársai, egy év elteltével a betegek 2%-ánál (113 fő) diagnosztizáltak újonnan pitvarfibrillációt, és a vizsgált 5575 beteg 4%-ánál (221 fő) alakult ki rekurrens stroke. Az újabb stroke kialakulásának kockázata magasabb a nem diagnosztizált pitvarfibrillálók körében. Ez a vizsgálat is megerősíti a szekunderprevenció fontosságát[35]. A Kínai Nemzeti Stroke Regiszter három hónapos utánkövetéses vizsgálatában *Li* és munkatársai, a mRS-n 3, vagy több pontot elért pitvarfibrilláló betegek elemzésekor megerősítették, hogy a magasabb életkor valamint a női nem kedvezőtlenebb kimenetelt jelent[24].

A pitvarfibilláció kezelési lehetőségei

Az akut pitvarfibrilláció 50%-ban spontán szűnik. Észlelése esetén az első 48 órában – amennyiben spontán nem szűnt – gyógyszeres/elektromos cardioversio jön szóba, melyet tromboprofilaxisnak kell követnie. Invazív kezelési lehetőség a sinoatrialis csomó ablációja, a bal pitvari fülcse zárása, kimetszés. β-receptor, illetve nem dihidropiridin típusú Ca-csatorna-blokkolókkal, valamint digitalissal frekvencia- és ritmuskontrollra kell törekedni[1, 36]. Amennyiben a ritmuszavar továbbra sem szűnik meg, vagy magas a stroke kockázata, prevenció céljából gyógyszeres, antiarritmiás/antikoaguláns kezelés válik szükségessé. Orális antikoagulálás választása esetén a K-vitamin-antagonista acenokumarol és warfarin mellett a direkt trombin- és Xa-faktor-inhibitorok is megjelentek. A pitvarfibrilláló betegek stroke-prevenciójában használható hagyományos és új orális antikoagulánsok – a dabigatran, a rivaroxaban és az apixaban – alkalmazásának sajátosságait foglalják össze az American Stroke Association legújabb irányelvei alapján *Szabó* és munkatársai[37].

Az AHA/ASA 2014-es ajánlása alapján a K-vitamin-antagonisták, az apixaban (I. osztály, A evidenciaszint) és a dabigatran (I. osztály, B evidenciaszint) alkalmazása indikált pitvarfibrilláció esetén, stroke/TIA szekunderprevenciójában, a rivaroxaban bevezetésére IIa. osztályú, B evidenciaszintű ajánlás van. Az ajánlási és evidenciaszintek jelenleg hatóanyagonként mindössze egy vagy két vizsgálaton alapulnak, a jelenleg folyamatban lévő és tervezett vizsgálatok lezárása után módosulhatnak, és újabb készítmények – például edoxaban – is megjelentek, továbbiak megjelenése is várható. OAC és thrombocytaaggregáció-gátló kezelés együttes alkalmazását – néhány kivételtől eltekintve (például stentbeültetés, CAD) – nem javasolják (IIb. osztály, C evidencia szint). Az OAC-k bevezetése, amennyiben az ischaemiás laesio bevérzésének esélye nem nagy, a neurológiai tünetek kezdetétől 14 napon belül indokolt[36]. Az acetilszalicilsav- és/vagy clopidogrelterápia, csak a warfarin/acenokumarol/új típusú orális antikoagulánsokat (NOAC) nem toleráló betegek esetén jöhet szóba, mert stroke preventív hatása statisztikailag nem igazolt[37, 38].

Orális antikoagulálás pitvarfibrillációban

Az 1920-as években, a gazdasági világválság idején szarvasmarhák tömege pusztult el tüdővérzések következtében. A táplálékuk penészesedését tartották kiváltó oknak, dikumarolt vontak ki a táplálékukként szolgáló édes lóheréből. A dikumarol származékot kezdetben rágcsálóirtóként használtak[39, 40]. A warfarinnal az első humán klinikai vizsgálatok elvégzése az 50-es évekig váratott magára. Kezdetben myocardium infarktus után alkalmazták[41]. Később alkalmazását kiterjesztették a pitvarfibrilláló betegek kezelésére is.

A warfarin és az acenokumarol évekig vetélytárs nélküli, primer és szekunder prevencióban használt

orális antikoaguláns (OAC) lehetőség volt stroke betegek körében, azonban a szűk terápiás ablak, a dózis-hatás variabilitás, az élelmiszerekkel, illetve a gyógyszerekkel való interakció, a lassú kiürülés, a rendszeres véralvadási paraméter ellenőrzésének szükségessége és az ennek megfelelő dózismódosítás más támadáspontú készítmények kutatására irányította a figyelmet. Az OAC-k alkalmazása a véralvadás folyamatát megszakítják a K-vitamindependens alvadási faktorok [trombin (II. faktor), VII., IX., X. faktor, továbbá a protein C és S] képződésének gátlásával. A véralvadás mérésére az INR (International Normalised Ratio) szolgál, mely kívánt célértéke hagyományos OAC alkalmazása esetén 2–3 között van primer és szekunder stroke-prevencióban.

Az orális antikoagulálás aránya a pitvarfibrillálók körében

Spanyolországban (Barcelona) 589 pitvarfibrilláló, stroke-beteg 31%-ánál korábban nem volt ismert a PF jelenléte, tehát antikoagulációban nem részesültek, azonban az ismert fibrillálóknak (69%) is csak 32%-a volt antikoagulálva, de köztük is minden második beteg INR-értéke 2 alatt maradt Giralt-Steinhauer és munkatársai vizsgálatában[30]. Egy másik spanyolországi vizsgálatban, az AFABE felmérésében *Clua-Espuny* és munkatársai 1043, 60 év feletti, nem strokebeteg részvételével történt vizsgálatában a betegek 10,9%-a pitvarfibrillált, ezekből a pitvarfibrilláló esetekből 20,1%-a korábban ismeretlen volt. A korábban ismert pitvarfibrillálók 23,5%-a nem kapott OAC-kezelést, annak ellenére sem, hogy a CHA2DS2-VASc-score 2, vagy a feletti volt. A fő kontraindikáció a kognitív teljesítmény hanyatlása volt[42].

Egy *Gussoni* és munkatársai vezetésével történt 7148 olasz beteget felölelő vizsgálatban belgyógyászati és kardiológiai osztályon kezelt betegeket vontak be, a CHA2DS2-VASc- és HAS-BLED-skálák előrejelzéseit használva, a kardiológián nagyobb arányban írtak fel OAC-t. Ennek hátterében az állhatott, hogy a belgyógyászati osztályokon több a polimorbid beteg, mely betegek körében több a kontraindikációk száma is[43]. Portugáliában (Coimbra) *Sargento-Freitas* és munkatársai is hasonló eredményre jutottak. Bár stroke-betegeik 34,5%-ában a TOAST kritériumok alapján kardiológiai volt a kiváltó ok, az antikoagulálás alulmaradt a megfelelő prevenciót biztosító, elvárt aránytól[44].

Arts és munkatársai 36 holland (Amszterdam) háziorvos, 981, 65 évnél idősebb pitvarfibrilláló stroke betegeit retrospektíven vizsgálva azt találták, hogy a betegek 13%-a TAG, 69%-a pedig antikoaguláns kezelést kapott. A vizsgálatban résztvevő antikoagulált betegek 26%-át alul, 31%-át túldozírozták[45]. Németországban (Berlin) Haeusler és munkatársai 2390 stroke-beteg adatainak áttekintésekor 22,3%-ban pitvarfibrillációt találtak, és a fibrilláló betegeknek 23%-a volt az irányelveknek megfelelően antikoagulálva, közülük 20 beteg INR-értéke volt célértéken a stroke kialakulásakor[31]. A Svéd Stroke adatbázisban 2001 és 2005 között, Asberg és munkatársai 20 442 pitvarfibrilláló ischaemiás stroke miatt kezelt beteg adatait vizsgálták, és kimutatták, hogy csupán 31%-uknak írtak fel warfarint, a többi beteg TAG-kezelésben részesült[46].

Japánban (Tokió) *Hoshino* és munkatársai azt találták pitvarfibrilláló stroke-betegek vizsgálatakor, hogy 34,6%-uk részesült profilaktikus orális antikoagulálásban. A hároméves utánkövetés során a módosított Rankin-skála szerint kedvező kimenetelt találtak (0–2 pont) a már a stroke kialakulása előtt antikoaguláns terápiában részesülő pitvarfibrillálók között[47]. Tajvanon (Keelung) Yu és munkatársai 1211 pitvarfibrilláló beteg hároméves utánkövetése során kimutatták, hogy mindössze 10,8%-uk szedett warfarint, 42,5%-uk pedig TAG-kezelésben részesült. Azaz 46,7%-uk nem részesült antithromboticus kezelésben. Ez a nyugati országok adatainál alacsonyabb arány[32].

A terápiás tartományban eltöltött idő (TTR), azaz orális antikoagulálás mellett a cél (INR: 2–3) sávban „eltöltött" idő százalékos aránya legalább 65%-os kellene, hogy legyen. A Rocket-AF vizsgálat 45 ország, hét régiójának eredményei alapján arra mutat rá, hogy a TTR-t átlagban 55,2%-os volt[48].

Új típusú orális antikoagulánsok

A K-vitamin-antagonisták (KVA) főbb hátrányai a rendszeres INR-monitorozás szükségessége, a nagyszámú gyógyszer- és ételinterakció, a fokozott vérzésveszély, a lassan beálló antithromboticus hatás. Ezek kiküszöbölése miatt fejlesztették ki az újabb célpontú készítményeket, az új típusú orális antikoagulánsokat (NOAC). Az elmúlt években kifejlesztett új típusú orális antikoagulánsok két csoportra oszthatóak. Az első csoportba a direkt trombininhibitor dabigatran etexilat, a második csoportba a Xa-faktor-inhibitorok, a rivaroxaban, apixaban és az edoxaban tartoznak.

3. táblázat. *Az új orális antikoagulánsok jellemzői*[49, 50]

Jellemző	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
célpont	trombin (IIa-faktor)	Xa-faktor	Xa-faktor	Xa-faktor
maximális plazmakoncentráció (óra)	2 óra	2–4 óra	1–3 óra	1–2 óra
CYP metabolizmus	nincs	32%	15%	4%
biohasznosulás	7%	80%	60%	62%
fehérjekötődés	35%	>90%	87%	55%
féléletidő (óra)	12–14 óra	9–13 óra	8–15 óra	8–10 óra
vesén keresztüli elimináció	80%	66%	27%	50%
lineáris farmakokinetika	igen	nem	igen	igen
dózis	75–150 mg	20 mg	5 mg	30–60 mg
adagolás	naponta 2×	naponta 1×	naponta 2×	naponta 1×
gyógyszer-interakció	P-glikoprotein-gátlókkal vagy serkentőkkel	P-glikoprotein-gátlókkal vagy serkentőkkel, CYP3A4-gátlókkal vagy serkentőkkel	P-glikoprotein-gátlókkal vagy serkentőkkel, CYP3A4-gátlókkal vagy serkentőkkel	P-glikoprotein-gátlókkal vagy serkentőkkel
a túladagolás kezelése	antidotum: idarucizumab[52], dialízis lehet	nem ismert, (andexanet fejlesztés alatt[59]), protrombin-komplex-koncentrátum adható	nem ismert, (andexanet fejlesztés alatt[59])	nem ismert, (andexanet fejlesztés alatt[59]),

Az új típusú orális antikoagulánsok főbb farmakokinetikai sajátosságait a **3. táblázat** foglalja össze.

DABIGATRAN ETEXILAT

Az elsőként megjelent NOAC prodrug, melyet a szérumészteráz alakít át dabigatranná. Reverzibilis, kompetitív direkt trombingátló, a vesén keresztül ürül, féléletideje 12–14 óra, adagolása 2×150 mg naponta – közepesen súlyos vesekárosodás esetén 2×110 mg **(3. táblázat)**. A dabigatran alkalmazásának egyik hátránya, hogy dózisát a vesefunkció beszűkülésével módosítani kell, enyhe-mérsékelten súlyos veseelégtelenségben csökkenteni kell a dózist, súlyos veseelégtelenség pedig kontraindikálja adagolását. Dabigatran szedése mellett fellépő vérzés esetén elsőként APTI (aktivált parciális tromboplasztinidő) meghatározás szükséges, ennek megnyúlása esetén TI-t (trombinidő) kell mérni. Súlyos vérzés esetén a gyógyszer leállítása, transzfúzió adása, forszírozott diuresis javasolt. Nem ajánlott a friss, fagyasztott plazma adása. A legújabb, idarucizumabbal végzett vizsgálatok igazolták, hogy súlyos vérzés, vagy sűrgősségi beavatkozás esetén, ez az antidótum 5 g dózisban adva perceken belül felfüggeszti a dabigatran hatását (a hatóságok 2015-ben törzskönyvezték az idarucizumabot mint antidótumot)[51, 52].

A dabigatran alkalmazását megalapozó vizsgálatok

A RE-LY, nyitott vizsgálat két évig tartott 18 113 olyan beteg bevonásával, akiknél fél éven belül, legalább egy alkalommal előfordult pitvarfibrilláció. A dabigatrant (napi 2×110 mg vagy napi 2×150 mg) a warfarinnnal hasonlították össze egy kettős vak, randomizált vizsgálatban. Az elsődleges kompozitvégpont a stroke és a nagyvérköri embolizáció kialakulása, a másodlagos kompozitvégpont a stroke, nagyvérköri embolizáció és a halálozás volt. A dabigatran 150 mg-os dózisban kedvezőbb hatásúnak bizonyult, mint a warfarin. A mortalitás a dabigatran mindkét dózisában alacsonyabb volt, mint a warfarint szedő csoportban. Az alacsonyabb dózisú dabigatran szedése mellett a stroke és a nagyvérköri embolizáció előfordulási gyakorisága összevethető volt a warfarin szedése mellett kialakult gyakoriságokkal, a súlyos vérzéses szövődmények azonban ritkábban fordultak elő. Ezzel szemben az emelt dózisú dabigatran szedésekor a stroke és a nagyvérköri embolizáció gyakorisága alacsonyabb, a súlyos vérzéses szövődmények gyakorisága azonban azonos volt, mint warfarinszedés esetén.

A haemorrhagiás stroke előfordulását tekintve a direkt trombingátló mindkét dózisa előnyösebbnek bizonyult, azonban a gastrointestinalis vérzések a

150 mg-os dózisnál szignifikánsan gyakoribbak voltak, mint a warfarin esetén. A dabigatran 150 mg-os dózisa mellett alacsonyabb volt az ischaemiás stroke előfordulása a másik két csoporthoz képest. Leggyakoribb mellékhatása a dabigatran alkalmazásának a dyspepsia volt[53, 54]. A RELY-ABLE, nemzetközi vizsgálat 5851 dabigatrankezelésben részesülő beteg utánkövetése során az ischaemiás, vérzéses stroke kialakulását és a mortalitást vizsgálta a dabigatran 2×150 és 2×110 mg-os dózisánál. A 28 hónapos utánkövetés során arra az eredményre jutottak, hogy az intracranialis vérzés előfordulása szignifikánsan magasabb volt a 2×150 mg-ot szedők között, míg az ischaemiás stroke és halál bekövetkezte közel azonos gyakorisággal fordult elő a dabigatran két különböző dózisát szedők között[55].

Az EHS-AF vizsgálatban magas (>2) CHA2DS2-VASc-score-ú, európai betegek egyéves után követése során a dabigatran és az apixaban hatásosságát hasonlították össze 3400 beteg beválogatásával (39% nő, átlagéletkor 67 év, átlag CHA2DS2-VASc-pontszám 3). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az apixaban és a dabigatran tromboprofilaktikus hatása jelentős[56].

Direkt Xa-faktor-inhibitorok

RIVAROXABAN

Féléletideje 9–13 óra, kétharmada a májon keresztül, egyharmada a vesén keresztül ürül **(3. táblázat)**. A ROCKET-AF randomizált, kettős vak vizsgálatban 14 264, random beválasztott, pitvarfibrilláló beteg bevonásával hasonlították össze a napi 20 mg dózisú rivaroxaban és a warfarin (cél-INR: 2–3) hatását. A vizsgálatban résztvevőket két csoportra osztották, stroke/TIA-n átesett betegek (7468 fő), illetve akiknek nem szerepelt anamnézisükben cerebrovascularis esemény (6796 fő). Minden végpont (szisztémás embolizáció, stroke, intracranialis, egyéb súlyos vérzés) tekintetében a rivaroxaban a warfarinnal egyenértékűnek bizonyult függetelenül attól, hogy cerebrovascularis esemény szerepelt-e korábbi anamnézisükben[54, 57].

Figyelemre méltó, hogy a warfarinnal kezelt csoportnak csak 55%-a volt terápiás INR-tartományban. Az elsődleges végpont a stroke és a nem központi idegrendszeri szisztémás embolizáció előfordulása volt, mely tekintetben a rivaroxaban a warfarinnal ekvivalensnek bizonyult. Rivaroxaban szedése esetén alacsonyabb volt az intracranialis vérzések és a haemorrhagiás stroke előfordulási gyakorisága, mint a warfarint szedők körében. A gastorintestinalis vérzések gyakorisága a rivaroxaban csoportban magasabb volt, az egyéb súlyos vérzések előfordulása tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között[54, 58].

APIXABAN

Csúcskoncentrációját 1–3 óra alatt éri el. A májon és vesén keresztül ürül. Májkárosodás, illetve súlyos vesekárosodás esetén adagolása ellenjavallt, enyhe vesekárosodás esetén 2×2,5 mg/nap dózis adása javasolt. Kontraindikáció hiányában 2×5 mg a javasolt napi dózisa **(3. táblázat)**. Túladagolás esetén antidótum hiányában (andexanet fejlesztés alatt[59]) a kezelés leállítása, friss fagyasztott plazma adása, szükség esetén sebészi vérzéscsillapítás javasolt. A Rotachrom Xa-faktor-aktivitás teszt alkalmazható a gyógyszerszint mérésére.

Az ARISTOTLE és az AVERROES vizsgálatba összesen 23 799 beteget vontak be, közülük 11 927 beteget randomizáltak apixabanra, a másik ágon pedig warfarinra és acetilszalicilsavra. Az elsődleges végpont ezekben a vizsgálatokban is a stroke és a szisztémás embolizáció elfordulása volt, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél, akiknek egy vagy több további kockázati tényezőjük is volt (korábbi stroke vagy TIA, életkor ≥75 év, hypertonia, diabetes mellitus, tünetekkel járó szívelégtelenség).

Az ARISTOTLE vizsgálatban összesen 18 201 nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget randomizáltak naponta kétszer 5 mg, vagy kétszer 2,5 mg (4,7%), apixabanra és warfarinra (cél-INR: 2–3). A kettős vak vizsgálatban a gyógyszert átlagosan 20 hónapig adták, az átlagéletkor 69,1 év, az átlagos CHADS2-pontszám 2,1 volt, továbbá a betegek 18,9%-ának volt korábban stroke/ TIA-ja. Az apixaban a warfarinhoz képest szignifikánsan jobb volt, az elsődleges végpont, a stroke és szisztémás embolizáció prevenciójában. Másodlagos végpontként a súlyos vérzés és mortalitás szerepelt, melyben szintén az apixaban bizonyult kedvezőbbnek[54, 60].

Az AVERROES vizsgálatba 5598 olyan emelkedett stroke-kockázattal bíró, pitvarfibrilláló betegeket választottak be, akiknél a K-vitamin-antagonista adása kontraindikált volt. Az apixaban (2×5 mg, kivételes esetben 2×2,5 mg) hatását az acetilszalicilsavval hasonlították össze. Átlagéletkor 69,9 év, átlag CHADS2-pontszám 2, az elsődleges végpont a stroke és a szisztémás embolizáció volt. Az új típusú szer itt is hatásosabbnak bizonyult a stroke/embolizáció megelőzése szempontjából, anélkül, hogy növelte volna a súlyos extra-, illetve intracranialis vérzések számát. A vizsgálatot idő előtt

leállították, mert egyértelmű bizonyítékokat nyertek. Figyelemre méltó, hogy a vérzéses szövődmények előfordulási gyakoriságát illetően nem volt szignifikáns különbség az apixaban- és az acetilszalicilsav-csoport között[54, 61].

Jelenleg fázis III. vizsgálatok folynak a rivaroxaban (ANNEXA-R) és az apixaban (ANNEXA-A) antidótumaként használható andexanettel[59].

EDOXABAN

A legújabb Xa-faktor-inhibitor az edoxaban. Plazma-csúcskoncentrációját 1–2 óra alatt éri el, felezési ideje 8–10 óra[62] **(3. táblázat)**. Egy multicentrikus vizsgálatba (ENGAGE AF-TIMI 48) 21 105 pitvarfibrilláló beteget vontak be, akik vagy az edoxabant két különböző dózisban, vagy warfarint kaptak. Az elsődleges hatékonysági (efficacy) végpontok a stroke és a szisztémás embolizáció, a biztonsági (safety) végpont a vérzés volt a 2,8 éves utánkövetés során. Az eredmények alapján az edoxaban a hatékonysági végpontok szempontjából nem volt rosszabb (non-inferior), vérzés és cardiovascularis mortalitás tekintetében pedig jobbnak bizonyult a warfarinnál[63].

A még újabb Xa-faktor-inhibitorok a betrixaban, AZD0837 és a deraxaban a klinikai vizsgálatok II. fázisában járnak[64].

Az újabb típusú antikoagulánsok összehasonlítása

Az új típusú orális antikoagulánsokat egymással közvetlenül randomizált vizsgálatban még nem hasonlították össze. Egy metaanalízis, mely négy vizsgálat (44 733 beteg) adatait elemezte, és indirekten összehasonlította az apixabant, a dabigatrant és a rivaroxabant a warfarinnal, a következő eredményekre jutott:

– a dabigatran alkalmazása során (2×110 mg-os dózis) alacsonyabb volt a vérzéses és ischaemiás stroke kialakulása, mint rivaroxaban mellett, azonban mortalitás tekintetében nem volt szignifikáns különbség,

– az apixaban alkalmazása esetén alacsonyabb a súlyos, életveszélyes, illetve a gastrointestinalis vérzés előfordulása, mint dabigatran mellett[65],

– az apixaban használata során alacsonyabb a súlyos vérzések előfordulása, de magasabb a szisztémás embolizáció fellépése, mint rivaroxaban használatakor.

Összefoglalás

A pitvarfibrilláló betegek kezelésében (stroke prevenciójában) alkalmazott új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) előnye a K-vitamin-antagonistákkal (KVA) szemben az, hogy kiszámíthatóbb az antikoaguláns hatásuk, mely gyorsan beáll, és elhagyásukkor gyorsan meg is szűnik, fix dózisban adhatóak, előnyösebb az interakciós profiljuk egyéb gyógyszerekkel és ételekkel és használatuk mellett kisebb a koponyaűri vérzési ráta. Előnyük, hogy nincs szükség rendszeres INR-monitorozásra, mely a betegek terheit csökkenti.

Hátrányuk, hogy antidótuma jelenleg csak a dabigatrannak van, a Xa-faktor-inhibitoroknak még nincs törzskönyvezett antidótuma, ezért adásukat fel kell függeszteni aktív vérzés, elektív műtét vagy invazív beavatkozások előtt, illetve fokozott vérzéskockázat esetén. További hátrányuk, hogy a plazmaszintjük pontos meghatározására szolgáló eljárás még csak kidolgozás alatt áll, egyes dózisoknál magasabb a gastrointestinális vérzés gyakorisága, illetve, hogy költségesebbek a beteg és a betegbiztosító számára[66, 67].

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS
Pályázati támogatás: Nemzeti Agykutató Program (KTIA-NAP-13-1-2013-0001) és TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR, Nemzeti Agykutatási Program KTIA_13_NAP-A-V/2.

IRODALOM

1. *Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010;31(19):2369-429. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278.
2. *Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, (J-MUSIC) JMSIC.* Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:679-83. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.048827.
3. *Tomcsányi J, Bózsik B, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Katona L.* The prevalence of atrial fibrillation in HungaryOrv Hetil 2012;153(9):339-42. http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29305.
4. *Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk

groups: the ECHOES study. Europace 2012;14(11):1553-9. http://dx.doi.org/10.1093/europace/eus087.
5. *Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al*. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). Am J Cardiol 2013;111(5):705-11. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.026.
6. *Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al.* Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. Cerebrovasc Dis 2010;29(1):43-9. http://dx.doi.org/10.1159/000255973
7. *Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, et al*, Council AHAS, Nursing CoC, Prevention CoEa, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease aICoQoCaOR: Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2011;42:517-84. http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
8. *Hsu JC, Li Y, Marcus GM, Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, Shlipak MG*. Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: Incidence, risk factors, and association with markers of hiv disease severity. J Am Coll Cardiol 2013;61:2288-95. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.022.
9. *Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al.* Association of body mass index, diabetes, hypertension, and blood pressure levels with risk of permanent atrial fibrillation. J Gen Intern Med 2013;28(2):247-53. http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2220-4.
10. *Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Benjamin EJ*. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med 2005;67(5):692-6. http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000174050.87193.96.
11. *Wasmer K, Köbe J, Dechering D, Milberg P, Pott C, Vogler J, et al*. Chads(2) and cha(2)ds (2)-vasc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. Clin Res Cardiol 2013;102:139-44. http://dx.doi.org/10.1007/s00392-012-0507-4.
12. *Olesen JB, Lip GY, Lane DA, et al*. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Am J Med 2012;125(8):826.e13-23. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.024.
13. *Christensen AL, Lundbye-Christensen S, Overvad K, Rasmussen LH, Dethlefsen C*. Modeling gradually changing seasonal variation in count data using state space models: a cohort study of hospitalization rates of stroke in atrial fibrillation patients in Denmark from 1977 to 2011. BMC Med Res Methodol 2012;12:174. http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-174.
14. *Lipworth L, Okafor H, Mumma MT, et al*. Race-specific impact of atrial fibrillation risk factors in blacks and whites in the southern community cohort study. Am J Cardiol 2012;110(11):1637-42. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.032.
15. *Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al.* Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 2005;112 (12):1687-91. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438
16. *Moran PS, Flattery MJ, Teljeur C, Ryan M, Smith SM*. Effectiveness of systematic screening for the detection of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2013;4: CD009586. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009586.pub2
17. *Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.* Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.Chest. 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17. PubMed PMID: 19762550. http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1584.
18. *Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY*. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012;107(6):1172-9. http://dx.doi.org/10.1160/TH12-03-0175.
19. *Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY*. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100. http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0134. http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0134.
20. *Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al*. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1? Stroke 2012;43(10): 2551-5. http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.667865.
21. *Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY*. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012;33(12):1500-10. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488.
22. *Hong HJ, Kim YD, Cha MJ, et al*. Early neurological outcomes according to CHADS2 score in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. Eur J Neurol 2012;19(2): 284-90. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03518.x.
23. *Kim D, Chung JW, Kim CK, et al*. Impact of CHADS(2) Score on Neurological Severity and Long-Term Outcome in Atrial Fibrillation-Related Ischemic Stroke. J Clin Neurol 2012;8(4):251-8. http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2012.8.4.251.
24. *Li S, Zhao X, Wang C, et al*. Risk Factors for Poor Outcome and Mortality at 3 Months after the Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis 2013;22(8):e419-25. http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.04.025
25. *Jover E, Roldán V, Gallego P, et al*. Predictive value of the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation patients at high risk for stroke despite oral anticoagulation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65(7):627-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.02.017
26. *Komatsu T, Tachibana H, Satoh Y, et al.* Relationship between CHA(2)DS(2)-VASc scores and ischemic stroke/cardiovascular events in Japanese patients with paroxysmal atrial fibrillation not receiving anticoagulant therapy. J Cardiol 2012;59(3):321-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.01.003
27. *Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, et al.* CHADS , CHA S DS -VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. Neurology 2013;80(11): 1009-17. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318287281b
28. *Roldán V, Marín F, Fernández H, et al*. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial

fibrillation receiving anticoagulant therapy. Chest 2013; 143(1):179-84.
http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0608
29. *Shantsila E, et al.* Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. Br J Gen Pract, 2015. 65(630):p. e16-23.
http://dx.doi.org/10.3399/bjgp15X683113
30. *Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Ois A, et al.* Comparison between CHADS2 and CHA2 DS2 -VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. Eur J Neurol 2013;20(4):623-8.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03807.x.
31. *Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU*. Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. Int J Stroke 2012;7(7):544-50.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00672.x.
32. *Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH*. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. Int J Stroke 2012;7(2): 112-7.
33. *Fang MC, Go AS, Chang Y, et al*. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. Stroke 2012;43(7):1795-9.
http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.630731
34. *Christensen AL, Rasmussen LH, Baker MG, Lip GY, Dethlefsen C, Larsen TB*. Seasonality, incidence and prognosis in atrial fibrillation and stroke in Denmark and New Zealand. BMJ Open 2012;2(4).
http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001210.
35. *Kamel H, Johnson DR, Hegde M, et al*. Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21(8):726-31.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.03.008.
36. *Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al*. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. Rev Esp Cardiol 2006;59(12):1329.
37. *Szabó A, Gesztelyi R, Csiba L, Zsuga J.* The use of oral anticoagulants preparations for stroke prevention in atrial fibrillation. Orvostovábbképző Szemle, különszám, 2013;3-7.
38. *Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, et al*, on behalf of the American Heart Association Stroke Council CoCaSN, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/ american stroke association. Stroke 2014 Jul;45(7):2160-236. http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024.
39. *Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, et al*. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. Curr Drug Discov Technol 2012;9(2):83-104.
http://dx.doi.org/10.2174/1570163811209020083.
40. *Wolff JM, Barker N, Gifford R, Mann FD*. Experience with a new intravenous coumarin anticoagulant (warfarin, sodium derivative). Proc staff meet mayo clin 1953;28(18): 489-97.
41. *Rice-Wray E*. Assessment of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. second report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis to the medical research council. Br Med J 1964;2 (5413):837-43.
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5413.837.
42. *Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al*. Prevalence of Undiagnosed Atrial Fibrillation and of That Not Being Treated With Anticoagulant Drugs: the AFABE Study. Rev Esp Cardiol 2013;66(7):545-52.
http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.03.006.
43. *Gussoni G, Di Pasquale G, Vescovo G, et al.* Decision making for oral anticoagulants in atrial fibrillation: the ATA-AF study. Eur J Intern Med 2013;24(4):324-32.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.008.
44. Sargento-Freitas J, Silva F, Koehler S, et al. Atrial fibrillation in cerebrovascular disease: national neurological perspective. Acta Med Port 2013;26(2):86-92.
45. *Arts DL, Visscher S, Opstelten W, Korevaar JC, Abu-Hanna A, van Weert HC*. Frequency and risk factors for under- and over-treatment in stroke prevention for patients with non-valvular atrial fibrillation in general practice. PLoS One 2013;8(7):e67806.
http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067806.
46. *Asberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A*. Reduced risk of death with warfarin - results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. Int J Stroke 2013;8(8):689-95. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00855.x.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00855.x.
47. *Hoshino H, Itoh Y, Kimura H, Miyaki K, Suzuki N.* Prestroke anticoagulation and paroxysmal type are correlated with favorable outcome in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21(1): 11-7.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.014.
48. *Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, Halperin JL, et al, Investigators RA*. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: Data from the rocket af clinical trial. J Am Heart Assoc 2013;2:e000067.
http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.000067.
49. *Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, Abbate A, Agostoni P, Lotrionte M, et al*. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: Evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth 2013;5:40-54.
50. *Payal K*. New horizons in atrial fibrillation. The cardiology report 2012;6:6-10.
51. *Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW*. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. J Med Toxicol 2011;7(4):281-7.
http://dx.doi.org/10.1007/s13181-011-0178-y.
52. *Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al*. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22. PubMed PMID: 26095746.
http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1502000.
53. *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.
http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561.
54. *Szapary L, Fehér G, Bosnyák E, Deli G, Csécsei P*. Effective, safe stroke prevention with novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Focus on dabigatran. Ideggyogy Sz 2013;66(5-6):165-74.
55. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation 2013;128(3):237-43.
http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
56. *Pisters R, Nieuwlaat R, Lane DA, Crijns HJ, Lip GY.*

Potential net clinical benefit of population-wide implementation of apixaban and dabigatran among European patients with atrial fibrillation. A modelling analysis from the Euro Heart Survey. Thromb Haemost 2013;109(2):328-36. http://dx.doi.org/10.1160/TH12-08-0539.
57. *Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al*. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012;11(4):315-22. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
58. *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638.
59. *Das A, Liu D*. Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. Exp Hematol Oncol. 2015 Sep 15;4:25. doi: 10.1186/s40164-015-0020-3. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26380149;PubMed Central PMCID: PMC4570637. http://dx.doi.org/10.1186/s40164-015-0020-3.
60. *Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039.
61. *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364 (9):806-17. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432.
62. *Ahrens I, Bode C.* Oral anticoagulation with edoxaban. Focus on current phase iii clinical development. Hamostaseologie 2012;32:212-5. http://dx.doi.org/10.5482/HAMO-12-05-0004.
63. *Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, et al, Investigators EA-T*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-2104. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907.
64. *Deftereos S, Tsounis D, Giannopoulos G, et al.* Oral IIa and Xa inhibitors for prevention of stroke in atrial fibrillation: clinical studies and regulatory considerations. Curr Clin Pharmacol 2012;7(3):166-74. http://dx.doi.org/10.2174/157488412800958749.
65. *Baker WL, Phung OJ.* Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5(5):711-9. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966572.
66. *Mangiafico RA, Mangiafico M.* Emerging anticoagulant therapies for atrial fibrillation: new options, new challenges. Curr Med Chem 2012;19(27):4688-98. http://dx.doi.org/10.2174/092986712803306420.
67. *Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ*. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Lancet Neurol 2012;11(12):1066-81. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70258-2.

TRANSCRANIALIS MÁGNESES STIMULÁCIÓ TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA MAJOR DEPRESSZIÓBAN

NÉMETH Viola Luca[1], CSIFCSÁK Gábor[2], KINCSES Zsigmond Tamás[3], JANKA Zoltán[3], MUST Anita[1]

[1]Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged
[2]Szegedi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológiai Intézet, Szeged
[3]Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

PRINT | Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0089 | www.elitmed.hu

A repetitív transcranialis mágneses stimuláció (rTMS) antidepresszív hatását közel húsz éve kezdték el tanulmányozni. Azóta számos kutatást publikáltak annak érdekében, hogy pontosan és megbízhatóan meghatározzák a pozitív terápiás válaszhoz tartozó paramétereket, a szakirodalom azonban nagy heterogenitást mutat. Áttekintésünk célja az rTMS-kezelés sikerességéhez hozzájáruló tényezők összefoglalása major depresszióban.
A bal dorsolateralis prefrontális cortex (DLPFC) területét 3–6 hétig magas frekvencián ingerelve az antidepresszívumokhoz hasonló mértékű hangulatjavulás idézhető elő a betegek 35–40%-ánál. Az rTMS-ben részesülő terápiarezisztens betegek átlagosan három hónapos remissziót érnek el. Jobb oldali DLPFC alacsony frekvenciájú stimulálása hasonlóan eredményes, de kevésbé kutatott. Az ingerlés helyének pontos azonosításán kívül a kezelés kimenetele függ az ingerlés intenzitásától, valamint az ülések és az impulzusok számától. Az rTMS biztonságossága és jól tolerálhatósága miatt megoldást nyújthat a terápiarezisztens betegek számára, ezenkívül farmakoterápia alatt álló depressziós betegek esetében növelheti az antidepresszívumok hangulatjavító hatását a gyógyszerekkel párhuzamosan alkalmazva.
Mindezek hozzájárultak ahhoz, hogy az amerikai gyógyszer- és élelmiszerhatóság (FDA) 2008-ban engedélyezte az rTMS-t terápiarezisztens depresszió gyógyítására.
Hazánkban az rTMS egyelőre elsősorban a kutatás területén számít ígéretes eszköznek, de ennek kapcsán többek között a major depresszióban szenvedő betegek egyre inkább élvezhetik a módszer jótékony hatását.

Kulcsszavak: *major depresszió, repetitív transcranialis mágneses stimuláció, terápiás kezelés kimenetele*

THE THERAPEUTIC USE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN MAJOR DEPRESSION

Németh VL; Csifcsák G, MD; Kincses ZsT, MD; Janka Z, MD; Must A, MD
Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):89–97.

The antidepressive effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been investigated for almost 20 years now. Several studies have been published aiming to identify the exact and reliable parameters leading to the desired therapeutic effect. However, the related literature shows great variability. The current overview aims to provide a comprehensive overview of factors associated with the therapeutic effect of rTMS in major depression.
High frequency stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 3-6 weeks leads to mood improvement comparable to the effect of antidepressive medications in 35-40% of patients. Pharmacotherapy resistant patients treated with rTMS reach remission for 3 months on average. Low frequency stimulation of the right DLPFC appears to be similarly effective, though much less investigated so far. In addition to the exact delineation of the stimulation area, treatment outcome is also related to stimulation intensity as well as the number of sessions and impulses. Considering the safety and tolerability aspects of rTMS, it might be a significant therapeutic support for therapy resistant patients. Above this, patients diagnosed with major depression might benefit from the additional positive influence of rTMS improving the effect of antidepressive medication.
Based on converging research evidence, the Food and Drug Administration (FDA) agency approved the use of rTMS as a treatment option for therapy resistant major depression in 2008. So far, in Hungary rTMS is primarily considered as a promising tool in research settings only. Hopefully, patients suffering from major depression will increasingly benefit from the positive therapeutic effect of this intervention.

Keywords: *major depression, repetitive transcranial magnetic stimulation, treatment outcome*

Levelező szerző (correspondent): Dr. MUST Anita, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 6725 Szeged, Tisza Lajos krt. 107–109. E-mail: must.anita@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2015. február 13. Elfogadva: 2015. március 15.

A major depresszió az egyik leggyakoribb és legtöbb embert érintő mentális betegség, amely a beteg életét minden színtéren súlyosan érinti. Kihat a beteg szociális életére, munkaképességére, fizikai és szellemi tevékenységére, életminőségére egyaránt[1].

A Hungarostudy országos reprezentatív felmérései alapján hazánkban az elmúlt húsz év alatt több mint kétszeresére nőtt a kezelésre szoruló depressziós betegek száma, amely hozzávetőlegesen a populáció 17%-át sújtja[2]. A WHO becslései szerint 2020-ra globális szinten a major depresszió lesz a második leggyakrabban felmerülő ok a munkahelytől való távolmaradásra[3]. A helyzetet súlyosbítja, hogy bár antidepresszívumok és pszichoterápiás módszerek tárháza áll a szakemberek rendelkezésére, a depressziós betegek mintegy 40%-a esik visszza egy éven belül az első depressziós epizódot követően. Különösen komoly gondot okoz népegészségügyi és egyéni szinten is a terápiarezisztens betegek problémája. Esetükben legalább két, különböző gyógyszercsoporthoz tartozó antidepresszívum szedése sem jár szignifikáns javulással a megfelelő dózis és kezelési idő ellenére[4].

A depressziós betegek ezen csoportja számára kiemelt fontosságú a farmako- és pszichoterápián kívüli hatékony gyógymód megtalálása. Egyre intenzívebben kutatott alternatív megoldást jelentenek a neurostimulációs módszerek, melyek a neuronok működésének modulálásán keresztül fejtik ki hatásukat[5]. Ide tartozik a transcranialis mágneses stimuláció (TMS) is. A TMS egy olyan noninvazív neuromodulációs eljárás, amelyet az Egyesült Királyságban eredetileg a motoros kéreg ingerlésére és vizsgálatára használtak[6]. Arra alapozva, hogy a motoros kéreg TMS-sel való stimulálása motoros választ vált ki, növekvő érdeklődés mutatkozott más agyterületek működésének TMS által előidézett modulálására, az így létrejövő idegrendszeri változások alapos felderítésére[5].

A TMS működési elve és hatásmechanizmusa

A transcranialis mágneses ingerlés az elektromágneses indukció elvén alapul[7]. A készülék egy műanyaggal borított elektromos tekercsből áll, melyet az ingerelni kívánt agyterület fölé helyeznek. A tekercs egy vezeték révén egy kondenzátorhoz kapcsolódik, melyet feltöltenek és kisütnek az ingerléshez. A mágnesestérerő-változás a tekercs elektromos terével párhuzamos, ellentétes irányú elektromos áramot indukál, amely a neuronok depolarizációjához vezet az érintett agyterületeken. A tekercs típusától függően a kifejtett hatás eltérő mélységig érvényesül. A leggyakrabban használt pillangótekercs esetében körülbelül 2 cm a maximális hatótávolság, léteznek azonban olyan tekercsek (H-tekercs), melyek hatása akár az agyfelszíntől számítva 5,5 cm-ig terjedhet[8].

A neuronokra gyakorolt hatás hátterében valószínűleg az LTP-vel (long-term potentiation) és LTD-vel (long-term depression) analóg idegrendszeri mechanizmus áll[9, 10]. A repetitív stimulálás az adott kérgi terület ingerlékenységét modulálja[11], ezenfelül a TMS lehetővé teszi specifikus régiók működésének megváltoztatását. E tulajdonságának köszönhetően az eljárás alkalmas viszonylag körülírt kérgi területek funkcióinak ok-okozati összefüggésben történő megvilágítására is, ezzel új utakat nyitva a klinikai kutatások számára[12].

A TMS egyéb specifikus paraméterei nagyban befolyásolják a kifejtett hatás jellegét és erejét. Ilyen meghatározó paraméterek például az ingerlés frekvenciája, intenzitása, az impulzusok és az ülések száma. Az ismétlődés alapján megkülönböztetünk egyszeri és repetitív transcranialis mágneses ingerlést (rTMS). Az előbbit a kutatók eredetileg főként a motoros kiváltott válaszok (MEP) és a corticospinalis pályák pontosabb megismerésére használták[6]. Emellett az occipitalis lebeny ingerlése következtében létrejövő foszfének, és a kognitív funkciók közül például a nyelvi képességek vizsgálatára is alkalmas[13, 14]. A repetitív TMS módszeréről a ’90-es évek elején publikáltak először[15]. Terápiás felhasználási lehetőségeit a pszichiátriában főként depresszió (lásd lentebb), poszttraumás stressz szindróma[16] és szkizofrén betegek hallási hallucinációi esetében kutatják[17]. Az rTMS az ingerlési frekvenciától függően inhibitoros (≤1 Hz) vagy facilitáló (≥5 Hz) hatással bírhat az adott agyterület neuronjainak excitabilitását tekintve[5].

TMS major depresszióban

A depresszió kezelése az első terápiás cél volt a repetitív TMS történetében. A ’90-es évek elején egy osztrák kutatócsoport két súlyos depresszióban szenvedő betegen végzett TMS-kezelés pozitív hatásairól számolt be[18]. Az rTMS-t *George* és munkatársai használták először depresszióval diagnosztizált betegek tüneteinek enyhítésére[19]. 20 Hz-es ingerlést alkalmaztak a bal oldali dorsolateralis prefrontális cortex (DLPFC) területe fölött. Úgy vélték, ez a terület kulcsfontosságú a hangulatszabályozás szempontjából, így ingerlése kimutatható eredményeket hozhat terápiarezisztens betegek depressziós tüneteinek enyhítésére.

Képalkotó eljárások igazolták, hogy a prefrontális agyi régiók csökkent metabolikus működést mutatnak major depresszióban egészséges személyekhez képest[20, 21]. Csökkent nyugalmi agyi véráramlást, glükóz- és oxigénfelhasználást figyeltek meg a bal frontális régiókban[22], mellyel párhuzamosan emelkedett aktivitást találtak a jobb oldali prefrontális területeken[23]. A frontális agyműködés aszimmetriája a két hemisphaerium között hozzájárulhat a depressziós epizód kialakulásához, az aszimmetria mértéke korrelál a klinikai depresszió tüneteinek súlyosságával[24–26]. A DLPFC a TMS számára hozzáférhető, és kapcsolatban áll a hangulatszabályozásban involvált limbicus rendszerrel (a striatummal, thalamusszal és az anterior cingularis cortexszel)[27–29]. A DLPFC szerepét továbbá azért is érdemes kiemelni, mert az általa mediált kognitív folyamatok az affektív információfeldolgozásra is kihatnak. Funkcionális mágnesesrezonancia-képalkotást (fMRI) alkalmazó tanulmányok rámutattak, hogy a DLPFC a negatív érzelmek szabályozásában és elnyomásában kulcsfontossággal bír, amely protektív szerepet játszhat a depressziós tünetek kialakulásával szemben[30].

A DLPFC azonosítása mint ingerlési célterület kulcsfontosságú az rTMS alkalmazásában. A skalpon végzendő stimulálás helyének pontossága kiemelt szereppel bír a terápia sikeressége szempontjából. Ennek megállapítására a standardnak tekinthető mód az „5 cm-es eljárás". Ennek során a domináns kézhez képest ellentétes oldalon megkeresik azt a területet, amely optimális a hüvelykujj motoros válaszának (m. abductor pollicis brevis) kiváltásához, és ehhez viszonyítva 5 cm-t mérnek anterior irányban a skalp felszíne mentén[19, 31, 32]. Ez a technika azonban további pontosítást igényelt, mivel nem veszi figyelembe az egyénenkénti lehetséges eltéréseket a DLPFC anatómiáját tekintve[33].

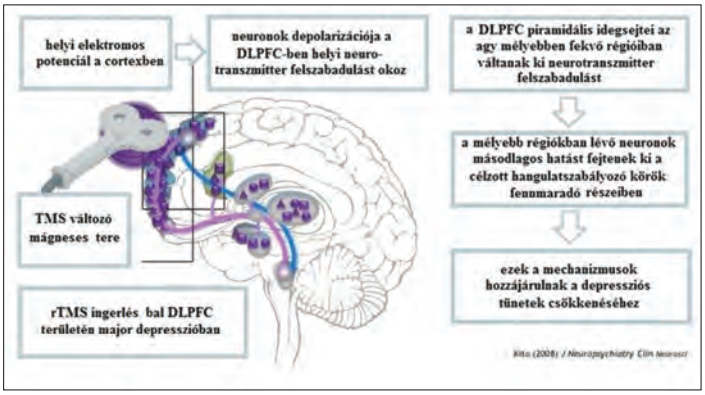
Fitzgerald és munkatársai több szempontú metaanalízist végeztek, melyben annak pontosítására helyezték a hangsúlyt, hogy a DLPFC területén belül specifikusan melyik régióban hatékonyabb az rTMS-kezelés major depresszió esetében[34]. Nagyszámú fMRI-tanulmány adatainak összegzése során azt találták, hogy a megváltozott aktivitás alapján leginkább a Brodmann (Br) 9 área lehet a legígéretesebb célterület rTMS-kezelés végzésére.

Az ingerelt agyterület precíz azonosítására 1997-ben kifejlesztett neuronavigációs rendszer (FNS) képes arra, hogy a TMS-tekercset az MRI-adatok virtuális terébe illesztve helyezhessük a skalp megfelelő pontjára[35]. A rendszer az ingerlés alatt is meg tudja jeleníteni vizuálisan a stimulált agyterületet egy számítógép képernyőjén, azáltal, hogy két koordináta-rendszert alakít át egy közös referencia-rendszerré: a T1-súlyozott MRI-felvétel koordinátáit, valamint a fej és a tekercs koordinátáit, melyet egy kamera monitoroz és rögzít[36].

A navigációs rendszer segítségével kimutatták, hogy ha a mágneses ingerlés a Br 46 és Br 9 területén kívül történt, akkor kevésbé volt hatékony a depressziós betegek kezelése[37]. Egy másik esetben a standard mérések alapján inkább a Br 45 anterior részére esett az ingerlés, míg a DLPFC az 5 helyett körülbelül 8,3 cm-nél volt fellelhető[38]. Bár az 5 cm-es technika esetében is megfigyelhető volt az antidepresszív hatás, de kevésbé volt kifejezett, mint a 8,3 cm-es technika esetében. Hasonló eredményekről számolt be *Fitzgerald* és csoportja[39]. Kutatásukban MRI-alapú neuronavigáció segítségével a bal oldali Br 9 középpontja és a bal Br 9 és 46 kapcsolódás közötti régiót (a DLPFC definíciója[40] alapján) célozták meg, a Talairach-atlasz szerinti x=–45, y=45, z=35 koordinátákon[32].

Korábbi eredmények alátámasztják, hogy a bal DLPFC TMS-ingerlése a mélyebben elhelyezkedő limbicus agyi struktúrák, például a subgenualis területek neuronjaira is kihat[29]. *Fox* és kutatócsoportja hálózati modellben gondolkodva arra keresték a választ, hogy a subgenualis régiók kapcsolatrendszerével összefüggésben a DLPFC mely részén a legeredményesebb a TMS-kezelés depressziós betegeknél[41]. A régiók közötti nyugalmi funkcionális kapcsolatokat monitorozó MRI korrelációszámítást használ a vér oxigénszintfüggő (BOLD-) jelek fluktuálásának számszerűsítésére[42]. Ez alapján a kutatók a DLPFC azt a részét azonosították a leghatékonyabb target áreaként, amely a subgenualis területekkel a legmagasabb negatív korrelációt mutatja.

Bár a legtöbb témában készült tanulmány bal oldali DLPFC magas frekvenciájú mágneses ingerléséről számol be, több kutatás igazolja, hogy jobb oldali DLPFC területén történő alacsony frekvenciájú stimulálás depressziós betegek esetében antidepresszív hatással bír[43–47]. Több kutatás azt is bizonyította, hogy nincs szignifikáns különbség a magas frekvenciájú bal DLPFC-n és az alacsony frekvencián történő jobb DLPFC felett regisztrált rTMS-kezelés hatékonysága között depresszióban[48–54]. Ezenfelül jobb DLPFC-re irányuló 1 Hz-es rTMS terápia eredményesebbnek bizonyult azoknál a betegeknél, akiknél magasabb nyugalmi agyi véráramlást figyeltek meg a bal hemisphaerium területén a kezelés előtt[55].



1. ábra. *Az rTMS-ingerlés hatásmechanizmusa a bal DLPFC területén alkalmazva major depresszióban*

AZ RTMS SEJTSZINTŰ HATÁSMECHANIZMUSA

A funkcionális képalkotó eljárások a stimulálás helyének meghatározásán kívül segíthetnek az rTMS sejtszintű hatásmechanizmusának feltárásában depresszióban. Az ingerlés hatására végbemenő folyamatot az **1. ábra** szemlélteti. Amikor az idegsejt tüzel, akkor az axonon keresztül különböző neurotranszmitterek szabadulnak fel a szinaptikus résben. Ennek ismeretében az agyi stimuláló eljárások egyfajta „helyi farmakológiának" is tekinthetők[56]. *Baeker* és munkatársai 10 ülésből álló, bal DLPFC-re irányuló rTMS-kezelés hatását vizsgálták a posztszinaptikus 5-HT_{2A}-receptor kötési indexeire SPECT (single photon emission computed tomography) segítségével[57]. Egészséges személyekhez képest az unipoláris depressziós betegek kevesebb baseline 5-HT_{2A}-receptor-kötéssel rendelkeznek DLPFC területén bilateralisan, és több ilyen kötéssel a bal hippocampusban. A sikeres rTMS-terápia pozitívan korrelált a bilateralis DLPFC 5-HT_{2A}-receptor-kötések változásával, és negatív korrelációt mutatott a jobb hippocampalis 5-HT_{2A}-receptorok kötéseivel. Egy másik PET-tanulmány szerint a prefrontális kéreg TMS-ingerlése dopaminfelszabadulást vált ki a nucleus caudatusban és ellentétes aktivitást indukál az anterior cingularis gyrusszal[29, 58]. Más kutatások pedig a GABAerg rendszeren keresztül kifejtett hatását tartják a hatásmechanizmus alapjának[59, 60].

AZ RTMS-TERÁPIA HATÉKONYSÁGA MAJOR DEPRESSZIÓBAN

Egy közelmúltban készült, 34 tanulmányt magába foglaló metaanalízis szerint az rTMS-kezelés alkalmazása szignifikánsan csökkentette a depressziós betegek tüneteinek súlyosságát[61]. Az állapotjavulás kifejezettebb volt azon betegek esetében, akik az rTMS-t monoterápiaként kapták, azokhoz képest, akik az rTMS-ülések ideje alatt más, gyógyszeres kezelésben is részesültek. *Liu* és munkatársai azonban rámutattak, hogy a farmakoterápiát kiegészítő TMS-kezelés is lehet hatékony terápiarezisztens major depressziós személyek körében[62]. Az rTMS major depresszió kezelésében kifejtett hatását vizsgáló kutatásokat foglalja össze az **1. táblázat** (online érhető el). Valamennyi esetben a DLPFC-t jelölték meg ingerlési célfelületnek, mindannyian pillangótekercset használtak. Az utóbbi években az említett tanulmányokon kívül több metaanalízis is készült az rTMS hatékonyságának szisztematikus elemzésére[63–69].

IMPULZUSOK, ÜLÉSEK SZÁMA ÉS A FREKVENCIA SZEREPE

Az rTMS-kezelés paraméterei viszonylag nagy heterogenitást mutatnak az áttekintett tanulmányokban **(1. táblázat)**. Ugyanakkor több metaanalízis is alátámasztotta, hogy a magasabb számú ülés (>10), impulzus (>1000/ ülés) és intenzitás (>100% NYMK) növeli a terápia hatékonyságát[70, 71]. A TMS-kezelés első lépéseként személyre szabottan meghatározott nyugalmi motoros küszöb az a legkisebb intenzitás, amellyel a nyugalmi állapotban lévő motoros cortexet stimulálva legalább 50 μV amplitúdójú MEP (motoros kiváltott válasz) váltható ki 50%-os valószínűséggel[72]. 80% NYMK intenzitású stimulálás kisebb változást idéz elő az ingerelt terület agyi véráramlásában 120% NYMK-hez viszonyítva[73].

A frekvenciára vonatkozóan kevésbé konzekvensek az eredmények. Bal DLPFC stimulálása esetén 5 és 20 Hz közötti frekvencia a legoptimálisabb, leggyakrabban a 10 Hz-et alkalmazzák. A hatékonyságuk közötti lehetséges különbség egyelőre azonban nem teljesen tisztázott[69].

AZ RTMS HATÉKONYSÁGA MÁS NEUROMODULÁCIÓS KEZELÉSHEZ ÉS ANTIDEPRESSZÍV TERÁPIÁHOZ VISZONYÍTVA

Az rTMS-nél szélesebb körben használt neuromodulációs eljárás az elektrokonvulzív terápia (ECT). Súlyos, és főként pszichotikus depresszió esetén az ECT hatékonyabbnak bizonyult, mint az rTMS-terápia[61, 69, 74]. Az ECT-t azonban az alacsonyabb tolerálhatóság és a mindennapi életet jelentősen befolyásoló mellékhatások (például retrográd és anterográd amnézia, zavartság) miatt kevésbé preferálják a betegek. ECT során altatás és izomrelaxánsok beadása szükséges, az eljárás során alkalmazott feszültség nagyon magas, 225 V-tól 450 V-ig terjedhet[75]. A TMS ezzel szemben altatást nem

igénylő, kevesebb kockázattal járó és a beteg számára sokkal jobban tolerálható terápiás eljárás.

Az rTMS-kezelés és az antidepresszív farmakoterápia hatékonyságát összesen két vizsgálat hasonlította össze közvetlenül[76, 77]. Egyik esetben sem találtak szignifikáns különbséget a két módszer tünetcsökkentő hatása között. Több kutatást végeztek a kétféle gyógymód együttes alkalmazásáról. Egyes tanulmányok alapján az rTMS nem növeli a kezelés hatékonyságát farmakoterápia mellett[78, 79], más cikkek szerint azonban az rTMS hozzájárulhat az adott antidepresszívum hangulatjavító hatásának erősítéséhez[80–82].

A KEZELÉS BIZTONSÁGOSSÁGA, LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

A TMS biztonságosnak mondható, a beszámolók alapján jól tolerálható, és minimális mellékhatás fordul elő. Egy 301 fős kutatás szerint egy négyhetes terápia során a betegek körülbelül 4,5%-a hagyott fel a kezeléssel a mellékhatások kellemetlensége miatt[83]. Az egyik legsúlyosabb, azonban ritkán előforduló lehetséges mellékhatás az epilepsziás roham. A ’90-és évek végétől kezdődően a TMS története során összesen 20 olyan esetről számoltak be, amikor az alanynál TMS indukálta roham jelentkezett[84], a TMS terápiás eszközként való alkalmazásának 2008-as engedélyezése óta pedig hét epilepsziás rohamot dokumentáltak 8000 beteg 250 000 terápiás ülése alatt. Az esetek többségében kimutatták, hogy a depresszió mellett valamilyen neurológiai rendellenesség is fennállt, vagy egy, a TMS-kezeléssel párhuzamosan szedett gyógyszer csökkentette a beteg rohamküszöbét. Másik lehetséges ok a TMS nem az irányelvek szerint történő alkalmazása, például a javasoltnál kevesebb idő a két ülés között vagy az előírthoz képest túl nagy intenzitású/ frekvenciájú ingerlés. Az epilepsziás rohamhoz képest nagyobb számban előforduló, átmeneti mellékhatások közé tartozik a fejfájás (32%), enyhe fájdalom az ingerlési területnek megfelelően (35%), valamint az akaratlan izomrángás (20,6%). Ezek azonban mérsékelhetőek a repetitív ingerlés intenzitásának növelésével a frekvencia csökkentése mellett[83, 85].

A KEZELÉS TARTÓSSÁGA

A repetitív TMS hatékonyságát terápiarezisztens major depresszióban számos tanulmány vizsgálta, a hatás tartósságára vonatkozóan azonban kevesebb kutatás áll rendelkezésre. Egy chicagói vizsgálat hat hónapon keresztül alkalmazott utánkövetést 301 terápiarezisztensnek nyilvánított major depressziós beteg körében[86]. Az alanyok egy hathetes aktív vagy sham-rTMS-kezelésben részesültek, amely alatt nem szedtek gyógyszert pszichés betegségükre. A kezelésre nem reagálók egy második üléssorozaton vehettek részt. Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a kezelésre (25%-nál nagyobb arányú javulást mutattak a HAMD-skálán), csökkentették három hét elteltével a TMS-ülések gyakoriságát és ezzel egy időben fenntartó antidepresszív monoterápiát indítottak náluk. A 24 hetes utánkövetés alatt ismételt rTMS-terápiában részesültek azok a betegek, akiknek romlott az állapota, de nem érték el a relapszus szintjét. A kutatók azt találták, hogy a résztvevők 10%-a esett vissza a monoterápiaként regisztrált rTMS-üléssorozatot követően. A betegek 38,4%-a jelzett tünetsúlyosbodást, azonban e csoport 84,2%-a mutatott javulást egy újabb, relapszusmegelőzést célzó rTMS-terápia után. Az eredmények alapján az rTMS-kezelés hatása tartósnak tekinthető, ezen felül nem csak akut esetben, hanem az állapotromlás azon szakaszában is alkalmazható intervencióként, mielőtt a tünetek súlyosbodása elérné a relapszus szintjét.

Egy másik utánkövetéses vizsgálatban kisebb számú alanyt hosszabb ideig figyeltek meg[87]. Tizenhat terápiarezisztens major depressziós beteg kapott rTMS-kezelést, akiknél négy évig követték nyomon a tünetek fennállásának változásait. Ez idő alatt a betegek átlagosan négy rTMS-kezeléssorozaton vettek részt, átlagosan 4,9 hónap időintervallummal a két kezelés között. Az utolsó mérésben részt vevő 14 beteg közül hétnél mutatkozott a rTMS-terápia tartós tünetcsökkentő hatása. A hét beteg átlagos remissziója 26–43 hónapig tartott az első kezeléstől számítva, a tünetek javulása a HAMD-skálán mérve 64,8%-os volt. A fennmaradó hét személy állapota javult az első kezelést követően, de a továbbiakban nem vettek részt az utánkövetésben.

Következtetések

A repetitív transcranialis mágneses stimuláció antidepresszív hatását közel húsz éve kezdték el feltérképezni. Azóta számos közlemény született a módszer hatékonyságának növelése és alkalmazhatósági körének szélesítése céljából. Az rTMS paramétereinek megfelelő módon történő kiválasztása kulcsfontosságú a hatékony kezelés szempontjából. Az ingerlés helyét illetően major depresszió esetében a hangulatszabályozás hátterében álló agyterületek

közül elsősorban a bal oldali DLPFC a target área. Ennek pontos kijelölését MRI-alapú neuronavigációs rendszer vagy PET/fMRI is segítheti. A terület magas frekvencián történő mágneses ingerlése az antidepresszáns farmakoterápiával közel egyenlő mértékű és tartósságú tünetcsökkentő hatással bír, mely akár 3–4 hónapig is tarthat. A jobb oldali DLPFC alacsony frekvenciájú stimulálása depresszióban ez idáig kevésbé vizsgált, de az eddigi tanulmányok alapján eredményessége nem különbözik szignifikánsan a bal oldali ingerlésétől. Az ingerlés intenzitása és az ülések számának meghatározását nagyban segítik a közelmúltban közzétett metaanalízisek és áttekintések.

Az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrzési hatóság (FDA) 2008-ban engedélyezte az ismétléses transcranialis mágneses stimuláció alkalmazását igazoltan terápiarezisztens major depressziós betegek esetében[56], amennyiben egyetlen antidepresszívum sem vezetett megfelelő tüneti javuláshoz. Hazánkban a módszer még nem tartozik a klinikai gyakorlat rutineljárásai közé. Ugyanakkor az eljárás biztonságossága, a kutatások révén elért növekvő hatékonysága és a mellékhatások alacsony száma tükrében bizakodhatunk, hogy országunkban is kibővül az alkalmazhatóság köre.

KITEKINTÉS

A TMS klinikai és gyakorlati hatása major depresszión és más pszichiátriai kórképek kezelésén kívül további területeken is nyújthat újdonságot. Egyes kutatások valószínűsítik, hogy a TMS neurogenezist facilitáló hatással bír[88]. Sejttanulmányok és állatkísérletek igazolták, hogy gyenge elektromos vagy mágneses teret az agy maga is létrehoz, amely nagy területen számos neuronra kihat[89]. Az agy saját elektromos terére ható TMS-készülék még tesztelés alatt áll, de kisebb mintán pozitív eredményeket kaptak szkizofréniában és depresszióban[90], amely utat nyithat a TMS otthoni alkalmazásának lehetősége felé. A TMS-en kívül más neuromodulációs módszer, például transcranialis egyenáramingerlés (tDCS), vagy a TMS speciális ingerlésformái, a folyamatos és intermittáló théta frekvenciájú sorozatingerlés (cTBS és iTBS) terén végzett kutatások is áttörést hozhatnak a major depresszió, különösen a még nagyobb terhet okozó terápiarezisztens depresszió gyógyításában[91, 92].

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS
A szerzők a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA _13_NAP-A-II/20.) támogatásában részesülnek.

IRODALOM

1. *Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, et al*. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. J Clin Psychiatry 2002;63:963-71. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v63n1102.
2. *Kopp M*. Cooperation against depression. Budapest: Semmelweis Press; 2007. [Hungarian].
3. *World Health Organization*. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
4. *Berlim MT, Turecki G*. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. Can J Psychiatry 2007;52:46-54.
5. *Wassermann EM, Zimmermann T*. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. Pharmacol Ther 2012;133:98-107. http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.003
6. *Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD*. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. Exp Physiol 1991;76:159-200. http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.1991.sp003485.
7. *Bohning DE*. Introduction and overview of TMS physics. In: *George MS, Belmaker RH* (eds.). Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000. p. 13-44.
8. *Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M*. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clin Neurophysiol 2005;116:775-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008.
9. *Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R.* Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-hz transcranial magnetic stimulation. Neurosci Lett 1998;250:141-4. http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00437-6.
10. *Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, et al.* Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. J Physiol 2005;565:945-50. http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.087288.
11. *Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al; Safety of TMS Consensus Group.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial mag¬netic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009;120:2008-39. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016.
12. *Wani A, Trevino K, Marnell P, Husain MM.* Advances in brain stimulation for depression. Ann Clin Psychiatry 2013;25:217-24.
13. *Marg E, Rudiak D*. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: Description and probable site of stimulation. Optom Vis Sci 1994;71:301-11. http://dx.doi.org/10.1097/00006324-199405000-00001.
14. *Devlin JT, Watkins KE*. Investigating language organization with TMS. In: *Wassermann EM, Epstein CM, Lisanaby SH, Paus T, Walsh V, Ziemann U* (eds.). The Oxford handbook of transcranial stimulation. Vol. 479-499, Oxford: Oxford University Press; 2008. http://dx.doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568926.013.0031.
15. *Dhuna AK, Gates, JR, Pascual-Leone A*. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. Neurology 1991;41:1067-71. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.7.1067.

16. *Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C, et al*. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 2010;71:992-9. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu.
17. *Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, Hoek HW, Sommer IE*. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations. Biol Psychiatry 2014;76:101-10. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.038.
18. *Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Müller H-J*. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – A report of two cases. Hum Psychopharmacol 1993;8,361-5. http://dx.doi.org/10.1002/hup.470080510.
19. *George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al*. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport 1995;6:1853-6. http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008.
20. *Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al*. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. Biol Psychiatry 1994; 36:381-8. http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(94)91213-0.
21. *Baxter Jr LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al.* Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989;46:243-50. http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030049007.
22. *Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ*. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. Can J Psychiatry 1997; 42:467-75.
23. *Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ*. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med 1995;25:247-61. http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700036151.
24. *Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C*. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. Biol Psychiatry 1983;18:753-62.
25. *Koek RJ, Yerevanian BI, Tachiki KH, Smith JC, Alcock J, Kopelowicz A*. Hemispheric asymmetry in depression and mania. A longitudinal QEEG study in bipolar disorder. J Affect Disord 1999;53:109-22. http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00171-2.
26. *Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K*. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. Psychiatry Res 2001;106:123-40. http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4927(00)00080-9.
27. *Petrides M, Pandya DN*. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. Eur J Neurosci 1999;11:1011-36. http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x.
28. *Barbas H*. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotionin primate prefrontal cortices. Brain Res Bull 2000;52:319-30. http://dx.doi.org/10.1016/S0361-9230(99)00245-2.
29. *Paus T, Castro-Alamancos MA, Petrides M*. Cortico-cortical connectivity of the human mid- dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. Eur J Neurosci 2001;14:1405-11. http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01757.x.
30. *Koenigs M, Grafman J*. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav Brain Res 2009;201:239-43. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.004.
31. *Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD*. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet 1996;348:233-7. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6.
32. *Talairach J, Tournoux P*. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 1988.
33. *Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C*. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. Biol Psychiatry 2001;50: 58-61. http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01153-2.
34. *Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ*. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. Psychiat Res Neuroim 2006;148:33-45. http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2006.04.006.
35. *Ettinger GJ, Leventon ME, Grimson WE, Kikinis R, Gugino L, Cote W, et al.* Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. Med Image Anal 1998;2:133-42. http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415(98)80008-X.
36. *Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur J-P, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U*. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology 2010; 40:37-43. http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2009.06.004.
37. *Paillère Martinot ML, Galinowski A, Ringuenet D, Gallarda T, Lefaucheur JP, Bellivier F, et al.* Influence of prefrontal target region on the efficacy of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in patients with medication-resistant depression: A [18F]-fluorodeoxyglucose- PET and MRI study. Int J Neuropsychopharmacol 2009;19:1-15.
38. *Lefaucheur JP, Brugières P, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Pommier M, Bellivier F*. The value of navigation-guided rTMS for the treatment of depression: an illustrative case. Neurophysiol Clin 2007;37:265-71. http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2007.07.003
39. *Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al.* A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacol 2009;34:1255-62. http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.233.
40. *Rajkowska G, Goldman-Rakic PS*. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. Cereb Cortex 1995;5: 323-37. http://dx.doi.org/10.1093/cercor/5.4.323.
41. *Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A*. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with subgenual cingulate. Biol Psychiatry 2012;72: 595-603. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028.
42. *Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL*. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization. J Neurophysiol 2010;103:297-321. http://dx.doi.org/10.1152/jn.00783.2009.
43. *Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al.* Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double- blind controlled study. Arch Gen Psychiatry 1999;56:315-20. http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.315.
44. *Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatiadis L, Saba*

G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:126-30. http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.016.
45. *Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Herring S, Segrave R, Been G, et al.* Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. J Clin Psychopharmacol 2008;28:52-8. http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181603f7c.
46. *Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al*. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. J Affect Disord 2009;118:94-100. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.032.
47. *Aguirre I, Carretero B, Ibarra O, Kuhalainen J, Martinez J, Ferrer A, et al.* Age predicts low- frequency transcranial magnetic stimulation efficacy in major depression. J Affect Disord 2011;130:466-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.038.
48. *Fitzgerald PB, Sritharan A, Daskalakis ZJ, de Castella AR, Kulkarni J, Egan G.* A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. J Clin Psychopharmacol 2007;27:488-92. http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0b013e318151521c.
49. *Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J*. A randomized trial of the antidepressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2009;26:229-34. http://dx.doi.org/10.1002/da.20454.
50. *Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J.* Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2003;253:103-9.
51. *Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Feinsod M, et al*. Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:223-33. http://dx.doi.org/10.1017/S1461145704004912.
52. *Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, et al.* Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. Ann Clin Psychiatry 2005;17:153-9. http://dx.doi.org/10.1080/10401230591002110.
53. *Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A*. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2007;19:179-86. http://dx.doi.org/10.1176/jnp.2007.19.2.179.
54. *Rossini D, Lucca A, Magri L, Malaguti A, Smeraldi E, Colombo C, et al*. A symptomspecific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. Neuropsychobiology 2010;62:91-7. http://dx.doi.org/10.1159/000315439.
55. *Kito S, Fujita K, Koga Y*. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology 2008;58:29-36. http://dx.doi.org/10.1159/000154477.
56. *George MS, Taylor JJ, Short EB*. The expanding evidence base forr TMS treatment of depression. Curr Opin Psychiatry 2013;26:13-8. http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835ab46d.
57. *Baeken C, De Raedt R, Bossuyt A, et al.* The impact of HF-rTMS treatmenton serotonin 2A receptors in unipolar melancholic depression. Brain Stimul 2011;4:104-11. http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2010.09.002.
58. *Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A.* Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 2003; 126:2609-15. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg268.
59. *Luborzewski A, Schubert F, Seifert F, Danker-Hopfe H, Brakemeier E-L, Schlattmann P, et al*. Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. J Psychiatr Res 2007;41:606-15. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.003.
60. *Yue L, Xiao-Lin H, Tao S.* The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. Brain Res 2009; 1260:94-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.009.
61. *Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al*. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 2010;71:873-84. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre.
62. *Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L.* Repetitive transcranial magentic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. BMC Psychiatry 2014;14:342-9. http://dx.doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4.
63. *Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ.* The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Expert Rev Med Devices 2011;8:85-95. http://dx.doi.org/10.1586/erd.10.57.
64. *Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ*. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Brain Stimul 2012;5:287-96. http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.006.
65. *Berlim MT, Broadbent HJ, Van den Eynde F*. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 2013;16:1173-81. http://dx.doi.org/10.1017/S1461145712001691.
66. *Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ*. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. Psychol Med 2014;44:225-39. http://dx.doi.org/10.1017/S0033291713000512.
67. *Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al.* Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. Psychiatry Res 2013;210:1260-4. http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.007.
68. *Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al.*

Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014;51:181-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.004.
69. *Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al*. Evidence- based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150-206. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021.
70. *Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L.* Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Am J Psychiatry 2003;160:835-45. http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.835.
71. *Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F.* Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta- analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. Acta Psychiatr Scand 2007;116:165-73. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01049.x.
72. *Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al*. Non- invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee Electroencephalogr. Clin Neurophysiol 1994;91:79-92. http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9.
73. *Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, et al.* Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. Biol Psychiatry 2001;50:712-20. http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01199-4.
74. *Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ*. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Depress Anxiety 2013;30: 614-23. http://dx.doi.org/10.1002/da.22060.
75. *Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, Krystal A.* Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy. Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010.
76. *Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. Neurosurg Psychiatry 2004;75:1171-4. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.027060.
77. *Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, et al.* Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. J Affect Disord 2009;118:94-100. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.032.
78. *Garcia-Toro M, Pascual-Leone A, Romera M, Gonzalez A, Mico J, Ibarra O, et al*. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:546-8. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.71.4.546.
79. *Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al.* Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. Br J Psychiatry 2007;191:441-8. http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.106.034371.
80. *Anderson IM, Delvai NA, Ashim B, Ashim S, Lewin C, Singh V, et al.* Adjunctive fast repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. Br J Psychiatry 2007; 190:533-53. http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.106.028019.
81. *Bortolomasi M, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, et al*. Longlasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients. Psychiatry Res 2007;150:181-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2006.04.010.
82. *Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L.* Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? Neuroscience 2010; 167:323-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.063.
83. *O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al.* Efficacy and safety of transcranial magnetic stimula¬tion in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry 2007;62:1208-16. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018.
84. *Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB.* A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimu¬lation as a clinical treatment for depression. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:131-47. http://dx.doi.org/10.1017/S1461145707007717.
85. *George MS, Lisanby SH, Avery D, et al*. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry 2010;67:507-16. http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46.
86. *Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al*. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open- label study. Brain Stimul 2010;3:187-99. http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2010.07.003.
87. *Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamiton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, Pascual-Leone A*. An opel-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refracotry depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. J Clin Psychiatry 2008;69:930-4. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0607.
88. *Pope A, Keck ME*. TMS as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about neurobiological mechanisms? J Psychiatr Res 2001;35:193-215. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00023-1.
89. *Frohlich F, McCormick DA*. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. Neuron 2010;67: 129-43. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.005.
90. *Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, et al*. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation [(alpha)TMS] on the negative symptoms of schizophrenia. Schizophrenia Bull 2006;32:556-61. http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbj020.
91. *Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M.* Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. Int J Neuropsychop 2010;13:387-93. http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710000027.
92. *Plewnia C, Pasqualetti P, Große S, Schlipf S, Wasserka B, Zwissler B, et al*. Treatment of major depression with bilateral theta burst stimulation: A randomized controlled pilot trial. J Affect Disord 2014;156:219-23. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.025.

HUNGARIAN EXPERIENCES WITH THE BELIEFS ABOUT ATTRACTIVENESS SCALE

Edit CZEGLÉDI, Kornélia SZABÓ

Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences, Budapest

English | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0098 | www.elitmed.hu

Background and purpose – Sociocultural influences regarding bodily appearance and their psychological consequences play a considerable role in the development and maintenance of body image disturbance and eating disorders. The purpose of the study was to explore the psychometric properties of the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised and its correlates among young adults in Hungary.
Methods – In our cross-sectional online study, participants were 18–35 years old (N=820, 40% male). Measures: self-reported anthropometric data, Beliefs About Attractiveness Scale-Revised, Eating Disorder Inventory, SCOFF questionnaire, Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-3, and Rosenberg Self-esteem Scale.
Results – The exploratory factor analysis showed that the fit indices of the three-factor solution are acceptable ($\chi^2_{(171)}$=5124.8, p<0.001, CFI=0.944, TLI=0.918, RMSEA=0.054, SRMR=0.030). Along the original 'Importance of being thin' and the 'Importance of being fit' factors, a third factor emerged, namely the 'Life fulfilment aspect of attractiveness' factor. Internal consistency and construct validity of the scales were confirmed. Among those who were at risk of developing an eating disorder, all of the measured beliefs were significantly greater than among those who were not at risk (thin: Z=6.501, p<0.001, Cohen's d=0.63, fit: $t_{(818)}$=–4.749, p<0.001, Cohen's d=0.41, and life fulfilment: $t_{(239)}$=–5.702, p<0.001, Cohen's d=0.53).
Conclusion – The Hungarian version of the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised is a reliable, valid measure and we suggest its introduction into Hungarian research. Relationships between beliefs about attractiveness and self-esteem, body image and eating disorders suggest intervention opportunities in with regards to prevention and treatment of eating disorders.

Keywords: *Beliefs About Attractiveness Scale-Revised, eating disorder, attractiveness, factor analysis*

MAGYAR TAPASZTALATOK A VONZÓSÁGRÓL ALKOTOTT HIEDELMEK SKÁLÁVAL

Czeglédi E, PhD; Szabó K
Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):98–105.

Háttér és célkitűzés – A megjelenéssel kapcsolatos szociokulturális hatások és ezek pszichológiai következményei jelentős szerepet játszanak az evészavarok és testképzavarok kialakulásában. A kutatás célja a Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skála pszichometriai elemzése és a vonzósággal kapcsolatos hiedelmek korrelátumainak felmérése volt fiatal felnőttek körében.
Módszerek – Keresztmetszeti kérdőíves, online vizsgálatunkban 18–35 év közötti felnőttek vettek részt (n=820, 40% férfi). Mérőeszközök: önbeszámolóval nyert antropometriai adatok, Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skála, Evési Zavar Kérdőív, SCOFF kérdőív, Megjelenéssel Kapcsolatos Szociokulturális Attitűdök Kérdőív, Rosenberg-féle Önértékelési Skála.
Eredmények – Az exploratív faktoranalízis eredménye szerint a háromfaktoros megoldás illeszkedési mutatói elfogadhatóak ($\chi^2_{(171)}$=5124,8; p<0,001; CFI=0,944; TLI=0,918; RMSEA=0,054; SRMR=0,030). Az eredeti faktorok, úgymint a soványság fontossága és a fittség fontossága faktor mellett megjelent a vonzóságnak az élet teljességére vonatkozó aspektusát megragadó faktor. A skálák belső megbízhatósága és konstruktumvaliditása alátámasztást nyert. Az evészavar gyanújával bírók körében mindhárom vonzósággal kapcsolatos hiedelem szignifikánsan nagyobb mértékben volt jelen, mint az evészavar gyanújával nem rendelkezők esetében (soványság: Z=6,501; p<0,001; Cohen-d=0,63; fittség: $t_{(818)}$=–4,749; p<0,001; Cohen-d=0,41; az élet teljessége: $t_{(239)}$=–5,702; p<0,001; Cohen-d=0,53).
Következtetések – A Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skála magyar változata megbízható, érvényes mérőeszköz, és javasoljuk a bevezetését a hazai kutatásba. A vonzósággal kapcsolatos hiedelmek önértékeléssel, testképzavarokkal és evészavarokkal mutatkozó kapcsolata intervenciós pontokat jelöl ki az evészavarok prevenciója és kezelése szempontjából.

Kulcsszavak: *Vonzóságról Alkotott Hiedelmek Skála, evészavar, vonzóság, faktoranalízis*

Correspondent: Edit CZEGLÉDI PhD, Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Phone: (06-20) 445-0662, fax: (06-1) 210-2955. E-mail: czedit@gmail.com

Érkezett: 2015. augusztus 10. Elfogadva: 2015. szeptember 18.

In recent years, comprehensive amount of research has focused on exploring factors in the development and maintenance of body image disturbance and eating disorders (EDs). All efforts like this facilitate the improvement of prevention and therapy efficiency[1]. It seems that sociocultural factors play a considerable role in the development of body dissatisfaction - which is one of the most important risk factors that might lead to EDs[2]. The current sociocultural trend regarding women is the slim body ideal, in case of men it is a slim but muscular ideal. However, mass media has recently incorporated the sporty and toned body ideal as another ideal female body type[1]. Sociocultural pressure to achieve the standards regarding bodily appearance, such as expectations, comments, examples and attitudes from mass media, peers, parents, teachers and intimate partners play a key role in internalizing these body ideals. Internalization means the inclusion of particular values to such a point where it becomes a leading standard. Internalization of body ideals means when an individual's cognitions are dominated by society's opinions regarding size and appearance and so they aim to achieve the accepted norms through adaptations in behaviour[1].

Attitudes regarding attractiveness prove to be important in our society, considering its role in determining the ideal body shape, ideal weight, thin-ideal internalization, body dissatisfaction, psychological correlates and the risk of developing EDs[3]. There are a few questionnaires to measure attitudes regarding bodily appearance and attitudes towards attractiveness. One of them is the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised (BAA-R). This measure was created to assess women's endorsement of western societal values regarding attractiveness and beauty. It measures not only the importance of being thin when considering attractiveness but also the importance of being fit[3]. The original questionnaire is internally consistent and is independent from social desirability but is positively associated with bulimic symptoms, depression and concerns regarding body shape and bodily appearance, furthermore it is inversely related to self-esteem[3, 4]. Good internal consistency was found regarding the Hungarian version of BAA-R questionnaire on the sample of elementary, high school and university females[5]. However, the extensive analysis of the questionnaire's psychometric properties is still to be carried out. Furthermore, we are not aware of any published work of the measure on a male sample. Therefore the aim of the current study was to explore the psychometric properties of the Hungarian version of the BAA-R questionnaire and the psychological correlates regarding the beliefs about attractiveness among young (18–35 years) adults.

Methods

PARTICIPANTS AND PROCEDURE

The cross-sectional, questionnaire based study's protocol was approved by the Hungarian Medical Research Council, Scientific and Research Ethics Committee. The participants were recruited via convenience sampling, social networking sites, e-mail lists and websites. Participation was voluntary, anonymous and not compensated in any form. All participants had to provide informed consent. The sample consisted of 820 respondents (39.9% male). Mean age was 26.5 years (SD=4.78). Nearly two-thirds (60.5%) of participants had finished a higher education. Just over half of the participants, 53.3%, reported to be living in Budapest.

MEASURES

Self-reported sociodemographic and anthropometric data. All participants provided data on gender, age, education, place of residence, height (cm) and weight (kg). Body mass index (BMI) was calculated from participants' self-reported anthropometric data.

The Hungarian version of the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised (BAA-R)[5] is a 19–item self-report questionnaire. It consists of two subscales: the Importance of Being Physically Fit and the Importance of Being Attractive and Thin. The *Importance of Being Physically Fit* subscale (9 items) measures attitudes towards western values about attractiveness regarding the importance of being fit and in a good shape, with questions like "*A physically fit and in-shape body reflects the beauty ideal for women*". The *Importance of Being Attractive and Thin* subscale (10 items) measures the importance of being good-looking and thin with questions such as "*It is not that important for overweight women to spend money on clothes since they will look unattractive no matter what they wear*". Individuals rated their agreement on a 7-point Likert-type scale from strongly disagree (1) to strongly agree (7). To calculate the subscale scores, specified items on each scale are added together and then divided by the number of items on the scale. Final scores ranged from 1 to 7. Higher scores indicated a greater ratification of societal standards of attractiveness.

The Hungarian version of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-3 (SATAQ-3)[6] assesses various sociocultural influences delivered by the media with a possible influence on body image and EDs. The 30-item self-reported questionnaire consists of four subscales: Information, Pressures, Internalization-General and Internalization-Athlete. The *Information* subscale measures the importance of various forms of media (television, magazines, and movies) on getting information about attractiveness. The *Pressures* subscale assesses the individual's rating of perceived pressures to attain the cultural ideals of physical appearance portrayed by the media and how much a person engages in potentially health-risk behaviours (e.g. dieting, exercise) to change one's physical appearance. The *Internalization-General* subscale assesses involvement and acceptance of media messages supporting the present unrealistic thin-ideals. The *Internalization-Athlete* subscale assesses the acceptance and internalization of an athletic body ideal. Items are rated on a 5-point Likert-type scale from definitely disagree (1) to definitely agree (5). The higher scores on the subscales indicated a higher subjective importance of media messages, greater perceived pressure from the media regarding appearance and a higher internalization of body ideals. Internal consistency of the Hungarian version of the questionnaire was satisfactory in a high school and university female sample. However, based on the results of the exploratory factor analysis, some items of the *Internalization-Athlete* subscale showed significant overlapping with the *Internalization-General* factor[6].

The Hungarian version of the Eating Disorder Inventory (EDI)[7] is a self-report questionnaire to measure the different aspects of ED related emotional and cognitive factors. The questionnaire consists of 64 questions divided into eight subscales rated on a 6-point Likert-type scale from never (1) to always (6). Out of the eight subscales, only two subscales were used; the Drive for Thinness and Body Dissatisfaction. The *Drive for Thinness* subscale was designed to measure the concerns regarding dieting, preoccupation with weight, drive to lose weight and fear of weight gain. Items in the *Body Dissatisfaction* subscale reflect the belief that the shape of certain body parts (abdomen, hips, buttocks, thighs) should change or they are too fat. Higher scores indicated higher drive for thinness and greater body dissatisfaction. Internal consistency of the Hungarian version of the questionnaire was satisfactory[7].

The Hungarian version of the SCOFF questionnaire[8] is a short tool designed for screening EDs. It consists of 5 items assessing the possibility for having an ED. The name of the questionnaire is an acronym consisting of the initials for each question: *S*ick, *C*ontrol, *O*ne stone (14 lbs./6.5 kg), *F*at, and *F*ood (SCOFF). Participants answer yes or no to each question, every 'yes' answer is recorded as 1 point. Two or more points indicate the suspicion of anorexia nervosa or bulimia nervosa. The scale has excellent validity in a clinical population and reliability in a student population. By setting the cut-off to two positive answers, 100% sensitivity was provided for detecting anorexia nervosa and bulimia nervosa, separately and combined, with a specificity of 87.5% for controls[9].

The *Hungarian version of the Rosenberg Self-esteem Scale* (RSE)[10] is a 10-item, self-reported questionnaire for the measurement of global self-esteem understood as a person's overall evaluation of his or her worthiness as a person. Items are rated on a 4-point Likert-type scale from strongly disagree (1) to strongly agree (4). Higher scores reflect higher self-esteem. Previous studies on the Hungarian version of RSE demonstrated adequate internal consistency[10].

In the present study, internal consistency of questionnaires proved to be acceptable **(Table 1)**.

STATISTICAL ANALYSES

Analyses were conducted using SPSS 21.0, ROPstat and MPLUS 7.11 statistical packages. For testing the factor structure of the BAA-R, we used both confirmatory (CFA) and exploratory (EFA) factor analysis. In both cases, we used the robust maximum likelihood estimation method (MLR) which was less sensitive for breaches of normality. We used geomin rotation for EFA. To evaluate the fit of the models, the recommended fit measures were used: the Comparative Fit Index (CFI), the Tucker-Lewis Fit Index (TLI), the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) and the Standardized Root Mean Square Residual (SRMR). For CFI and TLI, values between 0.90 and 0.95 indicated an acceptable fit; and values greater than 0.95 suggested a good fit. RMSEA assessed approximate fit, with values below 0.08 indicating an acceptable fit and values below 0.05 indicating a good fit. The values for SRMR ranged between 0.0 and 1.0, with 0.0 indicating a perfect fit (i.e. the smaller the SRMR, the better the model fit). Chi-square values and their p-values were reported but were less suitable indicators of model fit since they were sensitive to sample size and model complexity[11].

Table 1. *Descriptive statistics and gender differences*

Variables	Cronbach's α [95% CI] (item number)	Male (N=327)	Female (N=493)	$t_{(df)}$/Z	Cohen's d
Importance of being attractive and thin (BAA-R)	0.82 [0.80; 0.84] (6)	2.9 (1.23)	2.7 (1.33)	Z=–2.196*	0.12
Importance of being physically fit and in-shape (BAA-R)	0.75 [0.72; 0.77] (5)	5.2 (1.03)	5.2 (1.19)	$t_{(761)}$=0.371	0.03
Life fulfilment (BAA-R)	0.78 [0.75; 0.80] (3)	3.5 (1.54)	3.7 (1.72)	$t_{(748)}$=–1.701^{+}	0.12
Information (SATAQ-3)	0.92 [0.91; 0.92] (9)	19.7 (8.57)	22.9 (9.17)	Z=4.729**	0.35
Pressures (SATAQ-3)	0.94 [0.93; 0.95] (7)	14.4 (7.68)	19.7 (8.77)	Z=8.499**	*0.63*
Internalization – General (SATAQ-3)	0.94 [0.93; 0.95] (9)	20.6 (9.28)	25.5 (10.73)	Z=6.450**	*0.48*
Internalization – Athlete (SATAQ-3)	0.85 [0.83; 0.87] (5)	14.0 (5.40)	14.9 (5.37)	$t_{(818)}$=–2.362*	0.17
Body dissatisfaction (EDI)	0.89 [0.87; 0.90] (9)	4.9 (5.14)	9.6 (7.76)	Z=8.580**	*0.68*
Drive for thinness (EDI)	0.89 [0.88; 0.90] (7)	1.8 (3.15)	5.6 (6.15)	Z=9.573**	*0.74*
Self-esteem (RSE)	0.86 [0.86; 0.87] (10)	20.6 (5.46)	18.7 (5.94)	$t_{(818)}$=4.787**	0.34
Age	– (1)	27.0 (4.70)	26.2 (4.81)	$t_{(818)}$=2.174*	0.16
BMI	– (1)	24.5 (4.56)	22.8 (4.40)	$t_{(818)}$=5.318**	0.38

Note: $^{+}$p<0.10, *p<0.05, **p<0.001. The at least medium effect size indicators are in italic (Cohen's d≥0.40).

Cronbach's α coefficients were used to estimate the internal consistency of scales. Comparing women and men, Chi-square statistics were used in case of categorical variables and independent samples T-Test and Mann-Whitney U-Test were used for continuous variables. Effect sizes were estimated using Cohen's *d*. To examine the correlates regarding beliefs towards attractiveness across both genders, we used correlational analysis (Pearson's or Spearman's method).

Results

PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF THE BAA-R QUESTIONNAIRE

Results of the confirmatory factor analysis did not support the theoretical two factor structure of the questionnaire ($\chi^2_{(171)}$=5124.8, p<0.001, CFI=0.816, TLI=0.792, RMSEA=0.086 [0.081; 0.091], SRMR=0.066). Therefore we used exploratory factor analysis to test the factor structure of the BAA-R questionnaire. The goodness of fit indices of the three factor solution appeared acceptable ($\chi^2_{(171)}$=5124.8, p<0.001, CFI=0.944, TLI=0.918, RMSEA=0.054 [0.048; 0.060], SRMR=0.030). Item classification was carried out based on the following rules: an item belonged exclusively to only one factor when its factor loading of 0.25 was reached or if its factor loading was twice as big on one factor compared to its loading on any other factors[12]. Based on this, only 14 of the 19 items were unequivocally classified. To the first factor consists of the original importance of being attractive and thin items 2, 3, 4, 5, 13 and 15. To the second factor consists of the original importance of being physically fit and in-shape items 1, 8, 10, 12, and 17. We identified a third factor as well, which contained items 11, 14 and 19; depicting the life fulfillment regarding attractiveness. These items originally belonged to the importance of being attractive and thin scale. The factors showed positive, moderate and strong linear relationships with each other. Results of the exploratory factor analysis are

Table 2. *Results of the exploratory factor analysis of the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised (standardized factor loading estimates)*

Items	Standardized factor loadings		
	Factor 1	Factor 2	Factor 3
2. It is not that important for overweight women to spend money on clothes since they will look unattractive no matter what they wear.	*0.68**	0.01	0.02
3. A woman with an attractive face will not get very far in life without a thin body.	*0.57**	0.05	0.01
4. Overweight women lack self-control and discipline.	*0.62**	0.07	0.03
5. The heavier a woman is, the less attractive she is.	*0.70**	0.28*	–0.06
13. Overweight women should be embarrassed by how they look.	*0.60**	–0.11	0.21*
15. The thinner a woman is the more attractive she is.	*0.38**	0.11*	0.23*
1. People would prefer to date thin rather than overweight women.	0.24*	*0.53**	0.01
8. Thinness represents the current beauty ideal for women.	0.02	*0.52**	0.00
10. The more physically fit and in-shape a woman is, the more likely it is she will have a romantic partner.	0.18*	*0.38**	0.24*
12. It is important for women to be physically fit and in-shape.	0.01	*0.52**	0.15
17. A physically fit and in-shape body reflects the beauty ideal for women.	0.02	*0.66**	0.12
11. Attractive women are more interesting and outgoing than unattractive women.	0.17*	–0.04	*0.54**
14. Attractive women lead more fulfilling lives than unattractive women.	0.09	0.02	*0.70**
19. Women who are physically fit and in-shape have more fun than those who are not.	0.01	0.03	*0.84**
6. Being physically fit and in-shape is directly related to attractiveness.	0.40*	0.41*	0.09
7. Physically fit and in-shape women have a greater sense of well-being.	0.04	0.26*	0.47*
9. Attractive women are smarter than unattractive women.	0.30*	0.25*	0.30*
16. Attractiveness increases the likelihood of professional success.	0.05	0.30*	0.29*
18. Physically fit and in-shape women have more self-confidence.	0.16*	0.39*	0.56*
Correlation coefficients between the factors			
Factor 1 Importance of being attractive and thin	–		
Factor 2 Importance of being physically fit and in-shape	*0.29**	–	
Factor 3 Life fulfilment aspect of attractiveness	*0.54**	*0.50**	–

Note: *p<0.05. The clearly classifiable items are highlighted in italic.

detailed in **Table 2**. Based on the three factor solution, we calculated the scores on the three scales. All further analyses were carried out with these scales.

DESCRIPTIVE STATISTICS

Descriptive statistics, internal consistencies and the gender comparison of the variables are presented in **Table 1**. According to the results, men reported significantly higher importance of attractiveness and thinness, being older, having a higher self-esteem and a higher BMI than women. However these differences are relatively small in a statistical term. Women on the other hand found mass media significantly more important as an information source regarding attractiveness, they perceived more pressures to achieve the ideal body, internalized the slim and athletic body ideal more, and had greater body dissatisfaction and a higher drive for thinness than men. These gender differences were relatively small with regards to internalizing the athletic body ideal and finding media as an important source of information; however, in other cases, the relationship has a medium strength.

CORRELATES OF BELIEFS ABOUT ATTRACTIVENESS

According to the results of the correlational analyses **(Table 3)**, all aspects of the sociocultural attitudes towards appearance (information, pressures, internalization–general, and internalization–athlete) showed a significant, positive, weak and moderate relationship among both genders with all the aspects of the beliefs about attractiveness. The strength of the relationship among men was mainly weak but moderate associations dominated among women. For women, body dissatisfaction and drive for thinness showed a significant, positive and moderate relationship with all aspects of beliefs

Table 3. *Correlates of beliefs about attractiveness among men and women*

Variables	Importance of being attractive and thin		Importance of being physically fit and in-shape		Life fulfilment aspect of attractiveness	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Information (SATAQ-3)	*0.14**	*0.23****	*0.18***	*0.37****	*0.20****	*0.26****
Pressures (SATAQ-3)	*0.13**	*0.23****	*0.11**	*0.35****	*0.19****	*0.20****
Internalization – General (SATAQ-3)	*0.22****	*0.36****	*0.23****	*0.44****	*0.32****	*0.32****
Internalization – Athlete (SATAQ-3)	*0.18****	*0.35****	0.26***	0.40***	0.32***	0.38***
Body dissatisfaction (EDI)	*0.03*	*0.40****	*0.06*	*0.36****	*0.13**	*0.35****
Drive for thinness (ED)	*0.10*$^{+}$	*0.50****	*0.03*	*0.43****	*0.19****	*0.42****
Self-esteem (RSE)	*–0.04*	*–0.36****	0.05	–0.29***	–0.05	–0.36***
Age	*–0.04*	*–0.01*	–0.17**	–0.03	–0.02	0.00
BMI	*–0.09*	*0.08*$^{+}$	0.01	0.04	0.06	0.07

Note: $^{+}$p<0.10, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Spearman rank correlation coefficients are in italic.

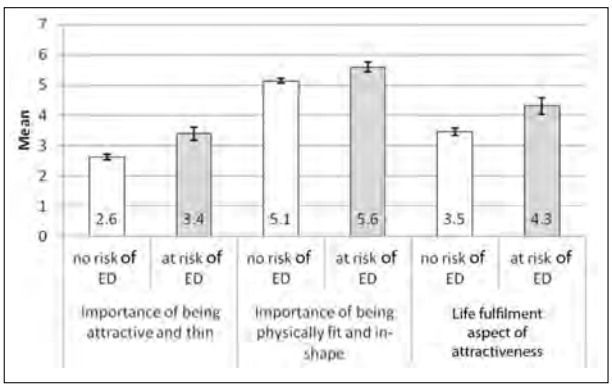


Figure 1. *Comparing the 'at risk of ED' group with the 'no risk of ED' group alongside the beliefs about attractiveness*

Note: The figure shows the 95% confidence intervals of means. ED: eating disorder.

about attractiveness. For men, body image disturbance showed a significant, positive but weak association only with the beliefs of life fulfilment aspect of attractiveness. Self-esteem showed a significant, negative, moderate relationship with all measured aspects of beliefs about attractiveness among women. There was no significant linear relationship among men in this regard. Finally, age showed a significant, negative, weak relationship with beliefs about the importance of fitness among men.

ASSOCIATIONS BETWEEN BELIEFS ABOUT ATTRACTIVENESS AND RISK OF EATING DISORDERS

As previously mentioned, two or more points on the SCOFF questionnaire indicates the suspicion of anorexia nervosa or bulimia nervosa. Out of all responders, 20.5% (N=168) reached at least 2 points, and so can be considered as being at risk of developing an ED. The frequency of being at risk of ED was significantly greater among women than men (27.6% vs. 9.8%, respectively, $\chi^2_{(1)}$=38.239, p<0.001). All three beliefs about attractiveness were significantly more present among those who were at risk of ED compared to those who were not at risk of ED (thinness: *Z*=6.501, p<0.001, Cohen's d=0.63, fitness: $t_{(818)}$= -4.749, p<0.001, Cohen's d=0.41, and life fulfilment: $t_{(239)}$=-5.702, p<0.001, Cohen's d=0.53). Means are presented on **Figure 1**.

Discussion

There are many contributing factors in the development of body image disturbance and EDs. One of the well-known risk factors is the sociocultural pressure on women and men to achieve an almost impossible ideal body shape and body composition[1]. Women are especially exposed to these norms from a very early age. These messages from parents, peers and the mass media increase the risk of being dissatisfied with their bodies, experiencing negative affect and, finally, might contribute to the occurrence of extreme weight control methods, radical diet and fitness plans and disordered eating behaviours[2]. Therefore it is important to explore the contributing factors that influence attitudes towards attractiveness, thinness, ideal body shape and weight[3].

The aim of the current study was to explore the psychometric properties of the Hungarian version of the Beliefs About Attractiveness Scale-Revised (BAA-R) and to examine correlates of appearance-related beliefs among young adults in Hungary (N=820, 40% men). Results of the confirmatory

factor analysis did not support the two-factor structure of the original BAA-R questionnaire; therefore we carried out an exploratory factor analysis to reveal the factor structure of the Hungarian version of the measure. The goodness of fit of the three-factor solution proved to be acceptable. Along the original two factors, a third one emerged, namely the life fulfilment aspect of attractiveness. Of the 19 items, five items could not be classified because of the substantial cross-loadings. This could be explained with the content of the items. For example, the 6th item states: "Being physically fit and in-shape is directly related to attractiveness". While being in-shape relates to fitness, it also can mean having a good shape and thin.

Based on the three factors, we created three subscales. Internal consistency of the subscales was satisfactory. Construct validity was supported by the positive, significant relationships with the internalization subscales of the SATAQ-3 questionnaire. However, it is important to note that while these associations were moderate in case of women, among men they were only weak. We suggest further psychometric examination of the BAA-R questionnaire on a wider range of population, such as overweight people, individuals suffering from clinically diagnosed EDs and people who underwent aesthetic plastic surgery. This is important in particular because according to the original two factor structure and according to our results too, there are items that are loading on the Importance of being physically fit and in shape factor but, based on their content, belong to the Importance of being attractive and thin scale (e.g. item 1 and 8).

Beliefs about attractiveness were very similar in both genders. There was no significant gender difference regarding the importance of fitness. Although the importance of attractiveness and thinness was significantly higher among men than among women, this difference was statistically small. This could mean that men do feel more attracted to thinner women and women do not overrate the importance of thinness in comparison to men. Previous studies noted that women presume a thinner body as being attractive for men as men actually report they find it attractive[13]. There is need for further investigation to examine whether which levels of thinness find men and women attractive. We did not find significant gender differences regarding the life fulfilment aspect of attractiveness. This is in line with the negative discrimination and negative consequences for both genders when being overweight in western societies[14].

Beliefs about attractiveness didn't show any substantial, linear relationship with age, or BMI. This indicates that beliefs about attractiveness stay stable during early adulthood. It can also indicate that these beliefs are present independently from nutritional status, therefore may cause significant distress for those who are in fact far from the ideal body weight. In our clinical experiences, we noted an opinion from an overweight woman; according to her views: "A woman above 100kgs can never be a real woman, she can never be neat"[15].

Among sociocultural factors concerning physical appearance, the influence of parents, peers and the media are of great importance. Previous findings indicate that mass media is one of the most pervasive and potent mediators of the sociocultural standards regarding bodily appearance[6]. Therefore this study investigated the media's messages about appearance and their relationship with beliefs about attractiveness. Our results show that the more individuals found these media sources (television, magazines, and movies) important regarding getting information about attractiveness, the more they believed that thinness and fitness is an important aspect of being attractive. Furthermore, the level of pressures individuals felt to achieve the culturally defined beauty ideals, and the intensity with individuals engaged in potentially risky behaviours (dieting, excessive exercise) to change their appearance associated with stronger beliefs about the importance of thinness and fitness regarding attractiveness among both genders. These findings suggest that, from a prevention perspective, it would be of utmost importance to facilitate health policy level intervention to regulate the circulated messages and pictures in the media, to represent a wider range of body types, shapes and furthermore to lessen the implicit and explicit pressure towards achieving the unrealistic body ideals.

According to previous studies, appearance related beliefs (importance of being thin and importance of being fit) are positively associated with concerns regarding body shape and bodily appearance; furthermore it is inversely related to self-esteem among college women[4]. Our results also confirmed that an elevated level of importance regarding thinness and fitness is accompanied by negative body image (body dissatisfaction and drive for thinness) and lower self-esteem among women. Nevertheless, among men such associations were not found. This could be because women experience a greater pressure to achieve the socioculturally determined body ideals than men, and concerns regarding their weight and shape are more central to their self-esteem than it is for men[14]. The positive relationship between the life fulfilment aspect of attractiveness and body image disturbance among both genders

could be explained with the stigma of being overweight and negative discrimination of overweight people in western cultures[14].

Finally, it is a remarkable result in our study that among those who are possibly at risk of developing EDs, all measured aspects of beliefs about attractiveness were significantly more present, than among those who were not at risk. Our results emphasize the importance of shaping beliefs and values regarding attractiveness and appearance and their role in the prevention and treatment of EDs.

The limitations of this study must be acknowledged. Our data collection carried out via convenience sampling, and those who had a higher education level were overrepresented in our sample. Therefore the generalizability of the results is restricted. As this study was a cross-sectional study, we cannot draw causal conclusions; we can only talk about cross-sectional predictions. Anthropometric data was self-reported and the validity of BMI might be impaired. In our study, we tested the relationship between the risk of developing EDs (anorexia nervosa, bulimia nervosa) and attitudes towards attractiveness. Future studies should focus on exploring the relationship between these attitudes and newly described body image concerns, ED related problems, such as: muscle dysmorphia, binge eating disorders etc.

Despite the limitations, our study contributes to the understanding of the relationship between attitudes regarding attractiveness and body image and EDs. Men and older population are generally underrepresented in such studies. Strength of the study is that we not only focused on women and youth but collected data from men and older people too. This study fills in a gap in the literature by not solely focusing on the 18–24 old undergraduate female population. Our results point out future research directions and also show important intervention opportunities regarding prevention and treatment of body image disturbance and EDs.

ACKNOWLEDGEMENTS
The authors thank Natalie Cooper for her help in language proof reading.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT
The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. *Thompson JK, van den Berg P, Roehrig M, Guarda AS, Heinberg LJ.* The Sociocultural Attitudes Towards Appearance Scale-3 (SATAQ-3): Development and validation. Int J Eat Disorder 2004;35:293-304. http://dx.doi.org/10.1002/eat.10257
2. *Stice E.* Review of the evidence for a sociocultural model of bulimia nervosa and an exploration of the mechanisms of action. Clin Psychol Rev 1994;14:633-61. http://dx.doi.org/10.1016/0272-7358(94)90002-7
3. *Cohen DL, Petrie TA.* An examination of psychosocial correlates of disordered eating among undergraduate women. Sex Roles 2005;52:29-42. http://dx.doi.org/10.1007/s11199-005-1191-x
4. *Varnado JL.* The effects of media exposure on body satisfaction, beliefs about attractiveness, mood and bulimic symptomatology among college women. Denton; 2010. http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc2687/m2/1/high_res_d/Dissertation.pdf
5. *Szabó K, Túry F, Czeglédi E.* Eating disorders and media – magazine reading habits and their potential relationship to eating disorders. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2011;12:353-74. [Hungarian] http://dx.doi.org/10.1556/Mental.12.2011.4.4
6. *Czeglédi E, Pál E, Bartha E.* Hungarian adaptation of the Sociocultural Attitudes Towards Appearance Questionnaire-3. Mentálhigiéné és Pszichoszomatika 2015;16:209-30. [Hungarian] http://dx.doi.org/10.1556/0406.16.2015.001
7. *Túry F, Sáfrán Zs, Wildmann M, László Zs.* Hungarian adaptation of the Eating Disorder Inventory. Szenvedélybetegségek 1997;5:336-42. [Hungarian]
8. *Túry F, Czeglédi E, Papp I, Dukay-Szabó Sz, Babusa B, Güleç H, et al.* Assessment of eating behaviours in a representative Hungarian sample – with special focus on background factors. In: *Susánszky É, Szántó Zs* (eds.). Hungarian State of Mind 2013. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2013. p. 147-60. [Hungarian]
9. *Morgan JF, Reid F, Lacey JH.* The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. BMJ 1999;319:1467. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467
10. *Paksi B, Felvinczi K, Schmidt A.* Prevention/health promotion activity in public education. Research report. Budapest: Ministry of Education; 2004. [Hungarian]
11. *Brown T.* Confirmatory factor analysis for applied research. New York: Guildford Press; 2006.
12. *Székelyi M, Barna I.* Survival Kit to SPSS. Multivariate techniques for social researchers. Budapest: Typotex Kiadó; 2002. [Hungarian]
13. *Czeglédi E, Urbán R, Rigó A.* Obesity and body dissatisfaction. Magy Psychol Szle 2009;64:313-36. [Hungarian] http://dx.doi.org/10.1556/MPSzle.64.2009.2.2
14. *Friedman MA, Brownell KD.* Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation. Psychol Bull 1995;117:3-20. http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.117.1.3
15. Czeglédi E. Options of stress management in obesity treatment. Orv Hetil 2016;157:260-7. [Hungarian] http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30362

EGYEDI LORETA-ABNORMALITÁSOK VIZSGÁLATA IDIOPATHIÁS GENERALIZÁLT EPILEPSZIÁKBAN

CLEMENS Béla[1], PUSKÁS Szilvia[2], BESENYEI Mónika[3], KONDÁKOR István[4], HOLLÓDY Katalin[5], FOGARASI András[6], BENSE Katalin[7], EMRI Miklós[8], OPPOSITS Gábor[8], KOVÁCS Noémi Zsuzsanna[1], FEKETE István[2]

[1]Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály, Debrecen
[2]Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Debrecen
[3]Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen
[4]Tolna Megyei Balassa János Kórház, Ideggyógyászati Osztály, Szekszárd
[5]Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs
[6]Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Neurológiai Osztály, Budapest
[7]Bács-Kiskun Megyei Kórház, Gyermekneurológiai Szakrendelés, Kecskemét
[8]Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen

Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0107 | www.elitmed.hu

INDIVIDUAL EVALUATION OF LORETA ABNORMALITIES IN IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY

Clemens B, MD, PhD; Puskás Sz MD, PhD; Besenyei M, MD; Kondákor I, MD, PhD; Hollódy K, MD, PhD; Fogarasi A, MD, PhD; Bense K, MD; Emri M, MD, PhD; Opposits G, PhD; Kovács NZs; Fekete I, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):107–121.

Háttér és cél – Idiopathiás generalizált epilepsziában (IGE) gyűlnek az agykérgi ictogen állapotra vonatkozó strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei, de a kvantitatív EEG (qEEG) -jellemzőket csak csoportszinten vizsgálták. Munkánkban az EEG-háttértevékenység egyedi vonásait vizsgáltuk IGE-betegekben, gyógyszermentes és antiepileptikummal kezelt állapotban.
Módszerek – Prospektív vizsgálatban IGE-betegek nyugalmi-ébrenléti EEG-aktivitását elemeztük gyógyszermentes állapotban és a gyógyszeres kezelés 3–6. hónapja között. Emellett retrospektíve gyűjtött IGE-betegekben a qEEG-lelet állandóságát is vizsgáltuk. Tizenkilenc csatornás EEG-felvételekből betegenként összesen kétpercnyi háttértevékenységet elemeztük LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) módszerrel. A LORETA-aktivitás abszolút értékeit Z-transzformációnak vetettük alá, majd színkódoltan, MRI-templáton jelenítettük meg. A [+3Z] és [–3Z] közti intervallumon kívül eső értékeket kórosnak minősítettük.
Eredmények – 1. Gyógyszermentes állapotban a LORETA-lelet kóros volt a betegek 41–50%-ában. 2. A kóros esetekben nagy interindividuális változatosság jelentkezett. 3. IGE-betegek többségében a kóros aktivitást mutató agykérgi terület kétoldali és szimmetrikus volt. 4. A maximális eltérés a legtöbb IGE-betegben a frontális vagy temporalis kéregben jelentkezett. 5. A rohammentesség többnyire LORETA-normalizációval járt, a perzisztáló rohamok perzisztáló LORETA-abnormalitással.

Background – Contemporary neuroimaging methods disclosed structural and functional cerebral abnormalities in idiopathic generalized epilepsies (IGEs). However, individual electrical (EEG) abnormalities have not been evaluated yet in IGE patients.
Methods – IGE patients were investigated in the drug-free condition and after 3-6 month of antiepileptic treatment. To estimate the reproducibility of qEEG variables a retrospective recruited cohort of IGE patients was investigated. 19-channel resting state EEG activity was recorded. For each patient a total of 2 minutes EEG activity was analyzed by LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography). Raw LORETA values were Z-transformed and projected to a MRI template. Z-values outside within the [+3Z] to [-3Z] range were labelled as statistically abnormal.
Results – 1. In drug-free condition, 41-50% of IGE patients showed abnormal LORETA values. 2. Abnormal LORETA findings showed great inter-individual variability. 3. Most abnormal LORETA-findings were symmetrical. 4. Most maximum Z-values were localized to frontal or temporal cortex. 5. Succesfull treatment was mostly coupled with disappearence of LORETA-abnormality, persistent seizures were accompanied by persistent LORETA abnormality.
Discussion – 1. LORETA abnormalities detected in the untreated condition reflect seizure-generating property of the cortex in IGE patients. 2. Maximum LORETA-Z abnormalities were topographically congruent with structural

Levelező szerző (correspondent): Dr. PUSKÁS Szilvia, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika; 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. Telefon: (06-52) 255-341, fax: (06-52) 453-590, e-mail: szilvia.puskas@yahoo.com

Érkezett: 2014. augusztus 8. Elfogadva: 2014. november 27.

Megbeszélés – 1. A gyógyszermentes állapotban talált kóros LORETA-leletek a tartósan fennálló agykérgi ictogen állapotot jelzik. 2. A maximális individuális LORETA-abnormalitás lokalizációja megegyezik az irodalomból ismert strukturális agyi eltérések lokalizációjával és a rohamok kiindulásának helyével. 3. A gyógyszerhatás elemzése segíthet a gyógyszerre reagáló és nem reagáló betegek közti különbség vizsgálatában.

Kulcsszavak: *idiopathiás generalizált epilepsziák, EEG, LORETA, individuális vizsgálat*

abnormalities reported by other research groups. 3. LORETA might help to investigate drug effects at the whole-brain level.

Keywords: *idiopathic generalized epilepsies, EEG, LORETA, individual diagnosis*

Az idiopathiás generalizált epilepsziák (IGE) patogeneziséről és neurofiziológiájáról alkotott elképzelések sokáig experimentális adatokra épültek. A múlt század második felében kiforrott álláspont szerint az IGE neurofiziológiájának két pillére az agykéreg diffúz, epileptogén állapota (mild diffuse epileptogenic state) és a kóros thalamocorticalis oszcilláció[1]. Némi didaktikus célú egyszerűsítést megengedve, a „mild diffuse epileptogenic state" az agykéreg interictalisan is fennálló állapotára vonatkozik, a kórosan fokozott thalamocorticalis oszcilláció pedig a generalizált tüske-hullám szinkronizációval járó rohamokra. Az agykérgi diffúz epileptogén állapot koncepció biokémiai alapra épült, amelynek lényege az agykérgi, excitátoros hatású neuroaktív anyagok túlsúlya és a gátló hatású anyagok relatív elégtelensége[2–4]. A legtöbbet vizsgált „feline generalized epilepsy" modell sajátságai[2], és az akkori vizsgáló módszerek korlátai miatt sokáig nem merült fel ennek az állapotnak az anatómiai háttere. A klinikai elektroencefalográfusok által leírt fokális és lateralizált EEG-eltérések[5–7] nem illeszkedtek az experimentális ihletésű modellbe, de ez nem befolyásolta az uralkodó elképzelést. Figyelmen kívül hagyták az absence-betegek post mortem anyagában talált, epileptogén természetű hippocampalis eltéréseket is[8], amelyeket egy másik, valósághűbb IGE-modellben is leírtak[9]. Szemléletváltás csak az első kvantitatív MRI (qMRI) közlésekkel kezdődött, amelyek topográfiailag egyenetlen eloszlású agyszerkezeti eltéréseket mutattak ki IGE-betegekben[10, 11]. További vizsgálatok regionális és fokális szerkezeti eltéréseket, metabolikus zavart, receptoreloszlást és biokémiai abnormalitást mutattak ki IGE-betegek agyának számos területén[12–15]. E leleteknek köszönhetően számos kutató növekvő érdeklődéssel fordult az IGE-ben előforduló agyi rendellenességek felé. Az említett leletek és az ictogen képesség viszonyát azonban nem tudták megfejteni. A szerzők egy része a talált MRI, PET stb. abnormalitást mérlegelés nélkül kapcsolatba hozta a rohamokra való hajlammal, a mélyebben elemzők azonban átlátták, hogy ezek még nem bizonyítékok.

Munkacsoportunk az agykérgi „mild diffuse epileptogenic state" topográfiai eloszlását, idegélettani jellemzőit, gyógyszeres befolyásolhatóságát az ébrenléti EEG-háttértevékenység elemzése útján kereste[16]. A többi képalkotó módszer inkább a kóros elektromos aktivitás okainak vagy következményének vizsgálatára alkalmas. Gyógyszert nem szedő IGE-csoportokban teljesítmény-növekedést találtunk az abszolút δ- és τ-frekvenciasávban, az egészséges kontrollcsoporthoz képest[17]. Későbbi vizsgálatunkban e kóros tevékenység agykérgi generátorait lokalizáltuk a frontális, temporalis, parietalis és occipitalis lebenyek körülírt területeiben[18]. Ugyanezen módszereket valproát (VPA) és lamotrigin (LTG) -kezelés agykérgi hatásának jellemzésére is használtuk IGE-csoportokban, önkontrollos elrendezésben[19, 20]. IGE-formakörben eddig csoportos vizsgálatokat végeztünk. Jelen vizsgálatunk célja IGE-betegek individuális kvantitatív EEG (qEEG) vizsgálata, az alábbi célokkal és indoklással.

Érzékeny vizsgálómódszerek alkalmazása esetén előfordul, hogy a statisztikailag szignifikáns csoportkülönbség a betegek egy részére (akár kisebb hányadára) vezethető vissza, míg többségük az eltérést nem mutatja[10]. Ilyen eredmény a betegcsoport biológiai heterogenitására utal és serkenti annak kutatását.

Az egyes IGE-szindrómákon belül nagyobb a genetikai variabilitás, mint azt régebben gondoltuk[21]. A genetikai variabilitás az EEG-háttértevékenység rendellenességeiben is tükröződik[22]. IGE-csoportokban már igazolták a hagyományos elektroklinikai fenotípus és az EEG-háttértevékenység abnormalitásának kapcsolatát[18], de a csoporton belüli variabilitást még nem ismerjük. Ennek elemzését még akkor is érdemesnek tartjuk, ha párhuzamos genetikai tipizálásra nincs lehetőség.

Az individuális qEEG-eltérés antiepileptikum (AE) hatásra történő változása elősegítheti a gyógyszer agyra gyakorolt hatásának megértését. Esetleg elősegítheti a gyógyszer terápiás hatásában mutatkozó egyedi különbségek megértését. E feltevés az úgynevezett „key-lock principle" elvre épül.

Eszerint, ha valamely agyi diszfunkció qEEG-rendellenességgel jár, akkor a klinikailag sikeres kezelés az EEG-t is normalizálja[23]. IGE-csoportokban ez az elv csoportszinten érvényesül[19, 24], de individuálisan még nem vizsgálták.

A qEEG-vizsgálatok arra a feltevésre épülnek, amely szerint a genetikai meghatározottság[22] miatt az EEG-ontogenezis korai, látványos változásokat mutató szakasza után a qEEG-mutatók meglehetősen állandók. Csakhogy e következtetést egészséges személyek vizsgálatából szűrték le[25–27] és nem vizsgálták variabilitásukat kóros, de nem progreszszív kórállapotokban, mint az IGE-k. Vizsgálatunk mellékágaként megvizsgáltuk a normális és kóros qEEG-eredmények állandóságát a rendelkezésre álló IGE-betegek körében.

Betegek és vizsgálómódszerek

BETEGEK ÉS KONTROLLSZEMÉLYEK

A munkacsoport neurológus és gyermekneurológus tagjainak rendelésén megjelenő, újonnan vagy régebben diagnosztizált, gyógyszert nem szedő IGE-betegeket vontuk be vizsgálatunkba. A betegek szakmai protokoll szerinti „rutin" átvizsgálása során keletkezett adatok felhasználása a Kenézy Gyula Kórház Kutatásetikai Bizottságának engedélye alapján történt. Minden esetben a kezelő szakorvos döntött a kezelés megkezdéséről, gyógyszerválasztásról, alkalmazott dózisról, antiepileptikumszérumszint ellenőrzéséről, és ha szükséges volt, a kezelés módosításáról.

Beválasztási kritérium volt a megalapozott, klinikai és EEG-adatokra épített IGE-diagnózis[28]. Képalkotó vizsgálat készítéséről az elsőként észlelő neurológus vagy sürgősségi osztály orvosa, később a kezelőorvos döntött, de generalizált konvulziók esetén minden esetben koponya-CT vagy -MRI készült. A vizsgálatból kizáró kritérium volt bármely belszervi vagy neuropszichiátriai komorbiditás vagy egyéb tényező, amely a klinikai állapot vagy az EEG megítélését bizonytalanná tette. Generalizált tónusos-clonusos roham után három napon belül készült EEG-felvételeket kizártunk a vizsgálatból.

Típusos klinikai-EEG együttállás esetében a betegeket absence epilepszia (ABS), juvenilis myoclonusos epilepszia (JME), kizárólag generalizált tónusos-clonusos rohamokkal járó epilepszia (GTKR) csoportba soroltuk. Az ABS csoportba a gyermekkori és fiatalkori idiopathiás absence-betegeket vontuk össze. A fenti szindrómákba nem illeszthető, de klinikailag generalizáltnak tűnő rohamok és generalizált, bilateralis, szinkron és szimmetrikus interictalis EEG-kisülések társulása esetén a beteg a „külön nem megnevezett IGE" (IGE.KMN) csoportba került. A vizsgálatba bevontuk a kizárólag és egyértelműen alvásmegvonás utáni generalizált tónusos-clonusos rohamok (accidentalis rohamok) miatt jelentkező betegeket (ACCID). Vizsgálatunkban saját qEEG-adatbázisunkból képzett „normál kontroll" csoportot (NC, n=60) is felhasználtunk (lásd még *Statisztikai módszerek*).

Végül, a vizsgálat fő ágát képező prospektív beteggyűjtéstől függetlenül, Epi-Stat és EEG-adatbázisunkból kiválogattuk azon IGE-betegeket, akiknek két vagy több, azonos klinikai állapotban (gyógyszermentesen vagy változatlan gyógyszer mellett, változatlan klinikai állapotban) készült és elemzésre alkalmas minőségű felvétele volt. E betegek egy része a prospektív adatgyűjtésben is szerepel, és régebbi EEG-felvételeiket használtuk összehasonlítás céljára.

EEG-FELVÉTELI TECHNIKA

A vizsgálók saját munkahelyükön, de azonos generációjú Brain Quick System-II (Micromed S.p.A., Trevisio, Olaszország) digitális EEG-készülékkel dolgoztak. Jól képzett személyzet és jó felvételi körülmények biztosították a megfelelő minőséget. A 30–40 perces, csukott szemes felvételek délelőtt készültek kényelmes, fekvő helyzetben, ellazulást elősegítő körülmények között. Az éberségi állapotot az asszisztens felügyelte. A qEEG-elemzés a 10–20 rendszer 19 standard helyzetű elektródja és az úgynevezett „matematikai közös referencia" között kiszámolt potenciálkülönbségekre épült. A beépített alsó és felső szűrőállás 0,1 Hz és 33,6 Hz volt, az online mintavételi gyakoriság 128/mp, az analóg-digitális konverzió szintje 2^{12}. A teljes felvételt EDF formátumban juttatták el a vizsgálók az elemzés helyére, ily módon lehetőséget adva a háttértevékenység legjobb szakaszainak kiválogatására és az epileptiform elemek és egyéb részletek megtekintésére. A qEEG-elemzésre bármely okból nem alkalmas felvételek nem kerültek be a vizsgálatba. Ez nyolc alkalommal technikai okból állt elő, két esetben „low voltage" típusú tevékenység miatt, amely akadályozta az éber-relaxált állapot egyértelmű azonosítását.

EPOCH-VÁLOGATÁS

Minden felvételt azonos módon elemeztünk. A csukott szemek mellett elvezetett, éber-relaxált állapotot tükröző EEG-háttértevékenységből személyen-

ként 60, egyenként 2 mp-es szakaszt (epoch) válogattunk ki. E szakaszokat folyamatos α-ritmus jellemezte hátsó területi amplitúdó-maximummal. Nem tartalmaztak epileptiform vagy egyéb tranziens EEG-elemeket, műtermékeket és az éberségi szint változására utaló jeleket. Epoch-válogatási protokollunk meglehetősen szűk éberségi szint-tartományra vonatkozik[29], ezúton minimalizálva az éberségi szint változásaiból származó hatásokat.

KVANTITATÍV EEG-ELEMZÉS

A felvételeket a NeuroGuide Deluxe 2.8 qEEG-szoftverrel (www.appliedneuroscience.com) elemeztük, amely az EDF fájlt a LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) szoftverbe konvertálta. LORETA az úgynevezett inverz EEG-feladvány megoldásai közül a legvalószínűbbet kiválasztva, lokalizálja az EEG-tevékenység agykérgi generátorait (multiple distributed sources) a térben[30]. Terjedelmi okból a módszer leírása, jellemzése, validálása és kritikája tekintetében magyar nyelvű munkára hivatkozunk[31]. Igen röviden, LORETA a potenciálmezőből áramforrás-sűrűséget számít 2394 voxelre, amelyek az agykéreg 7×7×7 mm-es területeinek felelnek meg. Az áramforrás-sűrűség (current source density, CSD; mértékegysége Amper/m^2), amelyet a LORETA-irodalomban egyszerűen aktivitásnak neveznek, színkódolt formában jelenik meg a Montreali Neurológiai Intézetben létrehozott agyi MRI-templáton. Bármely voxelben mérhető a CSD mennyisége és a voxel anatómiai helyzete a Talairach-koordinátákkal jellemzett térben[32]. LORETA megjelenítheti az agyat tomográfiás formában és 3D rekonstrukcióban is. A CSD-értékek 1 Hz sávszélességű sávokra vonatkoznak (very narrow band, VNB). Például az 1 Hz VNB-ben kapott aktivitás értéke egyenlő a 0,5 és 1,0 Hz frekvenciákon kapott értékek átlagával. E vizsgálatunk a 0,5–8,0 Hz frekvenciatartományra szorítkozik, mert összes, eddigi IGE-qEEG vizsgálatunkban ebben a tartományban voltak markánsak és következetesek a beteg-kontroll csoportkülönbségek. A másik ok a Z-statisztika megbízhatósága ebben a tartományban (lásd *Statisztikai módszerek*).

A LORETA ALKALMAZÁSÁNAK IDEGÉLETTANI ALAPJA

Idegélettani szempontból a LORETA módszer által becsült CSD közel áll a skalpelektródok között mért feszültségkülönbséghez. A CSD a potenciálmező második, tér szerinti deriváltja[33]. A frekvenciatartományban ugyanott helyezkednek el a spektrális teljesítmény és a CSD csúcsértékei[34]. Az EEG-amplitúdó és LORETA egyaránt érzékeny a neuronok nagy csoportjaiban bekövetkezett EEG-szinkronizációra[35], amely epilepsziás működészavar esetében erőteljesen megváltozik, a skalp-EEG szintjén általában fokozódik. Azonban a CSD hűbben tükrözi az agykérgi töltésviszonyokat, mint az EEG-jel amplitúdója vagy spektruma.

VIZSGÁLATI HELYZETEK

Elemzés gyógyszermentes állapotban

Az összes gyógyszert nem szedő IGE-beteg szerepelt e vizsgálatban. Vizsgáltuk a kóros aktivitású (>3Z) voxelek alkotta agykérgi terület elhelyezkedését a frekvenciatartományban (mely VNB-kben jelenik meg) és anatómiai kiterjedését. Vizsgáltuk a maximális Z-értékű voxel elhelyezkedését a frekvenciatartományban (melyik VNB-ben található) és lokalizációját, a félteke és gyrus megjelölésével. Vizsgáltuk az abnormalitás intenzitásának vagy mértékének (Z) összefüggését az általa elfoglalt VNB-k számával és anatómiai kiterjedésével.

A kezdeti qEEG-eltérések terápiás hatást előre jelző értékének vizsgálata

Feltevésünk szerint a kezdeti normális LORETA-értékek kisebb mértékű agykérgi abnormalitást jeleznek, ezért e betegek nagyobbrészt rohammentesek lesznek, szemben azokkal, akikben a nagyobb mértékű agykérgi abnormalitás (kóros LORETA-értékek) miatt perzisztáló rohamok várhatók. A vizsgálat e részében azon ABS- és JME-betegek adatait használtuk fel, akiket a terápiás eredmény alapján egyértelműen a „rohammentes” vagy „perzisztáló rohamok” kategóriák egyikébe lehetett sorolni. A vizsgálatból kihagytuk az egyetlen beteget, akinél a terápiaválasztás (carbamazepin, CBZ) megkérdőjelezhető volt.

Antiepileptikumok klinikai és qEEG-hatásának együttes elemzése

A vizsgálat e része ABS- és JME-betegekre szorítkozott, akiknél a nagy rohamgyakoriság megkönnyítette a gyógyszerhatás megítélését. E csoportokban a beteg és a szülők beszámolóit EEG segítségével objektívebbé tehettük. A gyógyszeres EEG-vizsgálatra az első felvétel után három hónap múlva került sor, de legkésőbb hat hónapon belül. Az ABS- és JME-betegek esetében ekkora már eldőlt, hogy sikerül-e rohammentességet elérni. Összevetettük a kezelés hatására jelentkező qEEG-változást a klinikai állapot változásával. Klinikai és qEEG-kimenetel tekintetében egyaránt kétféle minősítést

alkalmaztunk: „normalizáció” klinikai értelemben a rohamok megszűnését, qEEG-értelemben a LORETA-abnormalitás eltűnését jelentette; a „nem normalizáció” perzisztáló rohamokat és LORETA-abnormalitást jelentett.

STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Vizsgálatunkban az abszolút CSD-értékeket a LORETA normatív adatbázis[36] segítségével Z-transzformációnak vetettük alá. A Z-érték a statisztikailag értelmezett távolságot fejezi ki, amely az individuális CSD-érték és annak normatív középértéke (Z=0) között van. Az utóbbit a beteggel megegyező életkorú, az egészséges populáció sajátságait tükröző mintából számítják minden voxelre és VNB-re. A qEEG-változók populációs eloszlásából kiindulva, a +3 és –3 közötti Z-értékek 99%-os valószínűséggel a normális intervallumába tartoznak, míg az említett intervallumon kívül esők kórosnak minősülnek. A normalitás-abnormalitás Z-alapú megítélése a qEEG területén jól bevált módszer[37], de a Z-érték élettani, orvosi szempontú értelmezéséhez tisztában kell lenni a statisztikai és biológiai szignifikancia közti különbséggel[38]. Idegélettani szempontból pozitív Z-értékek fokozott, negatív Z-értékek csökkent EEG-szinkronizációra utalnak.

A Z-statisztika alkalmazásának feltétele, hogy a vizsgált individuum biológiailag (ami esetünkben agyi morfológiát és az általa determinált EEG-aktivitást jelent) hasonlítson a referenciapopulációhoz, és az EEG-vizsgálat és mintaválogatás is hasonló körülmények között történjék. Az irodalom szerint az első feltétel teljesül, mert a Föld különféle embercsoportjainak qEEG-értékei között nincs statisztikailag szignifikáns populációs különbség[37]. A két nagy, USA-beli qEEG-adatbázis adatai is nagymértékben hasonlók[39]. Azonban mindez nem jelent feltétlen és minden részletre kiterjedő egyezést, különösen, ha a felvételi technika és az epoch-válogatási szokások nem pontosan azonosak. Ezért előbb saját, 60 egészséges személyre kiterjedő normatív adatbázisunkat (NC-csoport) vizsgáltuk meg annak eldöntésére, mennyire megbízható magyar betegeket az USA-adatbázis középértékeihez viszonyítani. A NC-csoport életkori összetétele statisztikailag igen hasonló volt az általunk vizsgált IGE-csoport egészéhez. Z=±3 küszöbértékek mellett az 1–8 Hz VNB tartományban csak három személyben jelentkezett a küszöbértéken túli érték az NC-csoportban, ami legalább 95%-os biztonságot jelent a fals pozitivitás megítélése szempontjából. A 9–25 Hz tartományban ennél több volt a küszöbértékeket meghaladó érték.

Egyéb statisztikai módszerek: a binomiális eloszlások vizsgálatához kontingenciatáblázatot és Fisher-féle „egzakt” tesztet választottunk, korreláció vizsgálata (a Z-transzformált adatok Gauss eloszlása miatt) Pearson módszerével történt[40].

Eredmények

A vizsgálat fővonalában szereplő, prospektíve gyűjtött betegek főbb adatai az **1. táblázatban** szerepelnek. Az életkori megoszlás (a vizsgálatban szereplő gyógyszermentes felvétel idején) az **1. ábrán** látható. Nyolcvankét beteget vizsgáltunk (29 ABS, 23 JME, 16 GTKR, öt IGE.KMN, kilenc ACCID), ami ugyanennyi, gyógyszermentes állapotban készült EEG-felvétel elemzését jelentette. Páros EEG-vizsgálat (gyógyszermentes és gyógyszerelt állapotban) történt 18 ABS- és 14 JME-betegben.

LORETA-ELTÉRÉSEK GYÓGYSZERMENTES ÁLLAPOTBAN

A kezeletlen állapotban kapott LORETA-eltérések VNB-k szerinti megoszlását, a kóros működésű agykérgi terület kiterjedését és a maximális eltérés (Zmax) lokalizációját az **1. táblázat** tartalmazza. A maximális eltérés frekvenciáján talált abnormalitás topográfiája az **2–4. ábrákon**, Zmax pontos lokalizációja az **5. ábrán** látható. Az aktivitás a maximum helyéről minden irányban csökkenő gradienst mutatott a térben és a frekvenciaspektrumban is. Helyszűkében betegenként csak egy, 3D nézetet mutatunk be, amelyen az abnormalitás legnagyobb kiterjedésben ábrázolódik. Kezeletlen állapotban kóros Z-értéket találtunk egy vagy több VNB-ben 12 ABS-beteg (41%), 11 JME-beteg (48%) és nyolc GTKR-beteg esetében (50%). Nem volt kóros eltérés az IGE.KMN-csoportban. Az ACCID-csoportban négy esetben volt kóros eltérés (44%). Egy ACCID-beteg kivételével az összes eltérés pozitív előjelű volt. A kóros értékek többsége a Z=3,0–6,0 intervallumban helyezkedett el, Z=8,0 volt a legnagyobb kóros érték. Az NC-csoportban három kóros érték jelentkezett a –4,2 és +3,9 közti intervallumban (5%), ebből kettő pozitív, egy negatív előjelű volt.

ABS-betegek

Kórosan nagy aktivitású agykérgi területek változó számú VNB-ben és változó topográfiai eloszlásban jelentek meg. Az érintett VNB-k száma egy és nyolc között volt. Topográfia tekintetében az abnormalitás kiterjedése változó volt (**2. ábra**).

1. táblázat. *A vizsgálat fővonalában szereplő betegek főbb adatai, életkoruk a gyógyszermentes állapotban és gyógyszerhatás alatt készült EEG-vizsgálat idején. A táblázatban az összes beteg összes, elemzett felvétele szerepel. A kóros (>3Z) LORETA-eltérések frekvencia (1–8 Hz VNB) szerinti eloszlása: Fehér négyzetek: VNB normális Z-értékkel. Szürke négyzetek: VNB kóros Z-értékkel. A maximális eltérést mutató VNB-ben számszerűen szerepel a Z-érték. Látható a LORETA-eltérést (Z>3) mutató voxelek anatómiai elhelyezkedése és a maximális Z-érték helye*

Betegek				LORETA-eltérések 1–8 Hz között											
Kód	Élet-kor	Diag-nózis	Terápia	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	Abnormalitás kiterjedése félteke	lebeny	Maximális Z-érték félteke	gyrus
p1	29,2	CAE	NAE												
p2	12,4	CAE	NAE												
p2	12,7	CAE	ES												
p5	19,0	JAE	NAE												
p5	19,4	JAE	LTG												
p6	6,3	CAE	NAE												
p12	10,0	CAE	NAE												
p12	10,6	CAE	VPA					3,7				BJ	FT	J	IFG
p13	9,3	CAE	NAE												
p13	10,3	CAE	VPA												
p17	8,4	CAE	NAE								5,2	BJ	F	J	SFG
p17	8,6	CAE	VPA				–3,4					BJ	F	BJ	AC
p19	17,7	CAE	NAE												
p23	14,1	CAE	NAE	4,1								BJ	FTP	B	MTG
p23	14,4	CAE	VPA	3,7								BJ	FTP	B	MTG
p24	10,4	CAE	NAE								3,4	J	F	J	IFG
p24	10,7	CAE	VPA												
p26	8,8	CAE	NAE												
p30	34,9	JAE	NAE					5,2				BJ	FTPO	BJ	CG
p33	25,5	JAE	NAE				4,7					BJ	TO	J	PHG
p33	27,8	JAE	LEV,TOP,BZ				4,6					BJ	TO	B	PHG
p35	7,3	CAE	NAE		4,0							BJ	FT	B	INS
p35	7,7	CAE	VPA												
p36	8,0	CAE	NAE					3,1				BJ	P	BJ	PCG, PCu
p36	14,0	CAE	VPA												
p39	10,2	CAE	NAE												
p39	10,4	CAE	VPA												
p40	26,0	CAE	NAE												
p41	6,1	CAE	NAE								4,5	BJ	FP	BJ	SFG
p41	6,6	CAE	VPA							4,0		BJ	FT	B	SFG
p46	9,9	CAE	NAE												
p47	16,6	CAE	NAE												
p47	17,0	CAE	LEV												
p51	12,2	CAE	NAE												
p51	14,0	CAE	VPA												
p61	8,8	CAE	NAE												
p62	12,2	CAE	NAE								3,8	BJ	P	B	IPL
p65	7,3	CAE	NAE			3,1						B	F	B	IFG
p65	7,7	CAE	VPA												
p67	35,0	CAE	NAE								3,1	J	TP	B	PCG, STG
p71	9,9	CAE	NAE												
p71	10,1	CAE	VPA												
p72	12,0	CAE	NAE												
p72	12,2	CAE	VPA,LTG												
p80	54,3	CAE	NAE								4,6	BJ	F	BJ	MFG
p80	54,3	CAE	VPA								5,1		FT		
p90	11,0	CAE	NAE												
p3	15,1	JME	NAE												
p3	15,4	JME	LTG												
p4	13,3	JME	NAE								3,3	BJ	F	BJ	OG, SFG
p4	13,7	JME	VPA												

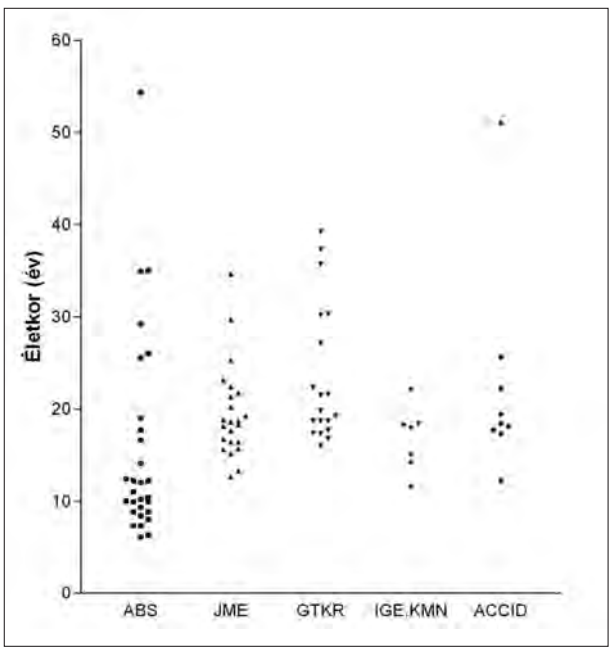
1. táblázat. *Folytatás*

Betegek				LORETA-eltérések 1–8 Hz között											
Kód	Élet-kor	Diag-nózis	Terápia	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	Abnormalitás kiterjedése félteke	lebeny	Maximális Z-érték félteke	gyrus
p7	22,4	JME	NAE						3,3			BJ	F	BJ	GC
p7	14,2	JME	CBZ								3,2	BJ	F	LR	AC
p8	20,2	JME	NAE												
p8	20,4	JME	VPA												
p10	34,6	JME	NAE					3,4				J	T	R	FG
p11	18,3	JME	NAE								3,8	BJ	FT	R	ITG
p15	17,6	JME	NAE												
p15	18,0	JME	LEV												
p16	25,3	JME	NAE				4,5					BJ	TO	R	FG
p16	25,7	JME	VPA				4,1					BJ	TO	R	FG, PHG
p18	15,7	JME	NAE												
p18	20,9	JME	VPA												
p22	18,6	JME	NAE												
p22	19,7	JME	VPA												
p25	23,1	JME	NAE				6,4					BJ	FTP	BJ	CG
p27	18,7	JME	NAE								8,0	BJ	FT	J	MFG
p29	12,6	JME	NAE												
p29	21,5	JME	LTG, LEV												
p31	18,1	JME	NAE												
p31	18,3	JME	LEV												
p32	15,6	JME	NAE								3,7	B	FT	B	PreCG
p32	16,1	JME	VPA												
p37	21,7	JME	NAE												
p37	21,8	JME	VPA												
p42	18,8	JME	NAE								3,3	BJ	T	B	FG
p42	19,0	JME	VPA								3,5	BJ	T	B	FG
p45	21,3	JME	NAE												
p53	19,2	JME	NAE												
p82	16,4	JME	NAE												
p84	29,7	JME	NAE							3,0		BJ	P	BJ	PCL, PCu
p86	16,7	JME	NAE												
p86	17,5	JME	VPA												
p93	16,4	JME	NAE				3,0					B	T	B	FG
p9	18,7	GTKR	NAE												
p14	37,3	GTKR	NAE												
p21	21,5	GTKR	NAE								3,2	J	T	J	PHG
p34	30,3	GTKR	NAE				4,2					J	T	J	PHG, FG
p38	17,7	GTKR	NAE												
p44	19,2	GTKR	NAE						4,9			BJ	FTP	BJ	AC
p49	18,7	GTKR	NAE					3,4				BJ	F	BJ	SG
p50	35,7	GTKR	NAE												
p54	18,7	GTKR	NAE												
p68	17,3	GTKR	NAE												
p69	16,8	GTKR	NAE												
p74	30,2	GTKR	NAE					4,5				BJ	TPO	B	PHG
p89	19,8	GTKR	NAE								4,4	BJ	FT	BJ	OG, RG
p91	39,2	GTKR	NAE							6,3		BJ	FTP	B	PreCG
p94	27,1	GTKR	NAE							3,7		BJ	FT	B	SC
p98	17,4	GTKR	NAE												
p43	11,6	IGE.KMN	NAE												
p73	15,1	IGE.KMN	NAE												
p95	18,0	IGE.KMN	NAE												
p99	14,2	IGE.KMN	NAE												
p100	18,5	IGE.KMN	NAE												
a01	17,3	ACCID	NAE						4,1			B	FP	B	PreCG

1. táblázat. *Folytatás*

Betegek				LORETA-eltérések 1–8 Hz között											
Kód	Élet-kor	Diag-nózis	Terápia	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	Abnormalitás kiterjedése félteke	lebeny	Maximális Z-érték félteke	gyrus
a02	18,4	ACCID	NAE												
a03	19,4	ACCID	NAE						3,9			J	T	J	PHG
a04	25,6	ACCID	NAE												
a05	22,2	ACCID	NAE												
a06	17,7	ACCID	NAE												
a07	18,1	ACCID	NAE												
a08	51,0	ACCID	NAE	–3,6								B	FT	B	PCG, TTG
a09	12,2	ACCID	NAE							3,3		BJ	FT	B	STG

CAE: gyermekkori absence epilepszia, JAE: juvenilis absence epilepszia, GTKR: kizárólag generalizált tónusos-clonusos rohamokkal járó epilepszia, IGE.KMN: nem specifikálható idiopathiás generalizált epilepszia szindróma. ACCID: kizárólag alvásmegvonás provokálta, generalizált tónusos-clonusos (accidentalis) rohamok. NAE: gyógyszermentes állapot, BZ: benzodiazepin, ES: etosuximid, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigin, TOP: topiramat, VPA: valproat. Oldaliság (félteke): B: bal, J: jobb. Lebenyek: F: frontális, T: temporalis, P: parietalis, O: occipitalis, INS: insula. Gyrusok (egyértelműség kedvéért a LORETA-szoftverben szereplő angol kifejezésekkel és rövidítésekkel): AC: anterior cingulate; CG: cingulate gyrus; FG: fusiform gyrus; IFG: inferior frontal gyrus; IPL: inferior parietal lobule; MFG: middle frontal gyrus; MTG: middle temporal gyrus; OG: orbital gyrus; PCG: postcentral gyrus; PCu: precuneus; PHG: parahippocampal gyrus; PreCG: precentral gyrus; RG: rectal (straight) gyrus; SFG: superior frontal gyrus; SG: subcallosal gyrus; SPL: superior parietal lobule; STG: superior temporal gyrus; TTG: transverse temporal gyrus.



1. ábra. *A betegek életkor szerinti megoszlása a gyógyszermentes EEG-felvétel idején*

Szimmetrikus volt az esetek nagyobb részében, különösen nagyobb Z-értékek esetében. Az egy féltekére lokalizálódó eltéréseknél a Z-érték alig haladta meg a küszöböt, ezért elképzelhető, hogy e betegekben (p24, p65, p67) az abnormalitás biológiailag szintén kétoldali, de a statisztikai küszöböt csak az egyik féltekében lépi át. Frekvencialokalizáció összefüggés is mutatkozott, amennyiben a 8 Hz-nél észlelt kóros terület legtöbbször a frontális lebenyt érintette, míg a kisebb frekvenciákon jelentkező abnormalitás elsősorban a többi lebenyben jelentkezett.

A Zmax-érték hat esetben 8 Hz-nél jelentkezett, a másik hat esetben az 1–7 Hz VNB-k valamelyikében. Topográfia tekintetében Zmax két kivételtől eltekintve a frontális vagy temporalis lebenyben jelentkezett, a fennmaradó két esetben (p35, p36) az insulában, illetve a parietalis lebenyben találtuk.

JME-betegek

Kórosan nagy aktivitású agykérgi területek e csoportban is változó számú VNB-ben és topográfiai eloszlásban jelentkeztek (**3. ábra**). Az abnormalitás topográfiai elhelyezkedése és kiterjedése változó volt, de szimmetriája jellemző volt JME-betegek esetében is.

Zmax öt esetben 8 Hz-nél jelentkezett, a többi esetben az 4–7 Hz VNB-k valamelyikében. Topográfiailag Zmax jellemzően a frontális vagy temporalis lebenyben jelentkezett, a kivételt jelentő egy esetben parietalisan volt (p84).

GTKR-betegek

Kórosan nagy aktivitású agykérgi területek változó számú VNB-ben és topográfiai eloszlásban jelentkeztek (**4. ábra**, felső rész). Az abnormalitás topográfiai kiterjedése nagy individuális különbségeket mutatott, de nagyjából szimmetrikus volt a betegek többségében. Zmax minden esetben a frontális vagy temporalis kéregben volt.

ACCID-betegek

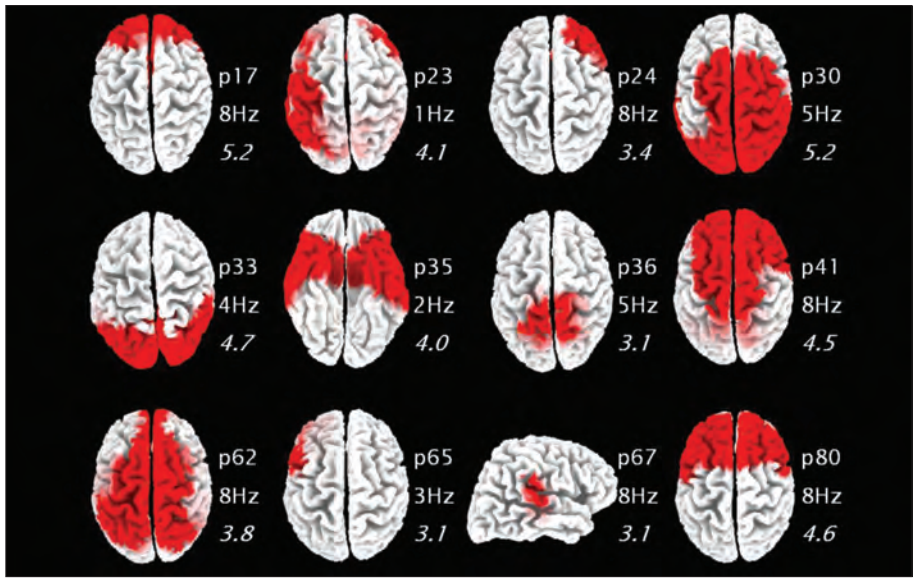
A négy, kóros értékeket mutató beteg közül három esetben az egyik féltekére szorítkozott a LORETA-eltérés, amely két esetben fokozott, egy esetben csökkent aktivitást jelzett, különböző frekvenciákon. Csupán egy esetben jelentkezett bilateralis, fokozott aktivitás (**4. ábra**, alsó rész). A pozitív előjelű Zmax-értékek a frontális és temporalis lebenyben voltak, a csökkent aktivitást mutató beteg esetében a szélső, azaz legkisebb érték (Zmin) a parietalis lebenyben helyezkedett el.

Összefüggés a LORETA-abnormalitás mértéke (Z) és a frekvenciatartományban mutatott kiterjedése között

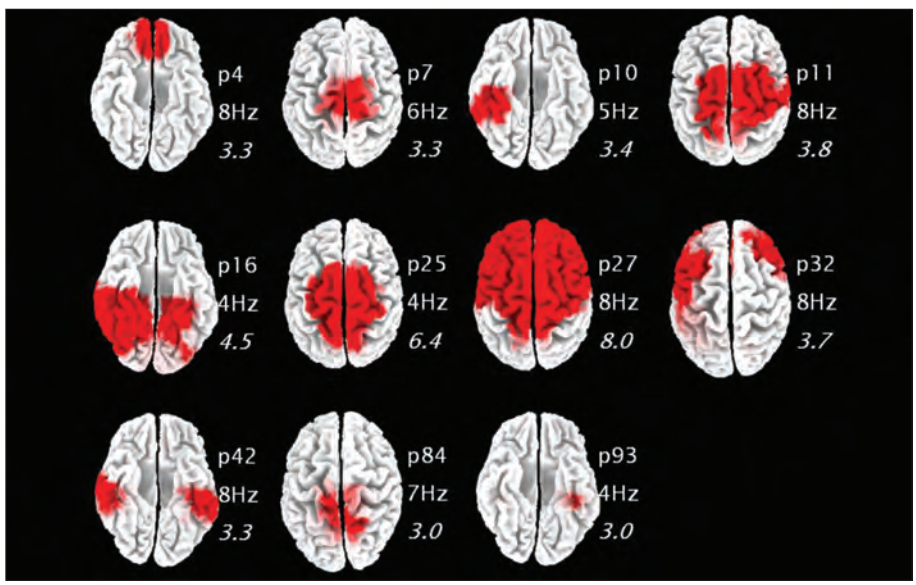
A gyógyszermentes állapotban nyert LORETA-eredményekben megvizsgáltunk, miként korrelál az abnormalitás mértéke (az elemzésben kapott maximális Z-érték, függetlenül a frekvenciatengelyen való helyzetétől) a kóros eltérést mutató VNB-k számával. Jelentős és statisztikailag szignifikáns korrelációt kaptunk a két értéksor között (R=0,50, p=0,0026).

Összefüggés a LORETA-abnormalitás mértéke (Z) és anatómiai kiterjedése között

A gyógyszermentes állapotban nyert LORETA-eredményekben megvizsgáltuk, miként korrelál az abnormalitás mértéke (Z) és anatómiai kiterjedése. Az utóbbit a 17 horizontális tomográfiás szeletet feltüntető LORETA-megjelenítési módban vizsgáltuk. Betegenként kijelöltük a maximális Z-eltérést mutató VNB-t, amelyben meghatároztuk a kóros LORETA-értékeket mutató szeletek számát, majd korrelációt számítottunk a Zmax és a kóros aktivitást tartalmazó szeletek száma között. Itt is jelentős és statisztikailag szignifikáns korreláció mutatkozott a két értéksor között (R=0,55, p=0,007).



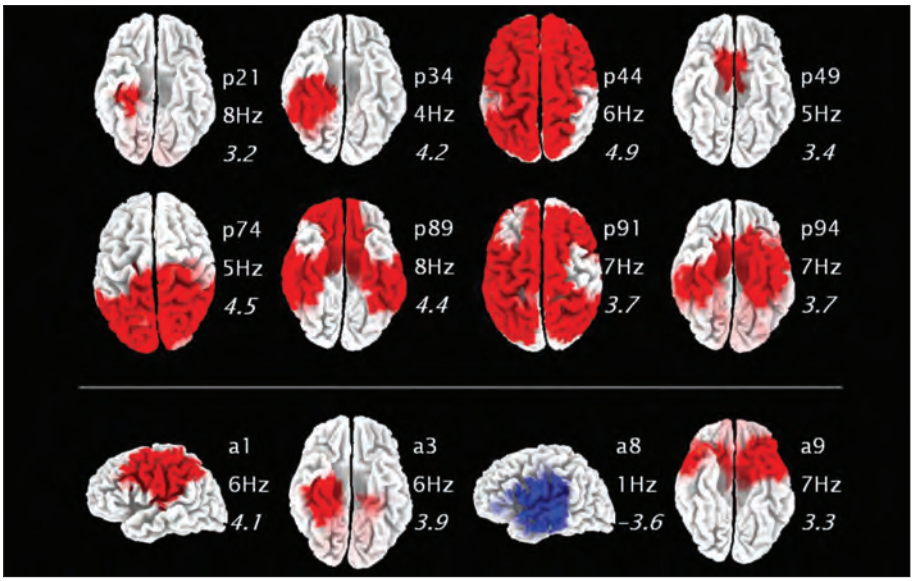
2. ábra. *Absence-betegek kóros LORETA-értékekkel. A 3D képek közül legtöbbször a felülnézeti mutatta legjobban az abnormalitás kiterjedését, a két kivétel p35 (alulnézet) és p67 (jobb félteke). Piros szín a kóros (>3Z) aktivitású voxeleket jelzi. Minden 3D kép jobb oldalán a beteg sorszáma (p) szerepel, alatta a VNB (Hz), amelyben a maximális eltérés jelentkezett, ez alatt a maximális Z-érték (dőlt formátumban)*



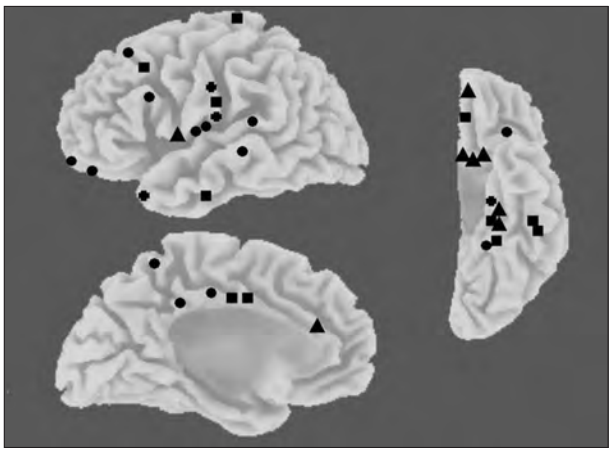
3. ábra. *JME-betegek kóros LORETA-értékekkel. A 3D képek közül többször a felülnézeti mutatta legjobban az abnormalitás kiterjedését, ritkábban az alulnézet informatívabb (p4, p10, p16, p42, p93). Piros szín a kóros (>3Z) aktivitású voxeleket jelzi. Minden 3D kép jobb oldalán a beteg sorszáma (p) szerepel, alatta a VNB (Hz), amelyben a maximális eltérés jelentkezett, ez alatt a maximális Z-érték (dőlt formátumban)*

TERÁPIÁS HATÁS ELŐREJELZÉSE A KEZDETI LORETA-ELTÉRÉSEK ALAPJÁN

Kezdetben (gyógyszermentes állapotban) kóros LORETA-eredményt mutató betegeink közül adek-



4. ábra. *GKTR-betegek (felső és középső képsor) és ACCID-betegek (alsó képsor) kóros LORETA-értékekkel. A 3D képek közül az abnormalitás kiterjedését legjobban demonstráló nézet szerepel. Piros szín a kórosan fokozott (>3Z) aktivitású voxeleket jelzi, kék szín a kórosan csökkent (<–3Z) aktivitásúakat. A 3D képek jobb oldalán a GKTR-betegek sorszáma (p) vagy az ACCID-betegek sorszáma (a) szerepelnek, alattuk a VNB (Hz), amelyben a maximális eltérés jelentkezett, ez alatt a maximális Z-érték (dőlt formátumban)*



5. ábra. *Maximális LORETA-értékek (Zmax) lokalizációja gyógyszermentes állapotban. Minden beteget egy elem jelöl (kör: absence epilepszia, négyzet: juvenilis myoclonusos epilepszia, háromszög: epilepszia kizárólag generalizált tónusos-clonusos rohamokkal, kereszt: accidentalis rohamok). A lateralis nézetben a Sylvius-árokban ábrázolt két kör valójában az insulában van. Az egyszerűség kedvéért minden Zmax-értéket a bal félteke 3D MRI-templátjára vetítettünk. Bal oldalon felül: lateralis nézet, bal oldalon alul: medialis nézet, jobb oldalon: alulnézet*

vát terápiás próbálkozás 11 esetben rohammentességet eredményezett, négy betegben perzisztáltak a rohamok. Kezdetben normális LORETA-eredményű betegeink közül 15 rohammentes lett, egy nem. Tehát feltevésünk nem igazolódott, nem volt statisztikailag szignifikáns összefüggés a kezdeti normális LORETA-eredmény és a rohammentesség, a kóros LORETA-eredmény és a perzisztáló rohamok között (Fisher-teszt, p=0,15).

A KEZELÉS KLINIKAI ÉS QEEG-HATÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE

A „key-lock principle” érvényesülését eleve nem lehetett vizsgálni 17 betegben, akik egyik állapotban sem mutattak kóros LORETA-eltérést. Rohammentesség és a kezdeti LORETA-abnormalitás megszűnése következett be hét betegben (p17, p24, p35, p65 ABS-betegek és p4, p32 JME-betegek). Négy betegben perzisztáltak a rohamok és a LORETA-lelet is kóros maradt (p33, p80 ABS-betegek és p7, p16 JME-betegek). Közülük három esetben ez terápiás gyógyszerszint mellett történt, a negyedikben vérszintet nem vizsgáltak. További három beteg rohammentes lett, de LORETA-normalizáció nem következett be (p23, p41 ABS-betegek, p42 JME-beteg). Esetükben feltűnő volt a LORETA-abnormalitás hasonlósága gyógyszermentes és gyógyszerelt állapotban. Így összesen 11 beteg (hét reszponder, négy rezisztens) adatai igazolták a párhuzamos klinikai és EEG-változás tételét (key-lock principle), míg három beteg adatai ellene szóltak. Egy beteg (p12) nem volt értékelhető e szempontok szerint, mert a kezdeti normális LORETA-lelet a kezelés során (amikor az absence-ok és epileptiform EEG-eltérések eltűntek, viszont forszírozott normalizációra utaló panaszok léptek fel) kórosra változott. Az összes többi betegben nem mutatkozott neurotoxicitásra utaló tünet vagy egyéb komorbiditás, komplikáció, amely az értékelést akadályozta volna.

A LORETA-RENDELLENESSÉGEK ISMÉTLŐDÉSE MEGISMÉTELT FELVÉTELEKBEN

Tizennégy IGE-beteg esetében volt lehetőség ugyanazon feltételek mellett (gyógyszermentesen és/vagy azonos gyógyszerelés mellett) megismételt felvételek vizsgálatára. Összesen 19 összehasonlítás történt **(2. táblázat)**. A két felvétel közti időtartam 0,5 hónaptól 9 évig terjedt. Az időtartamtól és a gyógyszermentes vagy gyógyszerelt állapottól

2. táblázat. *LORETA-eltérések állandóságának vizsgálata ismételt EEG-felvételekben. A retrospektíve gyűjtött betegek főbb adatai, életkoruk az első és ismételt vizsgálatok idején. A kóros (>3Z) LORETA-eltérések frekvencia (1–8 Hz VNB) szerinti eloszlása: fehér négyzetek: VNB normális Z-értékkel, szürke négyzetek: VNB kóros Z-értékkel. A maximális eltérést mutató VNB-ben számszerűen szerepel a Z-érték. Látható a LORETA-eltérést (Z>3) mutató voxelek anatómiai elhelyezkedése a félteke és lebeny megjelölésével. A rövidítések megegyeznek az 1. táblázatban szereplőkkel*

Betegek				LORETA-eltérések									
Kód	Diagnózis	Terápia	Életkor	1 Hz	2 Hz	3 Hz	4 Hz	5 Hz	6 Hz	7 Hz	8 Hz	Abnormalitás félteke	kiterjedése lebeny
p30	JAE	NAE	34,9					5,2				B, J	FTPO
p30	JAE	NAE	40,2					6,7				B, J	TPO
p33	JAE	LEV	25,8				5,3					B, J	TO
p33	JAE	LEV	27,8				4,6					B, J	TO
p76	JAE	VPA	37,4										
p76	JAE	VPA	37,6										
p80	CAE	VPA	54,3								5,1	J	FT
p80	CAE	VPA	54,4						3,7			J	TP
p3	JME	NAE	15,1										
p3	JME	NAE	15,4										
p15	JME	LEV	18,0										
p15	JME	LEV	20,8										
p25	JME	NAE	23,1				6,4					B, J	FTP
p25	JME	NAE	23,1								4,4	B, J	FTP
p29	JME	NAE	12,6										
p29	JME	NAE	21,3										
p29	JME	LTG	12,7										
p29	JME	LTG	21,2										
p37	JME	NAE	21,7										
p37	JME	NAE	21,7										
p37	JME	VPA	21,8										
p37	JME	VPA	21,9										
p56	JME	VPA	31,4										
p56	JME	VPA	35,7										
p21	GTKR	NAE	21,5								3,2	J	T
p21	GTKR	NAE	21,6										
p21	GTKR	NAE	22,3										
p49	GTKR	VPA	18,9										
p49	GTKR	VPA	19,2										
p49	GTKR	VPA	20,2										
p96	GTKR	NAE	16,0										
p96	GTKR	NAE	21,8										
p95	IGE.KMN	NAE	18,0										
p95	IGE.KMN	NAE	18,3										
p95	IGE.KMN	NAE	22,1										

függetlenül, a kezdetben normális LORETA-eredmények normálisak maradtak, a kezdetben kóros felvételek kórosak maradtak az ismétlésben is. A kezdetben kóros esetekben az eltérés intenzitása és kiterjedése is hasonló maradt lebenyszinten. Egyetlen esetben (p21) jelentkezett kis intenzitású és kis kiterjedésű abnormalitás az első gyógyszermentes felvételen, de a második és harmadik, szintén gyógyszermentes állapotban készült felvételen már nem volt kóros érték.

Megbeszélés

IGE-formakörben az EEG-háttértevékenység individuális elemzése eddig úgyszólván érintetlen terület volt. Megelőző vizsgálatok hiányában a diszkusszió egyéb területeken folyó idegélettani, epilepszia, és IGE-kutatások eredményeire irányul, amelyek eredményeinkkel egybeesnek, interdiszciplináris megközelítést kínálnak, vagy továbblépésre sürgetnek a vizsgáló módszerek területén.

INDIVIDUÁLIS LORETA-ABNORMALITÁS ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA ÉS KAPCSOLÓDÓ MÓDSZERTANI ÉSZREVÉTELEK

Z=3 statisztikai küszöb mellett IGE-betegeink 41–50%-ában jelentkezett kóros eltérés az 1–8 Hz frekvenciatartományban. Ez az adat azonban módszerfüggő, mert a Z-küszöb csökkentésével növelhető a szenzitivitás, viszont csökken a specificitás. Annyi bizonyos, hogy a qEEG-abnormalitások jelentős individuális különbségeket mutatnak egy IGE-szindrómán belül. Hasonló variabilitás mutatkozott JME-betegek qMR-vizsgálata során[10]. Ezért ajánlatosnak tartjuk, hogy multimodális jelleggel (például qMRI és qEEG) közelítsünk az interictalis, ictogen agyi rendellenességhez. Ez az elképzelés a gócos epilepsziák körében már régóta elfogadott és hasznosnak bizonyult a gyakorlatban[41].

Nem valószínű, hogy a „LORETA-negatív" vagy „qMRI-negatív" IGE-esetekben[10] csakugyan nincs agyszerkezeti és elektromos eltérés. Valószínűbb, hogy van, de nem kimutatható a Z-statisztikára épülő eljárásokkal[42]. Ez esetben viszont a vizsgálómódszerek finomítására, a kóros és egészséges szövet morfológiai és elektromos jellemzőit jobban elkülönítő technikákra van szükség. Itt és más vizsgálatainkban is feltűnt, hogy „LORETA-negatív" betegekben, gyógyszer szedésétől függetlenül, minden agyi terület LORETA aktivitása, minden frekvencián, alacsony, Z=0 és Z=–3 között van. Vizsgálatunkban 17 betegnél kaptunk ilyen eredményt. Az „álnegatív" esetekért a normatív adatbázisok nem teljesen helytálló alaptétele is felelős lehet. Eszerint a nyugalmi EEG morfológiai-élettani alapjai minden emberben azonosak[37], holott tudjuk, hogy ez csak a populáció 80-90%-ára érvényes. Ez egyben a Z-statisztika korlátját is jelenti.

További, módszertani vonatkozású észrevétel, hogy a LORETA abnormalitás számos betegben egyetlen VNB-ben jelentkezik, ami a keskeny sávok használata mellett szól[43]. Egészséges személyekben is indokolt az egyedi spektrum (benne a közép- és csúcsfrekvenciák) vizsgálata[44]. Epilepszia esetében bonyolíthatja a kérdést, hogy a δ-, τ-frekvenciasávok mögött álló neuronalis hálózat nem ugyanaz, mint egészséges személyekben[45].

POZITÍV ELŐJELŰ LORETA-ELTÉRÉSEK IDEGÉLETTANI HÁTTERE

Betegeink körében egy kivételével az összes LORETA-eltérés pozitív előjelű volt, ami – az idegélettani részben elmondottak értelmében – kóros mértékben fokozott EEG-szinkronizációra utal. A fokozott EEG-szinkronizácó idegélettanának ismertetése nem feladatunk, csupán megemlítjük, hogy az agykéreg finomszerkezeti és kémiai abnormalitásai egyaránt okozhatják[46, 47]. Újabban több, kóros neuronalis működést írtak le, amelyek fokozott, lokális EEG-szinkronizációt tarthatnak fenn interictalis állapotban[48–52]. Fokozott agykérgi excitabilitás és vele járó fokozott neuronalis szinkronizáció generalizált tüske-hullám típusú rohamok jelentkezésére hajlamosít[3, 4, 53], ezért LORETA-eredményeinket ictogen képesség jeleként értékeljük. Emellett szóló további érvek alább szerepelnek (lásd *A maximális kóros aktivitás lokalizációja*).

LORETA-ELTÉRÉS MINT RÉSZFENOTÍPUS

A hagyományosan értelmezett elektroklinikai fenotípus mellett az EEG-háttértevékenység is része a fenotípusnak[22]. Az IGE-fenotípus (szindróma) és az EEG-háttértevékenység rendellenessége közti kapcsolat csoportszinten már igazolódott[18], és úgy gondoljuk, individuális szinten is értelmezhető. Betegeink nagyobb részében bilateralis, szimmetrikus LORETA-eltérést találtunk, ami összhangban van mindkét félteke érintettségével a genetikailag meghatározott agyi betegségekben. Ezzel ellentétben, négy ACCID-betegünk közül háromban unilateralis LORETA-eltérést találtunk. Őket fokozott rohamkészség jellemzi spontán rohamok nélkül[54], és valószínűleg nem véletlen, hogy 75%-ukban nem találtunk az IGE-re jellegzetes, bilateralis LORETA-eltérést, amelyet a spontán, ismétlődő rohamokért felelősnek gondolunk.

A MAXIMÁLIS KÓROS AKTIVITÁS LOKALIZÁCIÓJA

Az eltérés maximumának (Zmax) elhelyezkedése jelzi az abnormalitás centrumát. Lokalizáló képesség tekintetében számolni kell a LORETA-lokalizáció korlátaival[31], de nagy jel-zaj arányú elektromos folyamatok esetében (amilyen a kóros mértékű szinkronizációval járó epilepsziás működészavar) a LORETA-lokalizáció jól egyezik az intracranialis elektródokkal igazolt lokalizációval[55, 56]. Zmax a legtöbb esetben a frontális vagy temporalis kéregben volt, ami valószínűleg összefügg azzal, hogy a strukturális és EEG-abnormalitások többsége is ott található[5–8, 13]. ABS- és JME-betegekben a rohamkeletkezés és korai terjedés szintén a frontális és temporalis lebenyekben területeken zajlik[57–59]. Három ABS-betegünk esetében Zmax a medialis parietalis kéregben volt, ahonnan szintén indulhatnak absence rohamok[59–61]. GKTR-betegeink esetében feltűnő a Zmax-értékek halmozódása a frontális és temporalis lebeny mediobasalis részeiben. E szindrómában érthető módon nincsenek a rohamkezdetet kellően nagy időbeni felbontással vizsgáló

közlések, ezért eredményeink alapján legfeljebb sejthetjük, hogy az IGE formakörbe sorolt GTKR-betegek rohamai éppúgy gócos indulásúak, mint az absence-ok és myoclonusok.

ÖSSZEFÜGGÉS A LORETA-ABNORMALITÁS MÉRETE (Z), A FREKVENCIATARTOMÁNYBAN ÉS TÉRBEN MUTATOTT KITERJEDÉSE KÖZÖTT

Eredményeink arra utalnak, hogy a korrelációs koefficiens négyzetével (R^2) jellemezhető biológiai determináltság[40] a LORETA-abnormalitás mérete és kétféle módon értelmezett kiterjedése között számottevő. Idegélettani téren kézenfekvő magyarázat, hogy agykéregben lokálisan zajló EEG-szinkronizáció intenzitásával arányos mértékben kiterjed a környező szövetre. Elképzelhető, hogy pontosabb összefüggéseket kapnánk, ha az abnormalitás által érintett agykéreg mennyiségét nem a szeletek számával, hanem a küszöbérték feletti voxelek mennyiségével mérnénk. Ilyen, módszertani javításra való igény alább, a gyógyszerhatás elemzésénél is jelentkezik.

TERÁPIÁS HATÁS ELŐREJELZÉSE A KEZDETI LORETA-ELTÉRÉSEK ALAPJÁN

A kezdeti LORETA-eltérés nem jelezte megbízhatóan előre a terápiás választ. Ennek egyik oka lehet, hogy valóban nincs összefüggés a kettő között. Az is lehet, hogy a gyógyszer a rohamok létrehozásában szerepet játszó subcorticalis szerkezetekben is hat[62, 63], amelyek aktivitása az EEG-ben kevéssé vagy nem tükröződik. Végül, elképzelhető, hogy az abnormalitás mértékének meghatározása (lásd fent) és a statisztikai adatkezelés (binomiális eloszlás képzése és vizsgálata) nem volt megfelelő az összefüggés felismeréséhez.

A „KEY-LOCK PRINCIPLE" VIZSGÁLATA

A „key-lock principle"-től a terápiás eredmény előrejelzését remélik olyan (például pszichiátriai) kórképekben, ahol annak megítélése csak hosszabb idő után lehetséges[23]. ABS és JME esetében gyakorlati alkalmazása nem jön szóba, mert a kezelés eredménye anélkül is egyszerűen és gyorsan megítélhető. Azonban a „key-lock" principle a gyógyszerhatás EEG-szinten történő elemzését is szolgálja, ami a szokásos molekuláris-celluláris farmakológiai módszerekkel nem hozzáférhető információt nyújt[64]. Eredményeinket e szempontból értékelve, betegeink többségében az elv érvényesül, azaz a klinikai és qEEG-normalizáció (vagy nem normalizáció) együtt jár. Ez az eredmény alátámasztja a corticalis állapot döntő szerepét a rohamok keletkezésében[65]. A perzisztáló LORETA-abnormalitás melletti rohammentesség a már említett módszertani nehézségeket idézi fel. Említést érdemel, hogy gyógyszerre nem reagáló betegeinkben a LORETA-abnormalitás szinte változatlan formában jelentkezett a két állapotban. Ezt úgy értelmezzük, hogy a gyógyszer valami okból nem volt képes csökkenteni a lokális agykérgi működészavart, ezért a rohamok is fennmaradtak. Végül, egy betegünk (p12) esete szemlélteti, hogy a gyógyszer egyedi (idioszinkráziás, neurotoxikus?) hatása interferálhat a „key-lock" principle" érvényesülésével.

LORETA-RENDELLENESSÉGEK ISMÉTLŐDÉSE MEGISMÉTELT FELVÉTELEKBEN

A Z-statisztika értelmében az azonos klinikai és gyógyszerelési állapotban készült LORETA-eredmények mindig az életkorhoz viszonyított eltérést mutatják, így az EEG-érés (amely a vizsgált életkorban legtöbb betegben még zajlott) torzító hatását kiküszöböltük. A „normális" és „kóros" kategóriákba tartozó LORETA-eredmények e dichotomia szerint egyaránt állandónak, reprodukálhatónak bizonyultak. A kóros esetek többségében még a részletek sem sokat változtak. E vizsgálat természetesen nem szabályos, prospektív teszt-reteszt értékelés. Azonban az eltérések rövid és hosszú távon mutatott állandósága így is arra utal, hogy vizsgálatunk fő ágát megbízható adatokra építettük, amelyek az agykéreg tartósan fennálló ictogen állapotát tükrözik és qEEG-vizsgálatokban megbízható végpontként használhatók[66].

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki Szabó Gábornak és munkatársainak (Neurotrend Kft., Budapest), akik a standard felvételi beállításokat létrehozták és biztosították a több évig tartó adatgyűjtés során.

IRODALOM

1. *Gloor P.* Generalized epilepsy with spike and wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. Epilepsia 1979;20:571-88. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04840.x.
2. *Gloor P, Metrakos J, Metrakos K, Andermann E, van Gelder N.* Neurophysiological, genetic and biochemical nature of the epileptic diathesis. In: *Broughton RJ* (ed.) Henry Gastaut and the Marseilles School's contribution to

the neurosciences. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 45-56.
3. *van Gelder NM, Siatitsas I, Ménini C, Gloor P*. Feline generalized penicillin epilepsy: changes of glutamic acid and taurine parallel the progressive increase in excitability of the cortex. Epilepsia 1983;24:200-13. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04880.x.
4. *Kostopoulos G*. Neuronal sensitivity to GABA and glutamate in generalised epilepsy with spike and wave discharges. Exp Neurol 1986;92:20-36. http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(86)90122-6.
5. *Lombroso CT*. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. Epilepsia 1997;38:797-812. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01467.x.
6. *Hughes JR, Kaydanova Y*. Long-term studies on patients with absence and bilateral spike-wave complexes: 430 patients, up to 52 years follow-up. Clin Electroencephalogr 1997;28: 193-206. http://dx.doi.org/10.1177/155005949702800403.
7. *Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Lüders HO*. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2005;46:1668-76. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00262.x.
8. *Meencke HJ, Janz D*. Neuropathological findings in primary generalized epilepsies: a study of eight cases. Epilepsia 1984;25:8-21. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04149.x.
9. *Qiao X, Noebels JL*. Developmental analysis of hippocampal mossy fiber outgrowth in a mutant mouse with inherited spike-wave seizures. J Neurosci 1993;13:4622-35.
10. *Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS*. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Brain 1999;122:2101-8. http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.11.2101.
11. *Savic I, Seitz RJ, Pauli S*. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia 1998;39:364-70. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01388.x.
12. *Koepp MJ, Duncan JS*. Epilepsy. Curr Opin Neurol 2004;17:467-74. http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000137539.91738.2b.
13. *Anderson J, Hamandi K*. Understanding juvenile myoclonic epilepsy: Contributions from neuroimaging. Epilepsy Res 2011;94:127-37. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.008.
14. *Liu M, Concha L, Beaulieu C, Gross DW*. Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. Epilepsia 2011;52:2267-75. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03313.x.
15. *Focke NK, Diederich C, Helms G, Nitsche MA, Lerche H, Paulus W*. Idiopathic generalized epilepsy shows profound white matter diffusion – tensor imaging alterations. Human Brain Mapping 2014;35:3332-42. http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22405.
16. *Clemens B, Barta Z*. Valproate treatment related normalization of EEG frequency spectrum in idiopathic generalized epilepsy. Ideggyogy Sz 1999;52:307-17. [Hungarian].
17. *Clemens B, Szigeti G, Barta Z*. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. Epilepsy Res 2000;42:105-15. http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00167-4.
18. *Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Emri M, Opposits G, Kis SA, et al.* EEG-LORETA endophenotypes of the common idiopathic generalized epilepsy syndromes. Epilepsy Res 2012;99:281-92. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.12.008.
19. *Clemens B, Bessenyei M, Tóth M, Kondákor I.* Valproate selectively reduces EEG activity in anterior parts of the cortex in patients with idiopathic generalized epilepsy. A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. Epilepsy Res 2007;75:186-91. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.009.
20. *Clemens B, Piros P, Bessenyei M, Tóth M, Hollódy K, Kondákor I.* Imaging the cortical effect of lamotrigine in patients with idiopathic generalized epilepsy: a low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. Epilepsy Res 2008;81:204-10. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.06.002.
21. *Greenberg DA, Subaran R*. Blinders, phenotype, and fashionable genetic analysis: a critical examination of the current state of epilepsy genetic studies. Epilepsia 2011;52: 1-9. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02734.x.
22. *Zietsch BP, Hansen JL, Hansell NK, Geffen GM, Martin NG, Wright MJ*. Common and specific genetic influences on EEG power bands δ, τ, α, and β. Biol Psychol 2007; 75:154-64. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.01.004.
23. *Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Pascual-Marqui RD*. EEG mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) in diagnosis and therapy of psychiatric disorders: Evidence for a key-lock principle. Clin EEG Neurosci 2005;36:108-15. http://dx.doi.org/10.1177/155005940503600210.
24. *Clemens B*. Valproate decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in idiopathic generalized epilepsy. Seizure 2008;17:224-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2007.07.005.
25. *Gasser T, Bacher P, Steinberg H.* Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. Electroenceph Clin Neurophysiol 1985;60:312-9. http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(85)90005-7.
26. *Salinsky MC, Oken BS, Morehead I.* Test-retest reliability in EEG frequency analysis. Electroenceph Clin Neurophysiol 1991;79:382-92. http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(91)90203-G.
27. *Kondács A, Szabó M.* Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. Clin Neurophysiol 1999;110:1708-16. http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00122-4.
28. *Panayiotopoulos C.* Idiopathic generalized epilepsies. In: *Panayiotopoulos C* (ed.) The epilepsies. Seizures, syndromes, and management. Springer; 2005.
29. *Bente D.* Vigilance and evaluation of psychotropic drug effect on EEG. Pharmacopsychiatry 1979;12:137-47. http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1094604.
30. *Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D.* Low resolution electromagnetic tomography. A new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994;18:49-65. http://dx.doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X
31. *Puskás S*. EEG source localization using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). Ideggyogy Sz 2011;64:110-8.
32. *Talairach J, Tournoux P*. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: three-dimensional proportional system. Stuttgart: G. Thieme; 1988.
33. *Pascual-Marqui RD, Sekihara K, Brandeis D, Michel CM*. Imaging the electrical generators of EEG/MEG. In: *Michel CM, Koenig T, Brandeis D, Glanotti LRR, Wackermann J* (eds). Electrical Neuroimaging. Cambridge Univ Press 2009;49-77. http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511596889.004.
34. Gomez JF, Thatcher RW. Frequency domain equivalence between potentials and currents using LORETA. Int J Neurosci 2001;107:161-71. http://dx.doi.org/10.3109/00207450109150683.

35. *Nunez PL.* Quantitative states of neocortex. In: *Nunez PL.* Neocortical dynamics and human EEG rhythms. Oxford University Press, 1995. p. 1-18.
36. *Thatcher RW, North D, Biver C.* Evaluation and validity of a LORETA normative EEG database. Clin EEG Neurosci 2005;36:116-22. http://dx.doi.org/10.1177/155005940503600211.
37. *John ER, Prichep L, Ahn H, Easton P, Fridman J, Kaye H.* Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. Progress Neurobiol 1983;21:329-90. http://dx.doi.org/10.1016/0301-0082(83)90014-X.
38. *Juvancz I, Paksy A.* Orvosi biometria. Budapest: Medicina;1982.
39. *Thatcher RW, Lubar JF.* History of the scientific standards of QEEG normative databases. In: *Budzinsky T, Budzinsky H, Evans J, Abarbanel A.* (eds). Introduction to QEEG and Neurofeedback: Advanced Theory and Applications, San Diego:Academic Press; 2008.
40. *Motulsky H.* Intuitive Biostatistics. Oxford University Press;1995.
41. *Lüders HO, Engel JJr, Munari C. General Principles.* In: *Engel JJr.* (ed.) Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press;1993.p.137-59.
42. *Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CA, et al.* Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. Neuroimage 2006;32: 498-502. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.174.
43. *Szava S, Valdes P, Biscay R, Galan L, Bosch J, Clark I, et al.* High resolution quantitative EEG analysis. Brain Topogr 1994;6:211-9. http://dx.doi.org/10.1007/BF01187711.
44. *Klimesch W.* EEG alpha and τ oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain Res 1999;29:169-95. http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3.
45. *Michels L, Bucher K, Brem S, Halder P, Lüchinger R, Liechti M, et al.* Does greater low frequency EEG activity in normal immaturity and in children with epilepsy arise in the same neuronal network? Brain Topogr 2011;24:78-89. http://dx.doi.org/10.1007/s10548-010-0161-y.
46. *Robinson PA, Rennie CJ, Rowe DL, O' Connor SC.* Estimation of multiscale neurophysiologic parameters by electroencephalographic means. Hum Brain Mapping 2004; 23:53-72. http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20032.
47. *Margineanu DG.* Epileptic hypersynchrony revisited. Neuroreport 2010;21:963-7. http://dx.doi.org/10.1097/wnr.0b013e32833ed111.
48. *Denker M, Roux S, Lindén H, Diesmann M, Riehle A, Grün S.* The local field potential reflects surplus spike synchrony. Cereb Cortex 2011;21:2681-95. http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhr040.
49. *Beggs JM, Plenz D.* Neuronal avalanches in neocortical circuits. J Neurosci 2003;23:11167-77.
50. *Hobbs JP, Smith JL, Beggs JM.* Aberrant neuronal avalanches in cortical tissue removed from juvenile epilepsy patients. J Clin Neurophysiol. 2010;27:380-6. http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181fdf8d3.
51. *Schevon CA, Capell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, et al.* Cortical abnormalities in epilepsy as revealed by local EEG synchrony. NeuroImage 2007;35: 140-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.009.
52. *Stead M, Bower M, Brinkmann BH, Lee K, Marsh WR, Meyer FB, et al.* Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. Brain 2010;133:2789-97. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq190.
53. *Reutens DC, Berkovic SF.* Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. Lancet 1992;339:362-3. http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91679-3.
54. *Puskás S, Bessenyei M, Fekete I, Hollódy K, Clemens B.* Quantitative EEG abnormalities in persons with „pure" epileptic predisposition without epilepsy: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study. Epilepsy Res 2010;91:94-100. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.07.001.
55. *Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelly L, Seeck M, Seri S, et al.* Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). Electroenceph Clin Neurophysiol 1997;102:414-22. http://dx.doi.org/10.1016/S0921-884X(96)96551-0.
56. *Zumsteg D, Friedman A, Wennberg RA, Wieser HG.* Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: correlation with intracranial foramen ovale recordings. Clin Neurophysiol 2005;116:2810-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2005.08.009.
57. *Holmes MD, Brown M, Tucker DM.* Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. Epilepsia 2004;45:1568-79. http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.23204.x.
58. *Holmes MD, Quiring J, Tucker DM.* Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. Neuroimage 2010;49:80-93. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.004.
59. *Moeller F, Levan P, Muhle H, Stephani U, Dubeau F, Siniatchkin M, et al.* Absence seizures: Individual patterns revealed by EEG-fMRI. Epilepsia 2010;51:2000-10. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-167.2010.02698.x.
60. *Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, van Luijtelaar G.* Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. Epilepsia 2009;50:2538-48. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x.
61. *Miao A, Tang L, Xiang J, Guan Q, Ge H, Liu H, et al.* Dynamic magnetic source imaging of absence seizure initialization and propagation: a magnetoencephalography study. Epilepsy Res 2014;108:468-80. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.01.006.
62. *Moeller F, Siebner HR, Wolff S, Muhle H, Boor R, Granert O, et al.* Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges. Neuroimage 2008;39:1839-49. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.058.
63. *Szaflarski JP, DiFrancesco M, Hirschauer T, Banks C, Privitera MD, Gotman J, et al.* Cortical and subcortical contributions to absence seizure onset examined with EEG/fMRI. Epilepsy Behav 2010;18:404-13. http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.009.
64. *Margineanu DG.* Systems biology impact on antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res 2012;98:104-15. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.006.
65. *Timofeev I, Steriade M.* Neocortical seizures: initiation, development and cessation. Neuroscience 2004;123:299-336. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.051.
66. *Sannita WG.* Individual variability, end-point effects and possible biases in electrophysiological research. Clin Neurophysiol 2006;117:2569-83. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.026

KOPONYACSONT-LAESIÓK KOMPUTERTOMOGRÁFIÁS VIZSGÁLATA ÉS PALEORADIOLÓGIAI ASPEKTUSAI

ZÁDORI Péter[1], BAJZIK Gábor[1], BIRÓ Gergely[1], LELOVICS Zsuzsanna[2], BALASSA Tímea[3], BERNERT Zsolt[3], ÉVINGER Sándor[3], HAJDU Tamás[4], MARCSIK Antónia[5], MOLNÁR Erika[5], ŐSZ Brigitta[5], PÁLFI György[5], WOLFF Katalin[6], REPA Imre[1]

[1]Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum, Kaposvár
[2]Kaposvári Egyetem, Agrár- és Környezettudományi Kar, Kaposvár
[3]Magyar Természettudományi Múzeum, Embertani Tár, Budapest
[4]Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Embertani Tanszék, Budapest
[5]Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar, Embertani Tanszék, Szeged
[6]Eötvös Loránd Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Régészettudományi Intézet, Budapest

PRINT | Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0123 | www.elitmed.hu

Célkitűzés – A Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetben zajló multidiszciplináris, paleoradiológiai kutatások lehetséges neurológiai vonatkozású vizsgálatainak – a vizsgálati metodikától a 3D nyomtatásig – bemutatása abból a célból, hogy a szerzők felhívják a figyelmet néhány patológiai állapot történeti hátterére és klinikai aspektusára.
Módszerek – A szerzők három különböző CT-berendezésre dolgozták ki vizsgálati protokolljukat. A leletek feldolgozása során 26 esetben találtak agykoponyacsontot érintő laesiót, ezek közül négy olyan esetet mutatnak be, melyek feltételezhetően központi idegrendszeri érintettséggel is járhattak. Az eseteken keresztül ismertetik a vizsgálatok paramétereit és a másodlagos képi rekonstrukciók lehetőségeit (többsíkú rekonstrukció, maximum intenzitás projekció, háromdimenziós térfogati ábrázolás).
Eredmények – A 15. századból származó szifilisz okozta koponyacsont-laesióval a szerzők napjainkban vélhetően ritkán jelentkező állapotot mutatnak be. A vaskorból származó koponyaalapi törés CT-felvételein a gyógyulás jeleit sikerült igazolni. A szerzők a craniofacialis osteosarcoma esetében noninvazív módon igazolták annak lokális terjedését, direkt intracranialis propagációját. Az unilateralis koronavarrat synostosis ismertetése kapcsán bemutatják a 3D VRT-rekonstrukciók alkalmazásának új lehetőségeit.

COMPUTED TOMOGRAPHIC EXAMINATION OF CRANIAL LESIONS, A PALEORADIOLOGICAL APPROACH

Zádori P, MD; Bajzik G, MD; Biró G; Lelovics Zs; Balassa T; Bernert Zs; Évinger S; Hajdu T; Marcsik A; Molnár E; Ősz B; Pálfi Gy; Wolff K; Repa I, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):123–128.

Background and purpose – Introducing the multidisciplinary paleoradiology research at the Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology of the Kaposvár University, highlighting the cases with potential central nervous system involvement – from the scanning methods to the 3D printing – in order to draw attention to the historical background and clinical aspects of certain pathological conditions.
Methods – The authors developed the examination protocols for three different CT scanners. Among the examined archaeological remains cranial lesions were identified in 26 cases, from which 4 cases with potential central nervous system involvement are demonstrated. The scanning parameters and the advantages of secondary image reconstructions (multiplanar reconstruction, maximum intensity projection, three-dimensional volume rendering technique) are presented with the cases.
Results – The authors demonstrate a case with destructive skull lesions due to syphilis from the 15th century AD, a condition rarely seen or even unknown nowadays in the modern world. With the CT images of the skull base fracture from the Iron Age, signs of healing could be verified. Using the CT images a non-invasive approach is presented in the case of the craniofacial osteosarcoma in order to visualize the local status and the direct intracranial propagation. Advantages of the 3D VRT reconstructions are shown in the case of unilateral coronal suture synostosis.
Conclusion – Paleoradiological CT examinations serve as a

Levelező szerző (correspondent): Dr. ZÁDORI Péter, Kaposvári Egyetem, Egészségügyi Centrum; 7400 Kaposvár, Guba Sándor u. 40. Telefon: (06 82) 502-000. E-mail: zadoripeter@yahoo.com

Érkezett: 2014. december 14. Elfogadva: 2015. január 15.

Következtetés – A paleoradiológiai CT-vizsgálatok lehetővé teszik a régészeti maradványok noninvazív módon történő, roncsolásmentes vizsgálatát. A speciális alkalmazási lehetőségek kiegészítik a történeti antropológiai vizsgáló módszereket.

Kulcsszavak: *paleoradiológia, komputertomográfia, 3D rekonstrukció, koponyacsont-laesio, paleopatológia*

non-invasive, non-destructive tool for studying archaeological remains and artifacts. The special applications provided by the imaging modality contribute to the conventional paleopathological investigations.

Keywords: *paleoradiology, computed tomography, 3D reconstruction, skull lesions, paleopathology*

Az archeológia szükségszerűen destruktív tudományág, hiszen a leletek feltárása együtt jár azok környezetükből való elmozdításával, de – a felfedezéstől a konzerválásig, illetve a kiállításig tartó folyamatban – elsődleges szempont a nondestruktív megközelítés[1]. Ebben a munkában elengedhetetlen a csapatmunka, ahol szerepe van a régészeti, a paleopatológiai és orvosi szaktudásnak egyaránt. A feldolgozás során olyan kulcsfontosságú képalkotó módszerek szerepelnek, mint a fényképezés, az endoszkópos vizsgálatok és nem utolsósorban a radiológiai vizsgáló módszerek alkalmazása.

W. Conrad Roentgen 1895-ben fedezte fel a róla elnevezett sugárzást, és 1896-ban *Walter Koenig* elkészítette az első paleoradiológiai röntgenfelvételt egy egyiptomi gyermekmúmia térdéről, így az orvosi radiológiai képalkotással szinte egyidős a paleoradiológia[2]. A paleoradiológia elnevezés 1987-ből származik *Notmantól*[3]: a régészeti és antropológiai maradványok, leletek vizsgálata tartozik ebbe a tárgykörbe. A képalkotó modalitások közül elsősorban a röntgen és a komputertomográfiás (CT) -vizsgálatok terjedtek el.

Az 1970-es években terjedtek el humán célra a CT-berendezések, 1976-ban Torontóban elvégezték az első paleoradiológiai CT-vizsgálatot *Nakht* egyiptomi múmia agyáról[2]. A mai korszerű CT-berendezésekkel szubmilliméteres felbontást és izotropikus képalkotást lehet elérni. A készült adatokból további másodlagos képi rekonstrukciókat lehet készíteni két, illetve három dimenzióban.

Célkitűzés

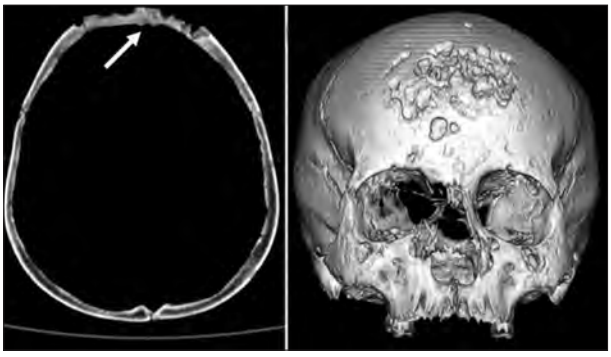
A modern paleoradiológiai képalkotó eljárások közül a komputertomográfiás vizsgálatok lehetőségeinek és eredményeinek bemutatása a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetének speciális vizsgálati anyagán abból a célból, hogy felhívjuk a figyelmet egyes patológiás állapotok orvostörténeti hátterére, napjainkban is releváns klinikai és neurológiai aspektusára. A képalkotó modalitás speciális alkalmazásának bemutatása mellett a multidiszciplináris megközelítés fontosságának szemléltetése.

A vizsgálat alanyai és módszer

A Szegedi Tudományegyetem Embertani Tanszékének és az Eötvös Loránd Tudományegyetem Embertani Tanszékének, valamint a Magyar Természettudományi Múzeum Embertani Tárának munkatársai immár több éve folytatják közös paleoradiológiai kutatásukat a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet munkatársaival. A multidiszciplináris munka bonyolult szervezést igényel a régészet, a történeti antropológia és a radiológia szakemberei részéről.

Vizsgálatunk során 12 férfi és 14 nő csontos koponyáját vizsgáltuk (n=26). A radiológiai vizsgálatok noninvazív módon tudták sok esetben olyan információval kiegészíteni a paleopatológiai vizsgálatokat, ami esetleg csak a lelet károsodásának árán lett volna elérhető. Négy olyan esetet mutatunk be, melyek nagy valószínűséggel központi idegrendszeri érintettséggel járhattak. Az elváltozások jellegének megállapításához a makromorfológiai és a radiológiai megjelenés, a mikroszkópos és a szövettani vizsgálatok együttes eredménye vezetett.

A CT-vizsgálatoknál speciális vizsgálati metodikát alkalmaztunk a felbontás maximalizálása és a szeletvastagság minimalizálása érdekében. A vizsgálatokat három Siemens Somatom CT-berendezésre optimalizáltuk [Emotion 6 Multidetector CT (MDCT); Sensation Cardiac 16 Multidetector CT (MDCT); Definition Flash 2×128 Dual Source CT (DSCT)]. A DSCT berendezés tette lehetővé a legnagyobb felbontást és a legvékonyabb szeletvastagságot (0,4 mm). A CT-vizsgálatok értékelése eRAD-szoftver segítségével történt, csontablakos beállítással. A másodlagos képi rekonstrukciók Siemens Leonardo munkaállomáson készültek [többsíkú rekonstrukció (multiplanar reconstruction, MPR), maximum intenzitás projekció (maximum intensity projection, MIP) és háromdimenziós



1. ábra. *Az os frontalén kifejezett destrukció, nodularis lyticus csontlaesiók (axialis és 3D VRT-felvételek, Siemens Somatom Emotion 6 MDCT)*

2. ábra. *A foramen magnumra terjedő törésvonalak, a peremszéleken sclerosis, csontosodás jelei (3D VRT és MPR-CT-felvételek, Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT)*

térfogati ábrázolás (3 dimension volume rendering technique, 3D VRT)].

Eredmények

A paleoradiológiai leletek feldolgozása során 26 esetben találtunk agykoponyacsontot érintő laesiót. Három esetben volt valószínűsíthető specifikus gyulladásos háttér, négy esetben fejlődési rendellenesség és két esetben koponyatörés jeleit találtuk. Daganatos elváltozásra utaló eltérést 17 esetben találtunk, ezen belül egy esetet tartottunk jóindulatú laesiónak. Négy olyan esetet találtunk, ahol a koponya csontjain (primer) vagy azokra terjedően (szekunder) figyelhető meg daganatos folyamat, illetve annak következménye. Továbbá 12 esetben találtunk olyan, jórészt fokális (lyticus, scleroticus, vegyes szerkezetű) eltéréseket, melyek kapcsán metasztázis lehetősége is felmerült.

SZIFILISZ OKOZTA KOPONYACSONT-LAESIÓK

Az egykori szegedi vár területén feltárt humán maradványok feldolgozása a Szegedi Tudományegyetem Embertani Tanszékén történt. A 15. századból származó 18–20 éves nő (16/4. lelet) koponyáján treponematosisra utaló csonteltérések voltak megfigyelhetők[4].

A CT-vizsgálat (Siemens Somatom Emotion 6 MDCT, 1,25 mm szeletvastagság, 0,80 pitch faktor és H70 kernel) jól ábrázolta a késői szifiliszre utaló csonteltéréseket, a frontoparietalis dominanciával jelentkező multiplex csontdestrukciót és sclerosist, a lamina externa, interna és diploe érintettséget. További laesiók ábrázolódtak az arccsontokon, az orrüreg körüli régióban a kemény szájpad perforációjával. A CT-felvételek és a 3D VRT-rekonstrukciók noninvazív módon – a valószínűsített diagnózist alátámasztva – ábrázolták a csontlaesiókat **(1. ábra)**.

GYÓGYULT KOPONYAALAPI TÖRÉS A VASKORBÓL

2011-ben a Nemzeti Örökségvédelmi Központ régészei Pócspetri közelében egy késői vaskorból (i. e. 4–3. század) származó 35–39 éves nő maradványait tárták fel (objektumszám: 80, stratigráfiai egység: 179). A koponyán a *post mortem* sérülések mellett a gyógyulás jeleit mutató koponyaalapi törés nyomai voltak láthatók: a crista occipitalis externa mellett, a linea nuchae inferior alatt, a bal occipitalis condylusra és a foramen magnumra is húzódóan.

A CT-vizsgálat során (Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT, 0,4 mm szeletvastagság, 0,85 pitch faktor és U90 kernel) nyilvánvalóvá váltak a peremszélek közötti csontos összeköttetések és a törésvonalak melletti scleroticus eltérések, alátámasztva az előzetes paleopatológiai véleményt, mely szerint túlélt, részben gyógyult hátsó koponyaalapi törés esetéről van szó. Az MPR- és 3D VRT-rekonstrukciók nagyban hozzájárultak a törésvonalak értékeléséhez **(2. ábra)**[5].

CRANIOFACIALIS OSTEOSARCOMA A 11–12. SZÁZADBÓL

1884-ben Pusztapáka–Nándorhalom-feltáráson egy 11–12. században élt, 40–60 éves nő maradványai kerültek elő. A koponyacsontokon a bal oldali medialis orbitafal-ethmoid régióból kiinduló osteosarcoma jellegzetes morfológiája volt megfigyelhető.

A CT-vizsgálattal (Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT, 0,6 mm, illetve 0,4 mm szeletvastagság, 0,85 pitch faktor, U40 és U70 kernel) kitűnően ábrázolódott a bal orbitába boltosuló sugaras, spikulált formációt mutató térfoglaló folyamat, amely környezeti destrukcióval és új csontképző-

3. ábra. *Bal oldali craniofacialis osteosarcoma, mely frontobasalisan direkt intracranialis propagációt mutat (axialis, MPR-, MIP- és 3D VRT-felvételek, Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT)*

4. ábra. *A CT-vizsgálat adatai alapján 3D nyomtatóval készült craniofacialis osteosarcoma modellje*

déssel járt. A térfoglaló folyamat a medialis orbitafal-ethmoidalis sejtek régiójából indulhatott ki, direkt terjedést mutatva a sinus frontalisba és sinus maxillarisba. A bal frontobasalis régióban a folyamat az elülső koponyagödör csontos falát destruálva intracranialis propagációt mutatott. A bal orrjárat az ellenoldalhoz képest – a septumot jobbra helyezve – kiszélesedett, mely nagy valószínűséggel a térfoglaláshoz valaha csatlakozó lágyrészkomponens következménye lehetett. A CT-felvételek, az MPR-, a MIP- és a 3D VRT-rekonstrukciók destrukció nélkül tették lehetővé a patológiás folyamat környezeti érintettségének értékelését. A

5. ábra. *Jobb oldali koronavarrat-synostosis. A calvaria virtuális eltávolításával értékelhetővé váltak az intracranialis struktúrák (3D VRT-rekonstrukciók, Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT)*

vizsgálatok a valószínűsített kórképet egybehangzóan alátámasztották **(3. ábra)**[6].

A 3D nyomtatáshoz az előfeldolgozást és a poligon alapú formátumra való konverziót a MeVisLab 2.4 szoftverrel végeztük. Meghatároztuk a felület létrehozásának paramétereit (treshold, interpoláció), kimenetként egy zárt, a felületet háromszögekkel lefedő struktúrát kaptunk, melyet FDM (Fused Deposition Modeling) és SLS (Selective Laser Sintering) technikával 3D nyomtatóval replikáltunk[7]. Ezzel a technikával készült 3D modellek alkalmasak kiállításra, leletmegőrzési és oktatási célra egyaránt. Miután a nyomtatandó paraméterek elektronikus adatként továbbíthatók, a világ bármely táján elérhető lehet egy-egy lelet másolata **(4. ábra)**.

UNILATERALIS KORONAVARRAT-SYNOSTOSIS

A Magyar Természettudományi Múzeum Embertani Tárának gyűjteményébe tartoznak a 9. századból, Zalavár területéről származó 30–35 éves nő maradványai (No. 2014.2.7.). A koponyán a jobb oldali koronavarrat synostosisa figyelhető meg. Az intracranialis struktúrák megítélésére és a makromorfológiai elemzés kiegészítésére készült a CT-vizsgálat.

A CT-vizsgálat (Siemens Somatom Definition Flash 2×128 DSCT, 0,4 mm szeletvastagság, 0,85 pitch faktor, U90 kernel) alapján 3D VRT-rekonstrukciók készültek, melyek lehetővé tették a calvaria virtuális eltávolítását és így az intracranialis struktúrák térbeli ábrázolását **(5. ábra)**[8].

Megbeszélés

A *Treponema pallidum* ssp. pallidum baktérium okozta venereás szifilisz, a betegség harmadik stá-

diumában okoz csontlaesiókat. A koponyacsontokon kezdetben az ércsatornáknak megfelelően terjed a gyulladásos folyamat, majd frontális és parietalis túlsúllyal alakulnak ki a nodularis és az árokszerű csonthiányok, destrukciók (caries sicca). Ezt követően scleroticus peremszéli új csontképződés (periostitis ossificans) és hegesedés kezdődik, a folyamat főként a lamina externát és a diploét érinti. E laesiók mellett gyakoriak a nasopalatinalis elváltozások, melyek a kemény szájpad perforációjával járhatnak. A harmadik stádiumban a jellemző csonteltéréseken túl – az egyéb szervi lokalizációk mellett – alakulnak ki a neuroszifilisz súlyos, központi idegrendszert érintő következményei[4, 9, 10].

Manapság a koponyalapi sérülések gyakorisága emelkedik, jelenleg a koponyasérülések körülbelül 3,5–24,0%-a, más adatok szerint 7,0–16,0%-a jár koponyaalapi érintettséggel[11, 12]. A hátsó scalai vérzések ritkák, a koponyasérülések mintegy 3%-ában fordulnak elő[13], a subduralis vérzések aránya pedig 1%-nál kevesebb[14]. A sérülés mechanizmusának függvényében az esetlegesen kialakuló epiduralis, subduralis és intracerebralis haematomák a koponyacsonttörésekkel mutatnak erős korrelációt (rendre 94%, 60%, 77%)[13]. A klinikai képet liquorcsorgás, agyideg- és érsérülések komplikálhatják[15]. A minimális gyógyhajlamú koponyacsontok esetében a paleopatológiai és a radiológiai vizsgálatoknál nehézséget jelenthet az *in vivo* és *post mortem* traumás eltérések (törések) elkülönítése, különösen, ha nem ábrázolhatók a gyógyulásra utaló csontos elváltozások[16].

Napjainkban az osteosarcoma a leggyakrabban előforduló primer csontdaganat, mely lokalizációját tekintve döntően a hosszú csöves csontok metaphysisén alakul ki, a craniofacialis régióban való megjelenés ritkaságnak számít (6–10%). Az utóbbi lokalizációban a betegség megjelenése életkort tekintve mintegy egy-két évtizeddel később jelentkezik, mint az egyéb lokalizációkban, így elsősorban a 30–40 éves korosztály érintett[17].

Craniostenosisnak a koponyavarratok idő előtti, gyermekkori záródását nevezik, előfordulása körülbelül 1/2000. Két nagy csoportja van a koponyavarrat-záródásnak: az izolált és a komplex szindrómához csatlakozó forma[18, 19]. Az unilateralis koronavarrat synostosissal rendelkező betegeknél a megrövidült elülső koponyagödör és az ellapult homlokcsont általában a frontális lebeny lokális kompresszióját, a középvonali struktúrák diszlokációját és az oldalkamrák aszimmetriáját okozza. A sebészi rekonstrukció így ezekben az esetekben nemcsak esztétikai okokból javasolt, hanem a fejlődő agyi struktúrák károsodásának megelőzése érdekében is[20].

A bemutatott eseteink kapcsán felmerülő patológiai háttér és klinikai aspektusok jellemzőit az orvosi képalkotás legmodernebb eszközeivel közelítettük meg, melynek tanulmányozása túlmutat az orvostörténeti érdekesség szintjén. A történelmi és orvostörténeti háttér feltérképezése mellett az egyes betegségek vizsgálata kiemelt fontosságú lehet a korábban gyakori, jelenleg ritka betegségek, valamint a manapság gyakori (például daganatos betegségek) kórképek manifesztációinak megismerésében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton mondunk köszönetet Farkas Norbert, Lukács Gábor, Szántó András, Vandulek Csaba, Vinczen Eszter radiográfusoknak a CT-felvételek elkészítésében és a szervezőmunkában nyújtott segítségért. A 3D nyomtatásért Penoff Gábornak tartozunk köszönettel.

IRODALOM

1. *Beckett RG, Conlogue GJ.* Paleoimaging. Field applications for cultural remains and artifacts. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2010. p. ix.
2. *Chhem RK, Brothwell DR.* Paleoradiology. Imaging mummies and fossils. Berlin: Springer; 2008. p. 1-2. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-48833-0_1
3. *Notman DN, Anderson L, Beattie OB, Amy R.* Arctic paleoradiology: portable radiographic examination of two frozen sailors from the Franklin expedition (1845-1848). Am J Roentgenol 1987;149:347-50. http://dx.doi.org/10.2214/ajr.149.2.347
4. *Ősz B, Hajnal K, Marcsik A, et al.* Preliminary report on the paleopathological research of the skeletal material from the Szeged medieval castle excavation. Acta Biol Szegediensis 2009;53:125-38.
5. *Zádori P, Szeniczey T, Biró G, et al.* A unique paleopathological case of survived and healed fracture of the skull base from Iron Age Hungary (4th-3rd century B.C.). In: Day of the Dead: Recent Research in Human Osteoarchaeology. Programme and Abstracts. p. 55.
6. *Molnár E, Schultz M, Schmidt-Schultz TH, et al.* Multidisciplinary analysis of an osteosarcoma from the 11th-12th AD centuries of Hungary. Am J Phys Anthropol 2014; 153:188.
7. *Kristóf LA, Pohárnok L, Kerényi T, et al.* Paleoradiology and mummy research. Interdisciplinary examination of the mummy from Nagycenk, and copy of his skull made by 3D rapid-prototyping method from CT data. Hungarian Radiology Online 2010;4:6-16. [Hungarian].
8. *Zádori P, Bajzik G, Hajdu T, et al.* Computer tomographic imaging in paleoradiology. In: *Lelovics Zs, Hunyady B, Oláh T* (eds.). Programme, abstract book of lectures and

posters of the 52nd Health Days of Somogy County. Kaposvár: KMOK; 2014. p. 86. [Hungarian].
9. *Marcsik A, Molnár E, Ősz B, Donoghue H, Zink A, Pálfi Gy.* Data on the paleopathology of leprosy, tuberculosis and syphilis in Hungary. Folia Anthropol 2009;8:5-34.
10. *Ősz B, Hajnal K, Marcsik A, et al.* From everyday injuries to syphilis – Preliminary report on the anthropological and paleopathological research of the skeletal material from the Szeged medieval castle excavation. In: *Pálfi Gy, Molnár E, Bereczki Zs, Pap I* (eds.). From past lesions to modern diagnostics: pré-actes; abstract book and program. Szeged: JATEPress; 2009. p. 101-3.
11. *Baugnon KL, Hudgins PA.* Skull base fractures and their complications. Neuroimaging Clin N Am 2014;24:439-65. http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2014.03.001 .
12. *Wani AA, Ramzan AU, Raina T, et al.* Skull base fractures: An institutional experience with review of literature. IJNT 2013;10:120-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnt.2013.05.009.
13. *Takeuchi S, Wada K, Takasato Y, et al.* Traumatic hematoma of the posterior fossa. Acta Neurochir Suppl 2013;118:135-8. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-1434-6_24.
14. *Takeuchi S, Takasato Y, Wada K, et al*. Traumatic posterior fossa subdural hematomas. J Trauma Acute Care Surg 2012;72:480-6.
15. *Bhatoe HS*. Trauma to the cranial nerves. IJNT 2007;4:89-100. http://dx.doi.org/10.1016/S0973-0508(07)80022-0.
16. *Lovell NC*. Trauma analysis in paleopathology. Yearb Phys Anthropol 1997;40:139-70. http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(1997)25+<139::AID-AJPA6>3.0.CO;2-#.
17. *Sayin B, Yildirim N, Vural M, Dede D*. Osteosarcoma of the maxilla. Radiol Oncol 2005;39:95-9.
18. *Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA*. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. Am J Med Genet A 2008;146A:984-91. http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32208.
19. *Wolff K*. Examination of skeletal age estimation methods and the influence of genetic background on cranial suture closure in adulthood. PhD thesis. Budapest: Semmelweis University; 2013. [Hungarian].
20. *Aoki N*. Intracranial changes with unilateral coronal synostosis. Surg Neurol 1984;22:249-52. http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(84)90008-9.

SYSTEMIC THROMBOLYSIS AND ENDOVASCULAR INTERVENTION IN POSTPARTUM STROKE

Dániel BERECZKI Jr.[1], Beatrix NÉMETH[1], Zsolt MAY[1], Zoltán SZAKÁCS[1], István GUBUCZ[2], István SZIKORA[2], Géza SZILÁGYI[1]

[1]Department of Neurology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest
[2]Department of Neurointervention, National Institute of Clinical Neurosciences, Budapest

PRINT | English | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0129 | www.elitmed.hu

Introduction – There are no previously published cases about intravenously applied recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke during puerperium.
Case presentation – We report a 40-year-old woman with postpartum acute ischemic stroke caused by multiple cervical artery dissections treated by systemic thrombolysis and endovascular intervention.
Discussion – There are only limited data regarding thrombolytic treatment in acute stroke during pregnancy and puerperium. Current acute stroke treatment guidelines – while considering pregnancy as a relative exclusion criterion – do not deal with the postpartum state.
Conclusion – As the condition is rare, randomized controlled trials are not feasible, therefore further reports on similar cases could eventually help us suggest guidelines or at least propose recommendations for the acute thrombolytic treatment of strokes occurring in pregnancy and puerperium.

Keywords: *cervical artery dissection, endovascular intervention, postpartum, stroke, systemic thrombolysis*

SZISZTÉMÁS THROMBOLYSIS ÉS ENDOVASCULARIS INTERVENCIÓ POST PARTUM STROKE-BAN

Bereczki D Jr., MD; Németh B, MD; May Z, MD; Szakács Z, MD, PhD; Gubucz I, MD; Szikora I, MD, PhD; Szilágyi G, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):129–132.

Bevezetés – A gyermekágyi időszak során bekövetkező akut stroke intravénás vérrögoldó kezeléséről szóló esetismertetés nem szerepel a szakirodalomban.
Esetbemutatás – Negyvenéves nőbetegnél alkalmazott szisztémás thrombolysisről és endovascularis intervencióról számolunk be post partum kialakult multiplex nyaki érdisszekcióhoz társuló akut stroke kapcsán.
Diszkusszió – Terhességi és puerperalis akut stroke vérrögoldó kezelését illetően korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az aktuálisan érvényben lévő irányelvek a terhességet a relatív kizárási kritériumok közé sorolják, ugyanakkor nem foglalkoznak a post partum állapottal.
Konklúzió – Tekintettel arra, hogy a kórkép ritka, randomizált kontrollált vizsgálatok végrehajtása nem lehetséges, ezért hasonló esetek közlése segíthetne a jövőben a terhesség és gyermekágy során bekövetkező akut stroke kezelését illető irányelvek vagy legalábbis terápiás javaslatok kidolgozásában.

Kulcsszavak: *nyaki érdisszekció, endovascularis intervenció, post partum, stroke, szisztémás thrombolysis*

Correspondent: Dániel BERECZKI Jr. MD, Department of Neurology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces; 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. Phone: +36-1-465-1800 (extension: 71455). E-mail: bereczki.daniel@hotmail.com

Érkezett: 2015. március 13. Elfogadva: 2015. április 17.

Although changes in hemodynamics and hemostaseology during pregnancy (especially third trimester) and puerperium increase the risk of cerebrovascular events[1], the literature of documented cases about systemic thrombolysis in acute ischemic stroke during gestation is still sparse and postpartum even missing. Cervical artery dissections (CD) are rare stroke etiologies (2%)[2, 3], they account nonetheless for 8-25% of stroke events among young patients (under 45 years of age) and are mul-

tiple in 10-15% of the cases[4]. It is assumed that alterations in the structure of the vessel walls due to hormonal changes during pregnancy and puerperium and expulsive efforts during labour are both triggering factors of postpartum CDs[5]. We report a case of a 40-year-old woman undergoing systemic thrombolysis and endovascular intervention due to postpartum acute ischemic stroke caused by multiple CDs.

Case presentation

A 40-year-old woman with a past history of migraine and childhood epilepsy was admitted to our facility after her husband noticed that she couldn't communicate or move the right side of her body. The patient went through her seventh vaginal labour two weeks earlier. Ten days after delivery she complained about higher blood pressure (150/95 mmHg) and headache, which differed from her previous migraine headaches and was accompanied by neck pain. The assumed diagnosis was „pregnancy, delivery and puerperium complicated with secondary hypertension". After the aforementioned sudden-onset neurological symptoms appeared, she was transported to our emergency unit as a thrombolysis candidate, 60 minutes after symptom onset. On admission she had anisocoria (left>right), conjugated gaze deviation to the left, right-sided central facial palsy, plegia of the right upper limb, paresis of the right lower limb and global aphasia (NIHSS score: 23). Non-contrast CT scan of the brain **(Figure 1A)** showed hyperdensity in the M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA). Occlusion of this segment was confirmed by CT angiography (CTA), also demonstrating retrograde filling of the distal MCA branches through leptomeningeal collaterals **(Figure 1B)**. Moreover, CTA proved a 65-70% stenosis of the right internal carotid artery (ICA), and a 75-80% stenosis of the left ICA **(Figure 1C, D)** immediately above the common carotid bifurcation. The right vertebral artery seemed gracile. Perfusion CT images showed a mean transit time-cerebral blood volume mismatch affecting the whole left MCA field **(Figure 1E, F)**. There were no laboratory test results (regarding blood glucose, platelet count, INR, aPTT, TT) contraindicating intravenous tissue-type plasminogen activator (tPA) application and gynaecological consultation approved systemic thrombolysis as well. After obtaining informed consent, despite improving neurological symptoms with no paresis and mild motor aphasia, intravenous thrombolysis was performed 120 minutes after symptom onset with a door-to-needle time of 60 minutes.

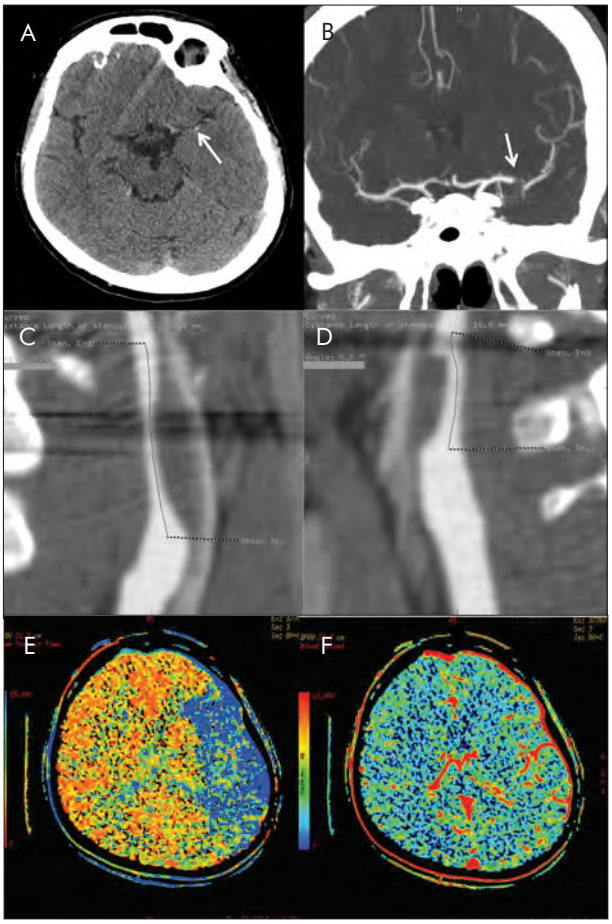


Figure 1. A: *Non-contrast CT with hyperdense media sign in the left MCA (white arrow).* **B:** *CT angiography of the occluded left MCA (white arrow) with backfilling distally through collaterals.* **C, D:** *CT angiography implying dissection of the left (1C) and right (1D) ICA.* **E, F:** *CT perfusion images showing a mean transit time (1E) and cerebral blood volume (1F) mismatch affecting the whole left MCA field*

As intracranial large vessel occlusion and bilateral significant ICA stenosis were present, endovascular treatment was considered and the patient was transferred to the National Institute of Clinical Neurosciences for further evaluation. Pre-interventional CTA followed by four vessel catheter angiography (DSA) was performed 120 minutes after the initiation of systemic thrombolysis, demonstrating complete occlusion of the left ICA and significant stenosis of the right ICA, implying bilateral ICA dissections **(Figure 2A, B, C)**. Numerous pseudo-aneurysms and lumen irregularities were seen in both vertebral arteries referring to prior dissections. The left MCA was patent and was

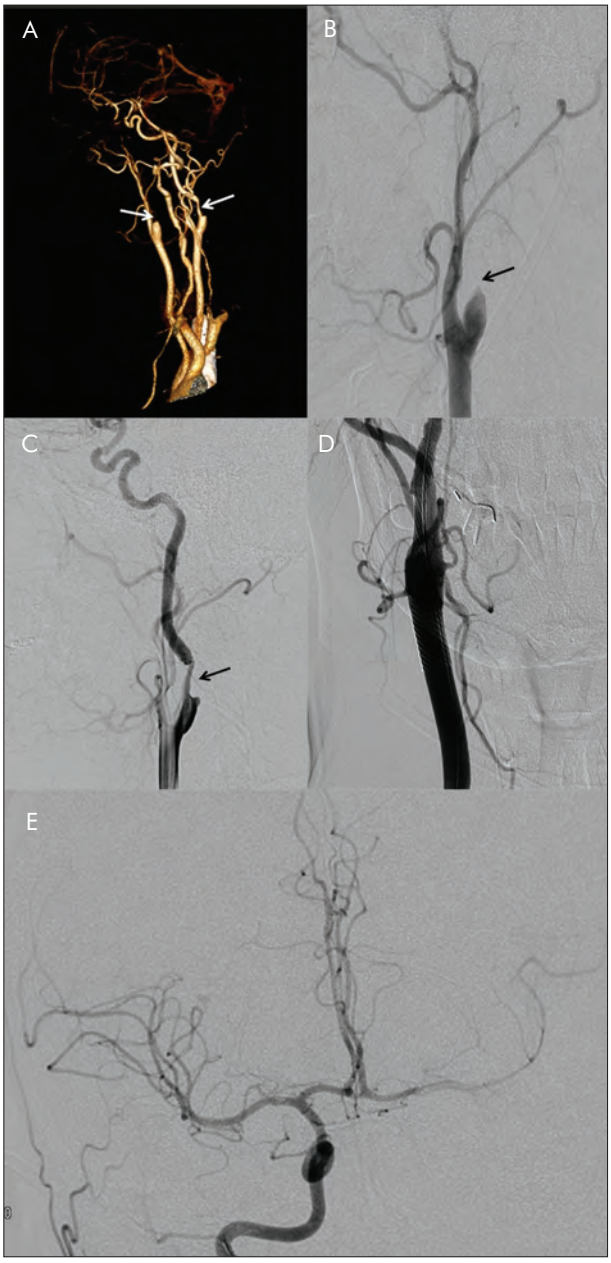


Figure 2. A: *Pre-intervention CT angiography reconstruction showing an occlusion of the left ICA and a severe stenosis of the right ICA.* **B:** *DSA image of the occluded (and hence not stented) left ICA (black arrow).* **C, D:** *DSA image of the right ICA before (2C, black arrow) and after (2D) implantation of a Wallstent.* **E:** *DSA image of the patent (previously occluded) left MCA*

supplied by the contralateral ICA through the anterior communicating artery and by the posterior circulation through the left posterior communicating artery **(Figure 2E)**.

Considering high risk of distal embolisation, desobliteration of the occluded left ICA hasn't been performed. After obtaining informed consent, the dissection of the right ICA was fixed by implantation of a carotid Wallstent to prevent complete occlusion and ensure sufficient perfusion for both hemispheres **(Figure 2D)**. After the aforementioned interventions, neither hemorrhagic complications (e.g. uterinal bleeding), nor new neurological symptoms developed and the patient was discharged six days later with a modified Rankin Score (mRS) 1. As aspirin is not advised during breastfeeding, low-molecular-weight heparin (LMWH; 2×0.6 ml enoxaparin/day applied subcutaneously) and clopidogrel (75 mg/day) were administered as antithrombotic therapy. On her six-week follow-up she had no residual neurological symptoms (mRS 0) and carotid ultrasound demonstrated normal flow in the stented right ICA and complete reopening of the dissected and occluded left ICA. LMWH was discontinued and clopidogrel was prescribed for another six months.

Discussion

There are only limited data regarding thrombolytic treatment in acute stroke during pregnancy and puerperium. TPA cannot cross the placenta, is not teratogenic (by animal experiments)[6] and according to case reports, systemic thrombolysis can be successfully performed during gestation[7–10]. Nonetheless, data about postpartum intravenous tPA application in acute stroke are still missing. Current treatment guidelines – while considering pregnancy as a relative exclusion criterion – do not deal with the postpartum state[11]. Considering delivery as major surgery, systemic thrombolysis within two weeks would be a relative exclusion criterion, however iv. tPA can be applied relatively safely even beside active endometrial bleeding during menstruation[12]. Our patient was previously treated only with preventive doses of LMWH, which – along with normal coagulation parameters – didn't exclude systemic thrombolysis. Following current acute stroke treatment guidelines „under some circumstances – with careful consideration and weighting of risk to benefit – patients may receive fibrinolytic therapy despite 1 or more relative contraindications"[11] we decided to administer tPA intravenously.

The differences seen in the angiographic images could be declared by the spontaneous and medically supported reopening of the left MCA and by the occlusion of the dissected and thus no longer embolizing left ICA resulting in the aforementioned clinical improvement. Ultimately, the adequate per-

fusion has been assured by implantation of a Wallstent into the right ICA.

Case reports about previous postpartum CDs mention headache and neck pain presenting after days to weeks after delivery as leading symptoms and further characteristics as higher maternal age, vaginal delivery, multiple dissections, development of neurological symptoms and good neurological outcome[5, 13] – all of these applied to our patient as well.

As mentioned above, the patient had a history of migraine headaches which changed characteristic after childbirth. Among other predisposing factors, migraine can be a risk factor for CDs[14].

Conclusion

If postpartum neck pain or headache is new onset, atypical, or – compared to its prior characteristics – altered, physicians should consider the diagnosis of cervical artery dissection.

At present, there are no data about postpartum performed systemic thrombolysis in acute ischemic stroke. As the condition is rare, randomized controlled trials are not feasible, therefore further reports on similar cases could eventually help us suggest guidelines or at least propose recommendations for the acute thrombolytic treatment of strokes occurring in pregnancy and puerperium.

REFERENCES

1. *Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:1545-88. http://dx.doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48
2. *Schievink WI.* Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. N Engl J Med 2001;344:898-906. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103223441206
3. *Schwartz NE, Vertinsky AT, Hirsch KG, et al.* Clinical and radiographic natural history of cervical artery dissections. J Stroke Cerebrovasc Dis 2009;18:416-23. http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.11.016
4. *Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, et al.* Cervical arterial dissections and association with cervical manipulative therapy: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2014;45:3155-74. http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000016
5. *De Bray JM, Guillon B, Neau JP, et al.* Cervical artery dissections in the puerperium: pathogenic hypotheses concerning seven observations. Cerebrovasc Dis 2000;10:158-159. http://dx.doi.org/10.1159/000016047
6. *Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al.* Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis 2006;21:271-6. http://dx.doi.org/10.1007/s11239-006-5709-z
7. *Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, et al*. Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. Neurology 2006;66:768-70. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000201272.90216.15
8. *Tassi R, Acampa M, Marotta G, et al*. Systemic thrombolysis for stroke in pregnancy. Am J Emerg Med 2013;31:448.e1-3. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.05.040
9. *Mantoan Ritter L, Schüler A, Gangopadhyay R, et al.* Successful thrombolysis of stroke with intravenous alteplase in the third trimester of pregnancy. J Neurol 2014;261:632-4. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7286-y
10. *Dapprich M, Boessenecker W.* Fibrinolysis with alteplase in a pregnant woman with stroke. Cerebrovasc Dis 2002;13:290. http://dx.doi.org/10.1159/000057859
11. *Jauch EC, Saver JL, Adams HP JR, et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947. http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a
12. *Wein TH, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, et al.* Safety of tissue plasminogen activator for acute stroke in menstruating women. Stroke 2002;33:2506-8. http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000030108.47462.4F
13. *Kelly JC, Safain MG, Roguski M, et al*. Postpartum internal carotid and vertebral arterial dissections. Obstet Gynecol 2014;123:848-56. http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000189
14. *Rist PM, Diener HC, Kurth T, et al.* Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. Cephalalgia 2011;31:886-96. http://dx.doi.org/10.1177/0333102411401634

TUBERCULUM SELLAE MENINGEOMA ENDOSZKÓPOS ELTÁVOLÍTÁSA ENDONASALIS TRANSSPHENOIDALIS FELTÁRÁSBÓL

FÜLÖP Béla[1]*, BELLA Zsolt[2]*, PALÁGYI Péter[3], BARZÓ Pál[1]

[1]Szegedi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Szeged
[2]Szegedi Tudományegyetem, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Szeged
[3]Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0133 | www.elitmed.hu

Intézetünkben a 2007-ben bevezetett hypopyhsisdaganatok kombinált endoszkópos és mikroszkópos sebészetével szerzett tapasztalataink után a koponyabázis-daganatok ellátására is kiterjesztettük az endoszkóp használatát. Az endoszkópos endonasalis transsphenoidalis feltárás minimálinvazív, kevésbé szövetkárosító és a beteg számára kisebb megterhelést, gyorsabb gyógyulást jelenthet. Mindezeket alapul véve transsphenoidalis endoszkópos technikát alkalmaztunk elülső skálai bázisdaganat esetén. A beteg 49 éves nő, akinek több hónapja bal szemén látásromlás jelentkezett. A koponya-mágnesesrezonancia (MR) -vizsgálat 21×16×22 mm-es kontrasztanyag-halmozó daganatot igazolt, mely a planum sphenoidalén, tuberculum sellae-n és a sellában helyezkedett el. A daganat mind a nervus opticust, mind a chiasma opticumot komprimálta. A beteg orrnyílásán keresztül endoszkópos transsphenoidalis feltárással totális daganateltávolítást végeztünk. A koponyabázis duradefektusát fascia latával és nasoseptalis Hadad-lebennyel zártuk. A műtét után betegünk bal szemének látása helyreállt. Elülső koponyagödri meningeoma endoszkópos transsphenoidalis eltávolításáról és nasoseptalis lebennyel végzett koponyabázis-plasztikáról elsőként közlünk esetet Magyarországon.

Kulcsszavak: *endoszkópos bázissebészet, bázistumor, elülső koponyagödör*

ENDOSCOPIC REMOVAL OF TUBERCULUM SELLAE MENINGEOMA THROUGH ENDONASAL TRANSSPHENOIDAL APPROACH

Fülöp B, MD; Bella Z, MD, PhD; Palágyi P, MD; Barzó P, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):133–138.

Experiences acquired in our department with endoscope assisted microsurgical transsphenoidal pituitary surgery encouraged us to expanded the endoscopic approach to skull base lesions. The endoscopic endonasal transsphenoidal approach proved to be less traumatic to the traditional microsurgical approaches, yet very effective. The endoscopic transsphenoidal technique was applied in a patient havin anterior skull base tumor. The patient was a 49-year-old woman with several months history of left visual defect. The magnetic resonance (MR) scans of the skull revealed a midline anterior fossa space-occupying lesion measuring 21×16×22 mm located on planum sphenoidale, tuberculum sellae and intrasellar. The tumor compressed both optic nerves and optic chiasm. Total resection of the tumor was achieved by use of endoscopic transnasal, transsphenoidal technique. This is the first reported case of an anterior fossa meningeoma being treated by an endoscopic transsphenoidal technique in Hungary.

Keywords: *endoscopic skull base surgery, skull base tumor, anterior skull base*

Levelező szerző (correspondent): Dr. FÜLÖP Béla, Szegedi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: fulop.bela@yahoo.com
*: megosztott elsőszerzőség (shared first authorship)

Érkezett: 2014. december 29. Elfogadva: 2015. január 20.

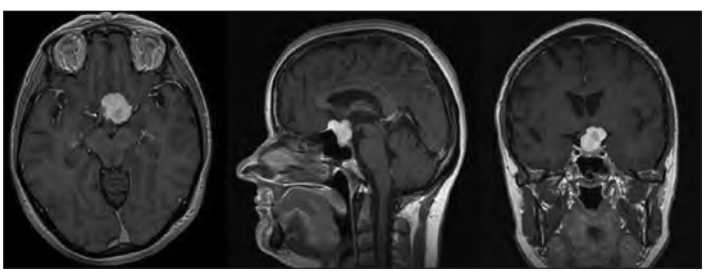
A transnasalis transsphenoidalis sellasebészet fejlődésével jelent meg az endoszkóp használata a bázissebészetben, először 1963-ban *Guiot* és társai[1] közölték a szerzett tapasztalataikat. 1978-ban *Bushe* és *Halves*[2] írták le endoszkóp és mikroszkóp kombinált használatát hypopyhsismű-teknél, majd az első tisztán endoszkópos beavatkozást 1992-ben *Jankowski*[3] publikálta. Mind a hypophysissebészet, mind a sinussebészet fejlődésével az endoszkópos műtétek egyre elterjedtebbek lettek, ezáltal mind a technikai felszereltség, mind az alkalmazási terület is fejlődött, kiszélesedett.

Intézetünkben a hypopyhsisdaganatok kombinált endoszkópos és mikroszkópos sebészetét 2007-ben vezettük be és azóta több mint 200 esetben rutinszerűen, sikeresen alkalmaztuk[4]. Ezen a téren és az endoszkópos, az agykamrákat érintő kórfolyamatok műtétei során szerzett tapasztalataink után a koponyabázis-daganatok ellátására is kiterjesztettük az endoszkóp használatát. Az elülső koponyagödör primer daganatainak endoszkópos endonasalis sebészi kezeléséről az elmúlt években jelentek meg közlemények[5–20]. Amikor egy elülső koponyagödörben levő daganat közel helyezkedik el az orrüreghez, akkor logikusnak tűnik, hogy a sebészi feltárás transnasalis legyen a transcranialis helyett, annak érdekében, hogy a daganatot körülvevő agyszövet károsodását a minimálisra csökkenthessük.

Az esetbemutatásunk célja a koponyabázist érintő, operálható betegségek minimálinvazív, endoszkópos kezelési lehetőségének kibővítése a standard eljárások mellett.

Esetismertetés

Az eddig teljesen egészséges 49 éves nőbeteg több hónapja fennálló bal szem látászavara miatt szemészeti vizsgálatra jelentkezett. A vizsgálat alapján bal oldalon halványabb papillát találtak és régebben lezajlott retrobulbaris neuritist vetették fel. VEP-vizsgálat azonban bal oldalon a n. opticus centrális rostjainak funkciókárosodását igazolta. Az emiatt készült koponya-MR-vizsgálat felvételein **(1. ábra)** suprasellarisan terjedő daganat igazolódott, mely leginkább tuberculum sellae meningeomának tűnt. A felvételeken mind a nervus opticusok, mind a chiasma opticum daganat általi kompressziója volt látható. Neurológiai vizsgálattal a bal szem látászavara mellett konfrontális látótérvizsgálattal a jobb szemen is találtunk látásromlást.



1. ábra. *A műtéti beavatkozás előtt készült kontrasztanyagos koponya MR- (T1-szekvencia, axiális, sagittalis és coronalis) felvételeken suprasellarisan terjedő kontrasztanyagot halmozó daganat látható, mely planum sphenoidale, tuberculum sellae és sellaérintettséget mutató meningeomának imponált. Mind a nervus opticusok, mind a chiasma opticum daganat általi kompressziója látható*

MŰTÉTI TECHNIKA

Műtéti előkészítés

A transsphenoidalis endoszkóp asszisztált mikroszkópos hypophysisműtét részletes leírását, melynek során egy orrfélen keresztül 2-3 eszköz egyidejű használatát jelenti, előző közleményünkben ismertettük[4]. Betegünknél transnasalis, transplanum endoszkópos feltáráson keresztül, neuronavigáció segítségével végeztük el a meningeoma eltávolítását, mely mikroszkóp használatát nem igényelte. A műtét általános anesztéziában zajlott, endotrachealis intubálás mellett. A beteget hanyatt fektettük, a fejet hárompontos Mayfield-fejtartóban rögzítettük, ehhez csatlakoztattuk a navigációs eszközöket is. A nasalis, facialis és femoralis régiók asepticus fertőtlenítős lemosása után a comb subcutan rétegéből zsírt, majd fascia lata graftot vettünk.

Nasalis rész

Nasalis decongestans és érzéstelenítő [lidocain (5%) -phenilephrin (0,5%)] sprayt használunk, 4-4 puff formájában mindkét orrfélbe, majd átitatott vattatampont helyezünk be az orrfőüregbe minimum 10 percre. Ezt követően Tonogen-Lidocaint fecskendeztünk a mucoperiosteum leválasztására a septum hátsó harmadának mindkét oldalon (0 fokos, 170 mm merev optika, 3CCD kamera, videorögzítés). A septum jobb oldalán a mucoperichondrium és a mucoperiostium felemelésével, a jobb oldali arteria sphenopalatinára nyelezett Hadad-lebenyt képeztünk, melyet átmenetileg az orrgaratba toltunk (ez a zárást készítette elő). A vomer és a lamina ossis perpendicularis részleges reszekciójával a rostrum sphenoidalét, rajta az ostiumokkal szélesen feltártuk. Ezt elvéve a sphenoid üregbe jutottunk, így beazonosítva a sellát **(2. ábra)**. (Az egyik orrfélben kamera és egy sebészi

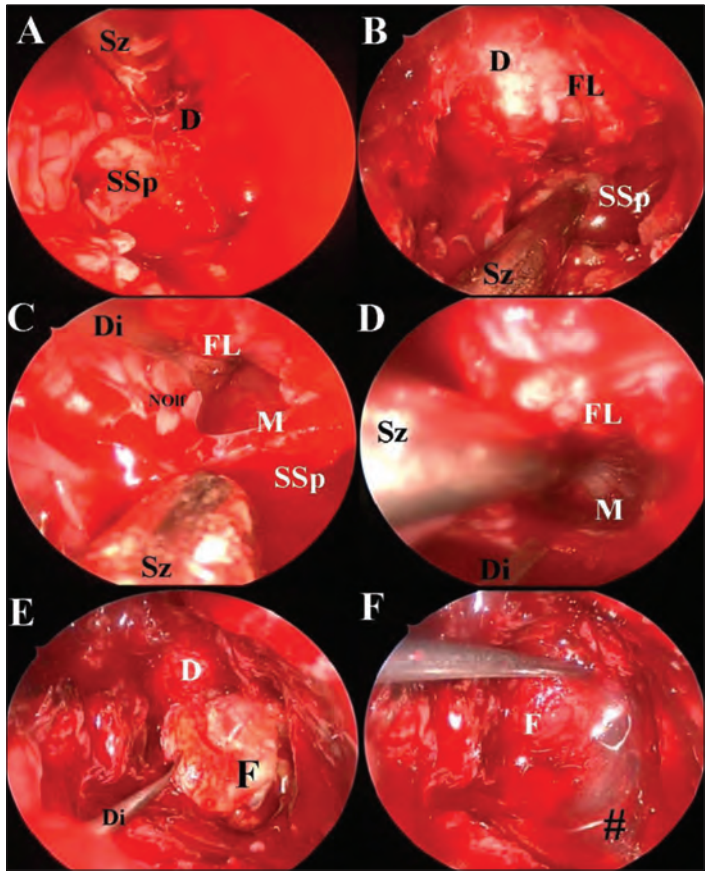
eszköz, a másikban szívó és egy másik sebészi eszköz – négykezes technika).

Intracranialis rész

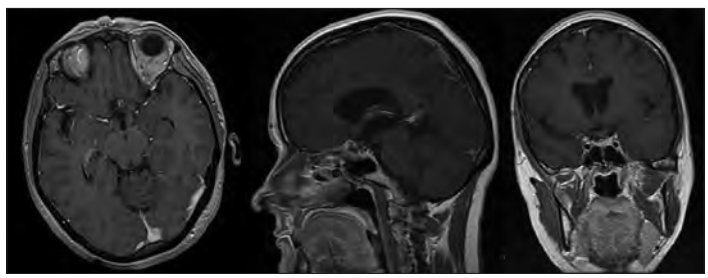
A sella (transsellaris) és a sinus sphenoidale felső falát (transplanum) megfúrtuk és Kerrison-rongeurral 2×1,5 cm-es craniectomiát végeztünk. Ebbe belekerült a planum sphenoidale hátsó harmada és a sella felső része. A durát szikével megnyitva látótérbe kerül a daganat, melyet fokozatosan teljesen eltávolítunk. Miután az előnyös behatolásnak köszönhetően a craniotomia és a duranyitás során a daganatot vérellátásától rögtön megfosztottuk, vérzést nem észleltünk. A tumor teljes eltávolítása után látótérbe kerül a chiasma opticum és az arteria communicans anterior teljes komplexe, melyek felszabadultak a kompresszió alól. A dura zárásához a fascia latát, a subcutan rétegből vett zsírgraftot, Surgicelt, Gelfoamot rétegeztünk, és szövetragasztóval rögzítettünk. A koponyaalapi hám- és szövethiányt intranasalisan Hadad-lebennyel zártuk **(2. ábra)**. Szilikonfóliát (hogy detamponáláskor a tampon odaragadva a lebenyünkhöz, azt ne húzza ki), majd tampont helyeztünk be (Merocel, Betadine kenőcs és oldat).

Posztoperatív szak

A posztoperatív szakban átmeneti nasalis liquorrhoea megelőzése céljából spinalis drenázst alkalmaztunk négy napig, amely mellett nem észleltünk agyvízcsorgást. Mindössze egy alkalommal diabetes insipidusra utaló diueresis- és ioneltérés miatt dezmopresszin adása vált szükségessé. Ezek mellett láztalan volt, meningitisre utaló klinikai tünetek nem jelentkeztek. A kórszövettani vizsgálat chordoid meningeomát (grade II.) igazolt. A kontrollvizsgálaton jelentkezésekor a jobb szemén csökkent látást és csökkent szaglást jelzett. Hat hónap múlva a kontroll-koponya-MR-felvételeken nem látható residualis daganat, mind a nervus opticusok, mind a chiasma opticum kompressziója megszűnt **(3. ábra)**.



2. ábra. A: *A sella (transsellaris) és a sinus sphenoidale (SSp) felső falát (transplanum), a bázist megfúrjuk és Kerrison-rongeurral craniectomiát kezdünk, a dura mater már azonosítható (D) (Sz: szívó).* **B:** *A bázison végzett craniectomiát követően dura mater (D) kezdeti megnyitása után a frontális lebeny (FL) látható.* **C:** *A dura mater megnyitását követően a jobb oldali nervus olfactorius (NOlf) és a frontális lebeny (FL) bázisa mellett a meningeoma (M) látótérbe került (Di: disszektor).* **D:** *A meningeomát (M) fokozatosan eltávolítjuk (Di: disszektor).* **E:** *A dura mater zárásához fascia lata (F) autograftot is használtunk.* **F:** *A fascia lata (F) autograftot szövetragasztóval (#) rögzítjük*



3. ábra. *Műtétet követő hat hónap múlva kontroll kontrasztanyagos koponya-MR-felvételeken kontrasztanyag-halmozó elváltozás nem látható a műtét helyén*

Megbeszélés

A koponyabázist érintő elváltozások sebészi kezelése mind az idegsebészet, mind a fül-orr-gégészet számára kihívást jelenthetnek. A szakmák ezen határterülete miatt szoros kooperáció épült ki, ahogy klinikánkon is *Bodosi* és *Czigner* munkássága óta a ’80-as évek közepétől kezdődően. A társszakmák közös munkájának eredményeként számos transcranialis, transfacialis feltárás születetett meg, melyek használatával szinte bármilyen lokalizációban levő elváltozások elérhetők[21, 22]. Az elmúlt

évtizedekben a fül-orr-gégészet és az idegsebészet újabb kooperációjának köszönhetően egy új terület jelent meg, az endoszkópos koponyabázis-sebészet[20]. Az endoszkópos technikát felhasználva leginkább a koponyabázis középvonalát érintő elváltozások érhetők el az orrnyílásokon keresztül[23]. Az utóbbi időben egyre népszerűbb minimálinvazív beavatkozások körébe vehetjük ezen beavatkozásokat is, összehasonlítva az esetek egy részében sokkal nagyobb invazivitást igénylő transcranialis feltárásokkal. Nem szabad azonban elfelednünk, hogy az endoszkópos bázissebészetnél is ugyanúgy megnyitásra kerül a koponya, és szemben a standard mikrosebészeti feltárásokkal, ezen beavatkozásoknál mindig craniectomiát végzünk, valamint a beavatkozásokhoz köthető speciális szövődmények (liquorfolyás, meningitis lehetősége) is fennállhatnak.

Az irodalomban egyre nagyobb számban találhatók mind esettanulmányok, mind nagyobb centrumok[5–20, 23] által közölt tapasztalatok az endoszkópos bázissebészetről. Számos tanulmány található, mely ezen beavatkozásokat csoportosítani, leegyszerűsíteni szolgálja, de ezen tanulmányok között egyelőre nem található összhang, ami az olvasó számára akár zavaró lehet.

A daganatsebészetben az endoszkóp nyújtotta előny a standard mikro-idegsebészettel szemben a „rejtett helyek" látótérbe hozása, mely mind a daganat teljes eltávolítását, mind a kritikus ideg-ér elemek megóvását célozza. Ehhez a rigid endoszkópok által biztosított különböző látószögű optikák nagyfokú szabadságot és széles lehetőséget adnak[4].

A különböző műtéti, behatolási technikákat nem egyszerű összehasonlítani, mivel azok indikációja, és végeredménye a kórfolyamat jellegétől és elhelyezkedésétől függően igen széles skálán mozog. Az endoszkópos koponyabázisműtétek előnyeinek találták a kisebb műtéti megterhelést, a posztoperatív szakban a rövidebb hospitalizációs időszakot, a minimális posztoperatív diszkomfortot és a nyílt koponyaműtétekkel szembeni kozmetikai előnyt[9–11,14–16]. Az endoszkópos feltárások további előnye, hogy a rhinobasison végzett craniectomia miatt nem kell az agyat eltartani[21]. A transcranialis műtéteknél, hogy az intracranialis patológiáig eljussunk, akár a koponya középéig, a dura megnyitását követően a koponyabázison a bazális ciszternákat meg kell nyissuk, és az agyat, ha lapoc használata nélkül is, de kissé el kell, hogy tartsuk. A transnasalis behatolásoknál a nasalis meatusokban és paranasalis sinusokban haladva a bázison levő laesio eléréséhez nem kell az agyat eltartani, így az agy eltartásával kialakuló ischaemiát, intra- vagy posztoperatív agyduzzadást is elkerülhetjük. A neuroendoszkópos beavatkozásokhoz alapvető a sebész tökéletes anatómiai tájékozódási képessége, kiváló endoszkópos gyakorlata (közös team training, fokozatos learning curve)[20], és a lehető legújabb technikai berendezések használata. Ezen képességek, lehetőségek birtokában lehet leginkább leküzdeni az endoszkópos sebészet nehézségeit: a monocularis látást (kivéve, ha háromdimenziós endoszkópos készülék elérhető), a masszív vérzés esetén erősen nehezített látási viszonyokat, a kritikus ér- és idegképletekkel nagy mélységben való manipulálást, illetve vascularis szövődmény esetén a gyors megoldási lehetőségek előbb említett nehezítő körülményeit[21, 23].

Az elmúlt időben egyre népszerűbb és elterjedtebb minimálinvazív vagy minimális feltárást igénylő elnevezések olykor félrevezethetőek lehetnek. Az endoszkópos bázissebészetben, szemben a transcranialis mikro-idegsebészeti beavatkozássokkal, az esetek túlnyomó többségében craniectomiás feltárásokat végeznek. Annak ellenére, hogy a koponyán nem látható műtéti sebzés, a koponyaalapon a sebészeti beavatkozástól függően akár igen kiterjedt koponyaalapi defektus is kialakulhat. Hasonló módozatok láthatók a transsphenoidalis hypophysisfeltárások esetén is, hacsak összehasonlítjuk a csupán endoszkópos transseptalis és a klinikánkon is alkalmazott endoszkópos posterior transseptalis feltárások során kialakult koponyadefektusokat. Bár a standard bázisműtéteknél is különös figyelmet kell fordítani a gondos rekonstrukcióra és bázisplasztikára, ez hatványozottan fontos a transnasalis műtéteknél, hiszen csak ezekkel lehet minimálisra csökkenteni az endoszkópos sebészet szövődményének, a posztoperatív liquorrhoea és következményes meningitis kialakulásának az esélyét. Az endoszkópos műtétek amellett, hogy a beavatkozást tekintve minimálisan invazívak, maximálisan agresszív beavatkozások.

A koponyabázistumor ellátásánál az irodalomban fellelhető[5, 23] és általunk is használt indikációs szempontokat vesszük alapul: a daganat mérete kis vagy közepes legyen, a vascularis képleteket lehetőség szerint ne szűrje be, ne legyen túlzott lateralis kiterjedése, ugyanakkor igen előnyös, ha a daganat vérellátását a behatolás közben elsőként tudjuk megszüntetni.

Az esetismertetésünkben jelzett műtétnél az endoszkópos transnasalis transsphenoidalis feltárás közben látótérbe volt hozható a planum sphenoidale, sella, protuberantia opticum és caroticum, valamint a clivus is. Amikor egy planum sphenoidale,

tuberculum sellae és sellaérintettséget mutató meningeoma igazolódott betegünknél, akkor biztosak voltunk benne, hogy az elváltozás endoszkópos úton is eltávolítható. A betegünkkel az egyéb műtéti technikát is egyeztetve az endoszkópos beavatkozás mellett döntöttünk, mivel a képalkotó felvételeken is látható prefixált chiasma opticum esetén a transcranialis feltárás esetén a nervus opticus sérülésének nagyobb esélye áll fenn, míg transnasalis behatolás esetén a nervus opticusok érintetlenül maradhatnak. Az MR-felvételek alapján látható volt, hogy jelen esetnél a beteg kiterjedt sinus sphenoidalisszal rendelkezik, így az endoszkópos feltárást ez jelentősen megkönnyítette. A sinus sphenoidalis feltárása utána a csontot megfúrtuk, majd Kerrison-rongeurral végeztünk craniectomiát. A daganat feltárása során annak vérellátásától is megfosztottuk, így az eltávolítása gyakorlatilag avascularis formában történt, nagyban segítve a további tumoreltávolítást, hiszen az endoszkópos beavatkozások során jelentkező masszív vérzés jelentősen bonyolítja és lassítja a műtétet és magának a vérzésforrásnak az ellátása is olykor nehézkessé válhat. A daganat eltávolításával mind az ér-, mind az idegképletek felszabadításra kerültek. A műtét tervezésekor az egyik fő szempont a lehetséges liquorfolyás elkerülése volt, ezért a dura zárásához így fascia- és zsírgraftot alkalmaztunk (többrétegű durazárás – intraduralis, extraduralis intracranialis, extracranialis, subperiostealis). Fibrin/szövet ragasztó használatával a rekonstrukció fokozható, de a plasztika tehermentesítése céljából négy napig spinalis drént is alkalmaztunk.

MEGÁLLAPÍTÁS

Esettanulmányunkban egy elülső koponyagödörben elhelyezkedő bázisdaganat endoszkópos eltávolításával szerzett tapasztalatainkról számolunk be, tárgyalva annak előnyös és esetleg veszélyt hordozó szövődményeit. Összességében megállapíthatjuk, hogy az endoszkópos bázissebészet egyelőre nem helyettesítheti a standard mikrosebészetet, de bizonyos kórfolyamatokban helyes indikációval egyes esetekben kiválthatja azt vagy a meglevő feltárásokkal kiegészítve, még teljesebbé teheti a bázist érintő patológiás elváltozások sebészi tárházát. Az irodalmi adatokat áttekintve, tudomásunk szerint elülső koponyagödri meningeoma endoszkópos transsphenoidalis eltávolítására és a nasoseptalis Hadad-lebenyes bázisplasztikára ez az első közölt eset Magyarországon.

IRODALOM

1. *Guiot G, Rougerie J, Fourestier M, Fournier A, Comoy C, Vulmiere J, Groux R.* Intracranial endoscopic exploration (in French). Presse Med 1963;71:1225-8.
2. *Bushe KA, Halves E.* Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Technical note (author's transl) (in German). Acta Neurochir (Wien) 1978;41 (1-3):163-75. http://dx.doi.org/10.1007/BF01809147.
3. *Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchal JC, Hepner H, Wayoff M.* Endoscopic pituitary tumor surgery. Laryngoscope 1992;102(2):198-202. http://dx.doi.org/10.1288/00005537-199202000-00016.
4. *Bella Zs, Fülöp B, Csajbók É, et al.* Endoscopic, posterior transseptal pituitary surgery – learning curve of the surgical technique and equipment in 61 operations. Ideggyogy Sz 2012;65(7-8):271-9.
5. *de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM.* Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. Neurosurgery 2002;51:699-707.
6. *Jho HD, Alfieri A.* Endoscopic glabellar approach to the anterior skull base: a technical note. Minim Invasive Neurosurg 2002;45:185-8. http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-34338.
7. *Jho HD, Carrau RL, McLaughlin MR, Somaza SC.* Endoscopic Transsphenoidal Resection of a Large Chordoma in the Posterior Fossa Acta Neurochirurgica (Wien) 1997;139:343-8. http://dx.doi.org/10.1007/BF01808831.
8. *Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, et al.* Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures. Minim Invasive Neurosurg 2002;45:193-200. http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36197.
9. *Jho HD, Ha HG.* Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 1 – The midline anterior fossa skull base. Minim Invasive Neurosurg 2004;47:1-8. http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-812538.
10. *Jho HD, Ha HG.* Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 2 – The cavernous sinus. Minim Invasive Neurosurg 2004;47:9-15. http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-818346.
11. *Jho HD, Ha HG.* Endoscopic endonasal skull base surgery: Part 3 – The clivus and posterior fossa. Minim Invasive Neurosurg 2004;47:16-23. http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-818347.
12. *Cook SW, Smith Z, Kelly DF.* Endonasal transsphenoidal removal.
13. *Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T.* Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experi-

ence in 105 cases. Neurosurgery 2004;55:539-47; discussion 547-50.
http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000134287.19377.A2.
14. *Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL*. Expanded endonasal approach: The rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica.
http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.19.1.4.
15. *Kassam A, Snyderman CH, Mintz A, Gardner P, Carrau RL*. Expanded endonasal approach: The rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum. Neurosurg Focus 2005;19:E4.
http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.19.1.5.
16. *Kassam AB, Gardner P, Snyderman C, Mintz A, Carrau R*. Expanded endonasal approach: Fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. Neurosurg Focus 2005;19:E6.
http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.19.1.7.
17. *Maroon JC*. Skull base surgery: past, present, and future trends. Neurosurg Focus 2005;19:E1.
http://dx.doi.org/10.3171/foc.2005.19.1.2.
18. *Castelnuovo PG, Del G, Sberze F, et al*. Esthesioneuroblastoma: Endonasal, endoscopic treatment. Skull Base 2006;16:25-30. http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-922097.
19. *Castelnuovo P, Dallan I, Pistochini A, Battaglia P, Locatelli D, Bignami M*. Endonasal endoscopic repair of Sternberg's canal cerebrospinal fluid leaks.Laryngoscope 2007;117:345-9.
http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000251452.90657.3a.
20. *Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al*. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. Rhinol Suppl 2010; (22):1-143.
21. *Sekhar LN, Nanda A, Sen CN, Snyderman CN, Janecka IP*. The extended frontal approach to tumors of the anterior, middle, and posterior skull base. J Neurosurg 1992;76:198-206.
http://dx.doi.org/10.3171/jns.1992.76.2.0198.
22. *Patel SG, Singh B, Polluri A, et al*. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: Report of an international collaborative study. Cancer 98:1179-87. 2003;
http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11630.
23. *Schwartz TH, Fraser JF, Brown S, Tabaee A, Kacker A, Anand VK*. Endoscopic cranial base surgery: classification of operative approaches. Neurosurgery 2008;62(5):991-1002; discussion 1002-5.
http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000325861.06832.06.

A NYUGAT-PANNON NEUROLÓGIAI FÓRUM MEGALAKULÁSÁNAK ELŐZMÉNYEI ÉS TÖRTÉNETE

GARZULY Ferenc[1]*, GRUBITS János[2], NIKL János[3]

[1]Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Patológiai Osztály, Szombathely
http://orcid.org/0000-0002-6347-1825
[2]Erzsébet Kórház, Neurológiai Osztály, Sopron
http://orcid.org/0000-0002-1281-0313
[3]Zala Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Zalaegerszeg
http://orcid.org/0000-0001-9762-8328
*előző munkahelye Neurológiai Osztály

Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0139 | www.elitmed.hu

Bevezetés – Magyarország nyugat-dunántúli részén 1953-tól kezdődően szerveződtek orvosi szekciók, szakcsoportok, a neurológusok hasonló tömörülésének megalakulása azonban sokáig váratott magára.
A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum megalakulása – A regionális együttműködés létrejöttéhez több tényező járult hozzá, de leginkább az, hogy ezen a területen nem volt a szakmai munkát összefogó orvostudományi egyetem. 1998-ban Győr-Moson-Sopron, Vas, Veszprém és Zala megyék neurológusai, idegsebészei, neurorehabilitációval foglalkozó orvosai számára a szükségszerűség hozta így végül létre a rendszeres esetmegbeszélést és továbbképzést nyújtó szakmai csoportot.
A fórum működése – Összejöveteleket évente kétszer rendeznek, a megyék különböző városaiban, csütörtöki napok délutánján, két szekcióban, orvosok és szakdolgozók (nővérek, ápolók, gyógytornászok) részére. Fogadást követően késő estére mindenki hazaér. Referátumok tartására az egyetemek neurológiai klinikáiról és külföldről is kérnek fel előadókat. A négy megye területén számos érdekes eset fordul elő, a fórum legfőbb összetartó ereje ezért kazuisztikai jellegű.
Következtetések – Az orvosi szekciókban tartott referátumok, előadások száma már meghaladta a félezret, a szakdolgozói szekciókban elérte a háromszázat. A rendezvény 38. összejövetelén, ez év januárjában, Sárváron a résztvevők száma már kétszáznál is több volt, ami jelzi, hogy az orvosok és szakdolgozók igénylik a továbbképzésnek, együttműködésnek ezt a formáját.

Kulcsszavak: *regionális, orvosi, továbbképzés*

ANTECEDENTS TO THE COMMENCEMENT AND HISTORY OF THE WEST-PANNONIC NEUROLOGICAL FORUM

Garzuly F, MD, PhD; Grubits J, MD; Nikl J, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):139–143.

Introduction – Numerous professional groups and sections for the medical specialities have been organized since 1953 in the West-Transdanubian region of Hungary, but such association of neurologists had not occured.
Establishing the West-Pannonic Neurological Forum – The lack of regional collaboration among neurologists was related to several factors, among which the most important factor was the lack of a regional medical university, which could coordinate the professional activities. This severe gap necessitated in 1998 the organization of a professional group, that has become a driver for case-consulting conferences and different postgraduate trainings for the physicians specialized in neurology, neurosurgery and neurorehabilitation in counties of Győr-Moson-Sopron, Vas, Veszprém and Zala.
The functioning of the Forum – Meetings are organized twice a year for physicians and paramedical staff (nurses, hospital attendants, physiotherapists) on Thursdays afternoons in different towns of the region, in two sections. The lectures are followed by a buffet, after which everyone can get home before too late. Ocasionally guest-lecturers are invited to present scientific topics from Hungarian universities or abroad. However, the main form of the presentations is defined as case discussion.
Conclusions – The numbers of platform and other presentations in the physicians's section have exceeded half a thousand, while in the paramedical section reached the three-hundreds. At the 38. meeting of the Forum in January of this year, the number of participants was more than two-hundreds, reflecting that both physicians and their coworkers are greatly interested in this form of interactions.

Keywords: *regional, medical, training*

Levelező szerző (correspondent): Dr. GARZULY Ferenc, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Patológiai Osztály, 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5. Telefon: 0694311542, fax: 0694505088, e-mail: garzuly@t-online.hu

Érkezett: 2014. október 10. Elfogadva: 2015. január 15.

Orvosi szekciók, szakcsoportok szerveződése a Dunántúlon

Regionális együttműködések kialakulása az orvostársadalomban szükségszerű. Érinti az orvosokat a betegellátás szempontjából, de azon túl is, hiszen érdekeltek abban, hogy szomszédjaikat személyesen megismerjék, kórházaikat, osztályaikat megtekintsék, problémáikat, szakmai gondjaikat egymással megbeszéljék. A regionálisan szervezett szakmai összejövetelek „családias" légkörben zajlanak, ami biztosítja a felmerülő kérdések kötetlen formában való megbeszélését, lehetővé teszi a szomszédok „beszélgető" és együttműködő partnerré való válását, és lehetőséget teremt a legfiatalabbak számára is előadások tartására, a vitákban való részvételre és így „megérleli" őket további, komolyabb szereplésekre.

A második világháborút követően 1953–1954-ben szerveződtek először a Dunántúl egészére kiterjedő orvosi szekciók, szakcsoportok[1]. Az *Orvos-Egészségügyi Szakszervezet* ösztönzésére 1953-ban alakult meg a *Dunántúli Belgyógyászok Szakcsoportja,* valamint a *Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Csoportja*. A *Nyugat-Dunántúli Gyermekgyógyász Szakcsoport* a következő évben Szombathelyen tartotta alakuló ülését.

Ezeket további regionális szakcsoportok megalakulása követte tüdőgyógyászok, onkológusok, patológusok, radiológusok számára.

Néhány rendezvény a határokon is átnyúlt. Az *Alpok-Adria Pannon Tüdőgyógyász Társaság* magyar és szlovén kezdeményezésre 1981-ben alakult meg, a társuláshoz csatlakoztak Karintia és Észak-Olaszország tüdőgyógyászai is. A *Határmenti Találkozók* rendezvény az Alpok-Adria Munkaközösség területén, de attól függetlenül jött létre 1985-ben, magyar–osztrák baleseti sebészek és aneszteziológusok részvételével.

A Dunántúlon regionális jellegű, ideggyógyászokat, idegsebészeket, rehabilitációval foglalkozó orvosokat tömörítő, társasági formát öltő rendszeres összejövetelek szervezésével 1998-ig, a *Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum* megalakulásáig nem találkozunk.

A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum megalakulásának közvetlen okairól

A *Magyar Ideg- és Elmegyógyászok Társasága Tiszántúli Tagozata* évente megrendezett háromnapos találkozója a hazai ideg- és elmegyógyászok legjelentősebb ilyen jellegű rendezvénye volt a 20. század második felében. Alapítója 1959-ben *Juhász Pál* professzor, a debreceni Ideg- és Elmegyógyászati Klinika igazgatója. Távozása után a szervezést utóda, *Molnár László* professzor vette át. A további rendezvényeken *Környey István* professzor vezetésével a pécsi klinika is képviseltette magát és ezáltal a résztvevői, előadói tábor jelentősen bővült. Az összejövetelekre a Tiszántúl különböző városaiban került sor, minden évben másutt. Az ideg- és elmegyógyászati klinikák neurológiai, pszichiátriai és idegsebészeti részlegekkel rendelkeztek, a háromnapos összejövetelek témái mindhárom területre kiterjedtek.

A 70-es, 80-as években már a fővárosi és a dunántúli orvosok jelentős része is bekapcsolódott ezekbe az összejövetelekbe. Ez volt talán a fő oka annak, hogy a nyolcvanas évek második felétől a rendezvény ismételten „kirándult" a Dunántúlra. Miután a három szakterület önállósodott, az összejövetel fokozatosan veszített vonzerejéből és 1994-ben meg is szűnt. Hiány keletkezett a helyén, az Ideg- és Elmeorvosok Társasága négyévente megrendezett kongresszusa ezt az űrt nem tudta betölteni. A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum létrejöttéhez vezető okok egyikeként ennek a rendezvénynek a hiányát kell megemlítenünk.

A megalakulást elősegítő másik tényező a *Dunántúli Patológus Találkozók* nevű rendezvény volt. Követendőnek látszott ebből a munkának a hétköznapi gyakorlati tennivalókra való koncentrálása, a gyors és intenzív lebonyolítás és az orvosokon kívül segítőiknek, az ápolóknak, nővéreknek, gyógytornászoknak a bevonása.

A harmadik és talán legfontosabb tényező, hogy a Nyugat-Dunántúlon nem volt (most sincs és várhatóan nem is lesz) orvostudományi egyetem, ami a szakmai konzultációkat össze tudta volna fogni. Budapest és Pécs elérhetetlenül messze volt intenzív, a munkából kiesést nem jelentő, gyorsan lebonyolítható rendezvényekhez.

A Nyugat-Pannon Neurológiai Fórum megalakulása és működése

A 70-es, 80-as években a zalaegerszegi, a szombathelyi és a soproni idegosztályok élén a pécsi klinikáról érkezett főorvosok álltak: *Szántó József, Baltavári László* és *Kékesi Ferenc*. Egymást jól ismerték, jó viszonyt ápoltak, valamennyien ugyanazt a pécsi klinikai modellt valósították meg osztályaikon, szorosabb szakmai együttműködésnek, összejöveteleknek szükségét talán ezért nem érezték. Az őket váltó, egymást csak felületesen ismerő *Nikl János, Garzuly Ferenc* és *Grubits János* találkozásai során viszont megérlelődött az a gondolat,

hogy a három, egymáshoz közel fekvő nyugati város ideggyógyászait jó lenne szakmai megbeszélésekre és egymás megismerésére időnként összehívni.

Kezdetben a terv az volt, hogy a három városban váltakozva kerüljön sor rendezvényekre, három-négy hónapos időközökben. Az első rendezvény színhelye Szombathely lett, az összejövetelre meghívást kapott Zala, Vas és Győr-Moson-Sopron megye valamennyi ideggyógyászati, idegsebészeti és rehabilitációs osztálya, valamint a felsőőri (Oberwart) kórház neurológiai osztálya is.

Mire az első összejövetel ideje elérkezett, az ismételt telefonbeszélgetések és konzultációk során kiderült, hogy a meghívottak is szeretnének társulni a kezdeményezéshez. A koncepció az volt, hogy a találkozók gyakran ismétlődjenek és az előadások a hétköznapi, gyakorlati kérdésekre, esetmegbeszélésekre koncentrálódjanak, hiszen néhány hónap alatt ezen a hatalmas területen sokféle érdekes eset és esemény fordul elő. Az összetartó erő mindvégig a kazuisztika maradt, amelyhez hozzá lehetett kapcsolni referátumokat, előadásokat. Később kialakult egy szokásos sorrend: választott téma rendszerint két rövid referátummal, általában meghívott előadóval és ehhez csatlakozó előadásokkal, amit a második részben szabad előadások, esetmegbeszélések követnek. A rendezvény a *Nyugat-Pannon Neurológiai Konzultációs Fórum (NYUFÓ)* elnevezést vette fel. Mivel a társulás nemcsak az orvosok, hanem a szakdolgozók érdekeit is képviselte, nem a *Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága* szekciójaként alakult meg, de a *Neurológiai Szakmai Kollégium* támogatásával. Ennek akkori titkára, Komoly Sámuel főorvos el is jött az első összejövetelre, előadást is tartott. A pécsi *Neurológiai Klinika* igazgatójává történt kinevezése óta még intenzívebben patronálja a rendezvényt, az egyetemi részvétel – más egyetemekével együtt – garantálja az összejövetelek megfelelő szakmai színvonalát.

Tekintettel arra, hogy nem szekcióként alakult meg a fórum, elnököt, titkárt sem választ, részvételi díja sincs. A szervező osztályok főorvosai állapodtak (állapodnak) meg a következő rendezvény színhelyéről és témájáról, felkérve a rendezésre a kiválasztott osztály főorvosát.

A *NYUFÓ* alapító tagjai lettek az említett három megye és a rövidesen szintén csatlakozó Veszprém megye következő osztályai (zárójelben azok volt és jelenlegi vezetői): Petz Aladár Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Győr (Haffner Zsolt, Csányi Attila) és Idegsebészeti Osztály (Szarvas István, Skaliczky Zoltán), Erzsébet Kórház, Neurológiai Osztály, Sopron (Grubits János, Molnár Sándor), Állami Szanatórium, Neurorehabilitációs Osztály, Sopron (Hajnalka Imre), Margit Kórház, Neurológiai Osztály, Csorna (Viniczay Zoltán), Markusovszky Kórház, Neurológiai Osztály (Garzuly Ferenc, Káposzta Zoltán, Szupera Zoltán, Hahn Katalin) és Idegsebészeti Osztály (Bobest Mátyás, Csókay András, Szabó József), majd később az újonnan szervezett Központi Rehabilitációs Osztály (Záborszky Zita), valamint EEG Laboratórium és Epilepszia Centrum, Szombathely (Horváth Ágnes), Megyei Rehabilitációs Kórház, Szentgotthárd (Kókai Károly, Ferenczy Valéria) (jelenleg a Markusovszky Kórházhoz tartozik), Zala Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Zalaegerszeg (Nikl János), Kanizsai Dorottya Kórház, Nagykanizsa (Sebestyén Klára, Németh László); Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Veszprém (Bartos László, Imre Piroska), Magyar Imre Kórház Neurológiai Osztály, Ajka (Vígh Éva, Miklós Egon), Allgemeine Öffentliche Krankenhaus, Neurologische Abteilung, Oberwart (Andreas Doppelbauer), majd a Szent László Kórház (Sárvár) később kialakított Rehabilitációs Osztálya (Niklai Erzsébet). A kezdetben a szombathelyi Neurológiai Osztályhoz, később a Patológiai Osztályhoz tartozó Neuropatológiai Laboratórium (Garzuly Ferenc) kezdettől fogva aktív résztvevője az összejöveteleknek.

A megállapodás úgy szólt, hogy három-négy havonta kerüljön sor a találkozókra (ez később évi két alkalomra redukálódott), rendszeresen csütörtök délután 2 órai kezdettel. Az előadások este 6-7 óráig tartanak, ezt követi a fogadás, a baráti beszélgetések, késő estére mindenki hazaér, napi munkája sem marad el, ha sikerül délig munkaidejébe beszorítani a tennivalókat.

Az alapítók megállapodtak abban is, hogy az ápolószemélyzet, gyógytornászok részére *szakdolgozói szekciót* szerveznek. A referátumok, kerekasztal-megbeszélések, előadások, ebben a szekcióban is rögtön elkezdődtek. A referátumokat az orvosok és szakdolgozók közösen hallgatják meg, majd szétválnak a két szekcióra. A téma mindkét szekcióban azonos, majd szabad előadások következnek. Egy-egy rendezvényen az orvosok és nővérek megközelítően azonos arányban vesznek részt. A résztvevők száma évről évre emelkedett, a 38. utolsó rendezvényen, Sárváron a létszám már meghaladta a kétszázat.

Az első összejövetelen, Szombathelyen, 1998. május 28-án olyan aktuális betegségekről volt szó, mint az egyre gyakoribbá váló agyi lymphomák, az AIDS-hez társuló leukoencephalopathia, vagy mint a Meningococcus, cytomegalovirus, Cryptococcus okozta agyhártyagyulladás. Hallhattunk a spasmus-

hoz társuló beszédzavarban újonnan alkalmazott botoxterápiáról is a sok egyéb érdekes beszámoló mellett. A szakdolgozói szekcióban a felsőőri kórház neurológiai osztályának főnővére tartott előadást ápolási módszereikről, ezt kerekasztal-megbeszélés követte az ápolási dokumentációról. Az első összejövetelről részletes beszámoló jelent meg az Ideggyógyászati Szemlében[2].

2000-ben Phare-támogatással a fórumról egy kis könyvet szerkesztettünk, amely bemutatta az abban részt vevő osztályokat, megadta az elhangzott előadások jegyzékét és a fórum tagjainak elhangzott előadásaiból válogatást közölt[3]. A neurológiai témakörök mindegyike tárgyalásra került már, egyesek ismételten, ezek közül a stroke különös hangsúlyt kapott. Valamennyi összejövetelen szerepeltek idegsebészeti és neurorehabilitációs témájú referátumok, előadások is. Ismételten jöttek referálók, előadók a pécsi és a budapesti neurológiai klinikákról, valamint más intézményekből, de külföldről is. Egy-egy összejövetelre a két referátum mellett 13–20 előadás esett az orvosi szekciókban, a szakdolgozói szekciókban valamivel kevesebb, itt a témák meglepően sokrétűek voltak, leginkább az ápolással, gyógytornával, logopédiával foglalkoztak, de találkozhattunk olyan előadással is, amely arról szólt, hogy a sok és nehéz beteg emelése közben „Hogyan vigyázzunk saját gerincünkre”, vagy amelynek a címe „Az ápoló és a gyász” volt – a szakdolgozók igyekeznek felzárkózni a külföldi színvonalhoz[4, 5].

A leggyakrabban a megyeszékhelyek kórházai szervezték az összejöveteleket, de a városi kórházak sem sokkal maradtak el mögöttük, amint azt a következő összeállítás mutatja: Szombathely (1998, 2002, 2004, 2008, 2013), Sopron (1998, 2001, 2006, 2010, 2012), Zalaegerszeg (1999, 2000, 2006, 2009, 2014), Oberwart (Felsőőr) 1999, Győr (1999, 2002, 2007, 2011, 2015), Csorna (2000, 2005), Nagykanizsa, (2000, 2004, 2013), Szentgotthárd (2000, 2005, 2009), Veszprém (2001, 2003, 2007, 2010, 2014), Ajka (2001, 2004, 2012), Sárvár (2016). A felsőőri rendezvényen az előadások angol és német nyelvűek voltak. Az első három év rendezvényein a felsőőri főorvos néhány kollégájával képviseltette magát, előadásokat is tartottak, a magyar előadásokat a mellettük ülők tolmácsolták. A nyelvi nehézségek és a felsőőri osztály vezetőjének változása miatt azonban 2000 után leszakadtak a fórumról.

A regionális szerveződések sorsa

Az orvosok továbbképzése bizonyíthatóan javítja a betegek ellátását[6], de az idők folyamán változásokra számíthatunk. Az orvosi találkozók, rendezvények szakmai szükségszerűség szülöttei. A kisebbeket a családias, baráti légkör jellemzi, gyakrabban kerülnek megrendezésre és rövidebb ideig tartanak, mint az országos rendezvények. A jelentősebbek közülük kiterjedhetnek a fél ország területére, mint a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciója, vagy amilyen a már megszűnt Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társasága Tiszántúli Tagozata volt. Létrejöttükben rendszerint egyetemi klinikák játszanak szerepet, fenti példáinkban a létrehozó a pécsi, illetve a debreceni klinika volt. Szak-

1. ábra. *Az egervári rendezvény programfüzetének borítólapja*

2. ábra. *A résztvevőket fogadó apródok az egervári vár bejáratában*

csoportok kisebb területeken is kialakulhatnak, három vagy annál több megye területén.

A regionális társulások – szakmai szempontból nélkülözhetetlenek – keletkeznek, megszűnnek, átalakulnak, újabbak jönnek létre, jelezve az alkalmazkodást a környezethez, a változásokhoz – amint az a teljes neurológiai ellátási palettára is vonatkozik[7]. A *NYUFÓ* nagykanizsai rendezésben Zalakaroson 2013 májusában ünnepelte 15. születésnapját, és a 35. összejövetelre zalaegerszegi rendezésben Egervárott került sor **(1.** és **2. ábra)**. A referátumok és előadások száma az orvosi szekciókban eddig meghaladta már a félezret, a szakdolgozói szekciókban elérte a háromszázat. Nikl János 2000-ben a következőket írta „Bízunk abban, hogy a Fórum a jövőben egy, a szakmai problémákat konzultatív módon, kötetlenül tárgyaló műhellyé fejlődik, amely közvetlenül kötődik a mindennapi munkához, az ágy melletti gyógyításhoz”[3]. Azok az okok, amelyek keletkezéséhez hozzájárultak, nem sokat változtak azóta, ezért úgy érezzük, az idő talán nem haladta még meg létjogosultságát.

IRODALOM

1. *Garzuly F.* Regionális orvosi társulások a Dunántúlon és a Nyugat-Pannon Neurológiai Konzultációs Fórum. Vasi Szemle 2008;62:196-212.
2. *Garzuly F, Gyenes É, Barti P*. Beszámoló a Nyugat-Pannon Neurológiai Konzultációs Fórumról. Ideggyogy Sz 1998;51:424-6.
3. *Garzuly F, Grubits J, Nikl J.* Nyugat-Pannon Neurológiai Konzultációs Fórum 1998-2000 Szociális Foglalkoztató Nyomdája, Sopron, 2000.
4. *Shahhosseini Z, Hamzehgardeshi Z.* The facilitators and barriers to nurses' participation in continuing education programs: a mixed method explanatory sequential study. Glob J Health Sci 2014;30:184-93. http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v7n3p184.
5. *Ferrell B, Mallory P, Virani R.* The End of Life Nursingh Education Nursing Consortium project. Ann Palliat 2015; 4:61-9. http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.05.
6. *Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, et al*. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcames. Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD003030.
7. *Majláth Zs, Ajtay A, Berecki D, et al*. Neurology in Hungary: past, present, and future. Neurology 2013;80:1518-20. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf7c3.

EGY RÖVID EVÉSZAVAR-KÉRDŐÍV (SCOFF) MAGYAR ADAPTÁCIÓJA

DUKAY-SZABÓ Szilvia[1], SIMON Dávid[2], VARGA Márta[3], SZABÓ Pál[4], TÚRY Ferenc[3], Günther RATHNER[5]

[1]Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola, Budapest
[2]Eötvös Loránd Tudományegyetem, Társadalomtudományi Kar, Empirikus Tanulmányok Intézete, Statisztika Tanszék, Budapest
[3]Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest
[4]Debreceni Egyetem, Pszichológiai Intézet, Debrecen
[5]Medizinische Universität Innsbruck, Univ. Klinik für Medizinische Psychologie & Psychotherapie, Innsbruck

Hungarian | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E014 | www.elitmed.hu

Célkitűzés – Az evészavarok fontossága egyre növekszik, ezért a kockázatnak kitett személyek gyors és pontos szűrésének nagy gyakorlati jelentősége van. A SCOFF kérdőív ezt a kockázatot, illetve az egyén evészavar-érintettségét hivatott felmérni öt eldöntendő kérdés segítségével. Vizsgálatunk célja a teszt magyar verziójának validálása volt.
A vizsgálat módszere – A vizsgálat alanyai: 777 orvostanhallgató (210 férfi és 567 nő, átlagéletkoruk 22,3±2,33 év). Az online kérdőív az antropometriai adatokat, az Evészavartünetek Súlyossági Skáláját, illetve a SCOFF mellett az Evészavar Kérdőívet (EDI) is tartalmazta.
Eredmények – A SCOFF a klinikai súlyosságú evészavarok kiszűrésében kiváló, szenzitivitása 100%, specificitása 85,1% lett. A szubklinikai esetek felismerésében kevésbé hatékony, de nem mutat az EDI-nél rosszabb eredményt. Az adatok szerint a SCOFF a súlyosabb esetek detektálásában jobb. Azonos mintán alkalmazva a SCOFF magasabb szenzitivitást és alacsonyabb specificitást mutatott, mint az EDI.
Következtetés – A SCOFF alkalmas az evészavarok elsődleges szűrésére, nem diagnosztikai céllal, a kérdőív kidolgozói által meghatározott két „igen" válasz szerinti kritikus határt figyelembe véve.

Kulcsszavak: *SCOFF, Evészavar Kérdőív, szűrőeszköz, evészavar, anorexia nervosa, bulimia nervosa, validálás*

HUNGARIAN ADAPTATION OF A SHORT EATING DISORDER QUESTIONNAIRE (SCOFF)

Dukay-Szabó S; Simon D, PhD; Varga M, PhD; Szabó P, PhD; Túry F, PhD; Rathner G, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):E014–E020.

Aim – Eating disorders are becoming an increasingly relevant health issue, therefore the fast and accurate screening of people at risk is of great practical importance. The aim of SCOFF questionnaire is to assess this risk and the extent to which a person is affected, by using five simple yes or no questions. The objective of our study was to assess the validity of the Hungarian version of the test.
Methods – 777 medical students (210 men, 567 women, mean age 22.3±2.33 years) participated in the survey. The online questionnaire contained anthropometric data, the Eating Behaviour Severity Scale and, beside the SCOFF, the Eating Disorder Inventory (EDI).
Results – The SCOFF is excellent at screening clinical eating disorders. Its sensitivity was 100% and specificity 85.1%. It is less efficient at detecting subclinical cases, but it does not show worse results than EDI. According to the data SCOFF is better at identifying more serious cases. Applying on the same sample SCOFF had higher sensitivity and lower specificity than EDI.
Discussion – SCOFF is suitable for primary screening of eating disorders with a non-diagnostic purpose, taken two "yes" answers out of five as the critical margin, specified by the authors.

Keywords: *SCOFF, Eating Disorder Inventory, screening tool, eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, validation*

Levelező szerző (correspondent): Dr. TÚRY Ferenc, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon/fax: (06-1) 210-2953. E-mail: turyferenc@gmail.com

Érkezett: 2015. július 6. Elfogadva: 2015. augusztus 12.

Bevezetés

A táplálkozási magatartás zavarai (evészavarok) a fiatal nők leggyakoribb pszichiátriai kórképei közé tartoznak. Az anorexia nervosa (AN) és a bulimia nervosa (BN) közismertté vált, de ide sorolhatjuk a falászavart (binge eating disorder, BED), vagy a máshová nem sorolható evészavarokat (EDNOS: eating disorder not otherwise specified).

Az evészavarok prognózisa annál kedvezőbb, minél hamarabb felismerik a kórképet. A diagnózis felállítását azonban egyes pszichológiai tényezők – a betegségtudat hiánya, a testi tünetek elrejtése – megnehezítik[1]. Gondot okoz továbbá, hogy az evészavarokat felmérő tesztek gyakran hosszúak, kiértékelésük nehézkes és hosszadalmas, így ezek az alapellátásban nem használhatók. Ebből a felismerésből kiindulva alkották meg angol szerzők, *Morgan* és munkatársai[2] a „SCOFF" kérdéssorát.

Maga a „scoff" szleng kifejezés, s az ételt, az evés egy bizonyos módját jelenti („kaja", illetve „befal"). A kérdőív öt egyszerű, a fő tünetekre vonatkozó kérdést tartalmaz, amelyek egy-egy kulcsszavának kezdőbetűi adják ki a „SCOFF" szót. Az ezekre adott kettő vagy több „igen" válasz kelti az evészavar gyanúját **(1. táblázat)**.

1. táblázat. *A SCOFF kérdései*

1. *Meghánytatja* magát, amikor úgy érzi, hogy kellemetlenül tele van a gyomra? (Do you make yourself *S*ick because you feel uncomfortably full?)
2. Szokott-e aggódni amiatt, hogy elvesztette a *kontrollt* afölött, hogy mennyit eszik? (Do you worry you have lost *C*ontrol over how much you eat?)
3. Előfordult az utóbbi időben, hogy három hónapon belül *legalább 6 kilogrammot* fogyott? (Have you recently lost more than *O*ne stone in a 3 month period?)
4. *Kövérnek* tartja magát, amikor mások azt mondják, hogy túl sovány? (Do you believe yourself to be *F*at when others say you are too thin?)
5. Elmondhatja magáról, hogy az *étel* uralja az életét? (Would you say that *F*ood dominates your life?)

Az önhánytatás (1. kérdés) bulimiás, a jelentős súlyvesztés (3. kérdés) tipikusan anorexiás tünet. A kontrollvesztés (2. kérdés) a BN-nek, illetve a túlevéses zavarnak is sajátja. AN-ban és BN-ben hangsúlyosan van jelen a testképzavar (4. kérdés), míg az evés, az étel dominanciája (5. kérdés) gyakorlatilag az evészavarok minden típusánál megjelenik. Így, bár a tesztet eredetileg az AN és a BN detektálására fejlesztették ki, egyes tételei más típusú evészavarokra is érvényesek. Ezáltal általános képet nyújt arról, hogy a vizsgált személy rendelkezik-e az evészavarok alapvető tüneteivel vagy sem.

A kidolgozott kérdőívet először 68 AN-es és 48 BN-es nőbetegen, valamint 96 kontrollszemély körében vették fel. A küszöbértéket figyelembe véve (az ötből legalább kettő „igen" válasz evészavarra utal), a kérdőív a betegpopulációban 100%-os szenzitivitást, a kontrollcsoportban pedig 87,5%-os specificitást mutatott. A szerzők a kérdőív magas érzékenységére tekintettel a téves diagnózisoknak ezt az arányát elfogadható kompromisszumnak tartották[2].

A SCOFF ALKALMAZÁSA MÁS MINTÁKON

A kérdőív megalkotói további vizsgálatokban tesztelték a megbízhatóságot és érvényességet. *Luck* és munkatársai[3] 341, 18–50 év közötti londoni nőt vizsgáltak. A klinikai interjú alapján evészavarosnak bizonyuló 13 beteg közül 11 főt szűrt ki a kérdőív, azaz 84,6%-os szenzitivitással mért. A 328 nem evészavaros beteg esetében ugyanakkor 34 hamis pozitív eredményt adott, ami 89,6%-os specificitást jelent. A szerzők a kapott eredmények alapján úgy vélték, hogy a kérdőív az alapellátásban is jól használható eszköz az evészavarok szűrésében, de pozitív teszteredmény esetén célszerű további kérdéseket feltenni és pontosítani az új diagnózist.

Egy másik vizsgálatukban a SCOFF validálását végezték szülésznő- és ápolóhallgatók körében[4]. Céljuk a teszt szóbeli és írott formában történő rögzítésének összehasonlítása volt. Százhetvennyolc önkéntes résztvevő töltötte ki a kérdőívet, egy részük írott, majd szóbeli formában, a válaszadók másik csoportja pedig fordított sorrendben. Az esetek 88,2%-ában egyeztek meg az írásbeli és szóbeli tesztek eredményei.

Cotton és munkatársai[5] egy londoni alapellátásban részt vevők köréből rekrutált mintán a SCOFF kérdőívet az ESP (Eating Disorder Screen for Primary Care) kérdéseivel vetették össze. Kilencvenhat beteg eredményeit egy nagyobb evészavarkockázattal rendelkező egyetemista populáció 129 tagjához hasonlították. Az ESP öt egyszerű kérdést tartalmaz a vizsgált személy évéshez és súlyához való viszonyáról, valamint a kérdezett és családja evészavar-érintettségéről. A résztvevőket egy részletes evészavar-kérdőív (Questionnaire for Eating

2. táblázat. *A vizsgált minta megoszlása*

	Összesen	Férfiak	Nők
Összesen [n (%)]	777 (100)	210 (100)	567 (100)
Életkor [n (%)]			
19–21 éves	324 (42)	84 (40)	240 (42)
22–24 éves	324 (42)	86 (41)	238 (42)
25 éves vagy idősebb	129 (16)	40 (19)	89 (16)
Átlagéletkor (SD) <terjedelem> – év	*22,3 (2,33) <19–35>*	*22,4 (2,51) <19–35>*	*22,3 (2,26) <19–33>*
Látogatott egyetem [n (%)]			
Semmelweis Egyetem	462 (59)	133 (63)	329 (58)
Debreceni Egyetem	315 (41)	77 (37)	238 (42)
Településnagyság – lakosságszám szerint [n (%)]			
10 000 fő vagy az alatti	149 (19)	34 (16)	115 (20)
10 001–100.000 fő	189 (24)	50 (24)	139 (25)
100 001–500.000 fő	174 (22)	42 (20)	132 (23)
Félmillió fő feletti	265 (34)	84 (40)	181 (32)
Családi állapot [n (%)]			
Egyedülálló	564 (73)	156 (74)	408 (72)
Házas	19 (2)	4 (2)	15 (3)
Élettársa van	194 (25)	50 (24)	144 (25)
Testsúly-kategóriák [n (%)]			
Alultáplált (BMI<18,5)	85 (11)	8 (4)	77 (13)
Normális testsúlyú (BMI: 18,5–24,9)	569 (73)	150 (71)	419 (74)
Túlsúlyos (BMI: 25,0–29,9)	100 (13)	45 (22)	55 (10)
Elhízott (BMI≥30)	23 (3)	7 (3)	16 (3)
Testtömegindex (SD) <terjedelem> – kg/m²	*22,0 (3,62) <14,0–42,5>*	*23,2 (3,33) <14,0–41,6>*	*21,6 (3,63) <14,7–42,5>*

Disorders Diagnoses) alapján minősítették evészavarosnak vagy sem. A teljes populációban az evészavarok prevalenciája 12% volt. A SCOFF ehhez képest 78%-os szenzitivitással és 88%-os specificitással, míg az ESP 100%-os szenzitivitással és 71%-os specificitással mért. Ezek alapján a szerzők úgy vélik, hogy a SCOFF az alapellátásban vagy a hallgatói populációban nem annyira hatékony, mint ahogy arról korábban beszámoltak.

Solmi és munkatársai[6] egy 1669 fős, 16 éves és idősebb személyeket tartalmazó lakossági mintán a SCOFF validálása során jó specificitást (93,5%), de alacsony szenzitivitást (53,7%) kaptak, ami azt jelzi, hogy az evészavarral érintett személyek tekintélyes hányadát nem azonosította a teszt. Ennek hátterében több okot is vélelmeznek a szerzők. A betegség tagadása negatív válaszokra sarkallhat; a testi elégedetlenség mérésének a kövér/sovány dichotómiára történő leegyszerűsítése figyelmen kívül hagy más szempontokat, mint például a túlsúlyos, elhízott egyének, vagy férfiak körében észlelhető eltérő kogníciókat; a kérdéssor tömörsége miatt nem tartalmaz olyan – például a BN-ben, BED-ben rendkívül fontos – viselkedési formákat, mint a purgálás, vagy a túlzott testedzés; a teszt a 3. kérdésben csupán a közelmúltbeli súlyvesztésre fókuszál, figyelmen kívül hagyva a tartósan alacsony testsúlyt. Megemlítik végül, hogy a kérdőív még a BED önálló kórképként való elfogadása előtt született, így annak szűrésére kevésbé találják alkalmasnak, ami pedig az idősebb populációban gyakrabban fordul elő. Összességében a SCOFF-ot jónak tartják az evészavar-érintettségből történő kizárásra, ugyanakkor úgy vélik, hogy mérőeszközként való alkalmazása (különösen az általános populációban) kellő óvatosságot igényel.

Vizsgálati módszerek

Célunk a SCOFF kérdőív pszichometriai elemzése volt magyar mintán. A vizsgálatra egy epidemiológiai felmérés részeként került sor. A mintába egyetemi hallgatók, a Semmelweis Egyetem és a Debreceni Egyetem orvostanhallgatói kerültek be. A minta megoszlását a **2. táblázatban** mutatjuk be.

Az adatfelvétel úgynevezett CAWI (Computer Aided Web Interview) módszerrel történt. Mindkét

egyetem hallgatói névre szóló e-mailben kapták meg a kutatási felhívást. A hallgatók a kérdőívet az e-mailben szereplő linken keresztül érhették el, s válaszaik azonnal az adatbázisban rögzültek. Az adatgyűjtés két részben, 2010 májusa és augusztusa, valamint 2011 májusa és októbere között zajlott. A kutatásban való részvétel önkéntes volt. Kutatásetikai engedély rendelkezésünkre állt (száma: TUKEB 82/2009).

MÉRŐESZKÖZÖK

A vizsgálatban az alapadatokon (nem, életkor, lakóhely nagysága, családi állapot) túl rákérdeztünk a testsúlyra (kg) és a testmagasságra (cm) is. A SCOFF kérdőívet két független fordító fordította le, majd megtörtént a visszafordítás is, amely lehetőséget nyújtott a jelentésbeli különbségek korrigálására. A SCOFF kérdőív mellett az Evészavar Kérdőív (EDI), az Anorexia Nervosa Önértékelő Kérdőív (ANIS), valamint az Evészavartünetek Súlyossági Skálájának (EBSS) kitöltését is kértük a vizsgálati személyektől.

Az EDI[7, 8] az evészavarok viselkedéses vagy attitűdbeli tüneteinek felmérésén túl a betegséghez társuló pszichopatológiai jellegzetességeket is értékeli. Likert-típusú skálát használó önpontozó kérdőív, amelynek 64 tétele van. Az evészavarokra jellemző kognitív, emocionális és viselkedéses tényezőket értékeli nyolc alskálában: karcsúság iránti késztetés, bulimia, testtel való elégedetlenség, elégtelenség érzése, perfekcionizmus, interperszonális bizalmatlanság, interoceptív tudatosság, félelem a felnőtté válástól. A kóros ponthatárok megállapítása az első három alskálában lehetséges, ha szűrővizsgálatot végzünk az EDI-vel. Az általános személyiségtényezőket tekintve nincs kóros határ. Bevezetése óta e teszt a leggyakrabban használt kérdőívvé vált az evészavarok szűrésében. Az ANIS[9] 32 tétele hat faktor köré szerveződik: a test alakjának tudatosult volta, az elégtelenség érzése, kényszeres vonások, az ételek által kiváltott adverz reakciók, szexuális szorongás és bulimia. Az EBBS[10] az AN-re és BN-re jellemző viselkedéses tünetek gyakoriságának értékelésére szolgáló önpontozó kérdőív.

ELEMZÉSI CSOPORTOK KIALAKÍTÁSA

A DSM-5-ben[11] az AN és BN diagnosztikai kritériumainak meghatározásában változások következtek be, ennek megfelelően az evészavarban érintettként definiáltak köre is megváltozik a korábbi évek gyakorlatához képest. E változás nyomon követése érdekében eredményeinket nemcsak a DSM-5 szerint kialakított csoportok, hanem a DSM-IV[12] alapján is elemezzük.

Az AN és BN szimulált diagnózisa a következő kritériumok szerint történt: a klinikai AN diagnózisához 17,5-es vagy annál kisebb testtömegindex (BMI), valamint az ANIS teszten legalább 65, vagy az EDI karcsúság iránti késztetés (DT) alskáláján legalább 14 pont elérésére volt szükség. Szubklinikai AN esetén a testtömegindex 19-nél kisebb, az ANIS teszten elért pontszám legalább 46, az EDI-DT alskáláján pedig 10 pont vagy több. DSM-IV szerint a klinikai AN diagnózisa az amenorrhoea, míg a szubklinikai AN az irreguláris vagy hiányzó menzesz kritériumával egészül ki. A DSM-5-ben az amenorrhoea már kikerült az AN kritériumai közül, így ott ezt a szempontot figyelmen kívül hagytuk.

Klinikai BN esetén a DSM-5 szerint feltétel volt, hogy a falás és az elhízás elkerülésére alkalmazott nem megfelelő kompenzáló viselkedések (önhánytatás, hashajtó, vízhajtó, fogyasztó tabletta használata, koplalás vagy túlzott testedzés) egyaránt átlagban hetente legalább egyszer jelentkezzenek három hónapon át. A tesztek közül az EDI bulimia (B) alskálán legalább 14 pont, az EDI-DT alskálán szintén legalább 14, vagy az ANIS teszten legalább 65 pont elérésére volt szükség. A BN szubklinikai formájának tekinti a DSM-5 már azt is, ha a falás és a kompenzáló viselkedésformák ritkábban, mint hetente jelentkeznek, és rövidebb ideig tartanak, mint három hónap. Ezenkívül az EDI-B alskálán legalább 6, az EDI-DT-n 10, vagy az ANIS-on 46 pont elérése fogalmazódott meg feltételként.

A DSM-IV szerint BN esetén feltétel volt, hogy a falásrohamok és a kompenzáló viselkedésformák legalább heti két alkalommal forduljanak elő, legalább három hónapon keresztül, az EDI-B- és az EDI-DT-, vagy az ANIS-pontszám a kritikus érték fölött legyen. Szubklinikai BN esetén legalább heti egy-egy epizód, valamint az EDI-B, az ANIS vagy az EDI-DT szubklinikai ponthatárának elérése.

A VALIDÁLÁS MÓDSZERE

A validálás első lépésében megvizsgáltuk a SCOFF szenzitivitását és specificitását a jelenleg érvényben lévő DSM-5 alapján kialakított evészavarcsoportokon, majd ugyanezt elvégeztük a DSM-IV szerinti kategorizáció alapján. Ezután a SCOFF eredményességét összevetettük a már validált EDI szenzitivitásával és specificitásával azonos mintán. A fentiek mellett a SCOFF esetében általánosan elfogadott két „igen” válasz határértéke mellett megvizsgáltuk a *Pannocchia* és munkatársai[13] által javasolt három „igen” kritikus érték mellett is a kérdőívet.

3. táblázat. *Az evészavaros és kontrollcsoportok bemutatása*

DSM-5 SZERINT	Klinikai evészavar	Kontrollcsoport	Klinikai és szubklinikai evészavar	Kontrollcsoport
Életkor				
Átlag [(SD)]	22,3 (2,3)	22,3 (2,3)	21,8 (2,0)	22,4 (2,4)
Nem [n (%)]				
Férfi	1 (16,7)	209 (27,1)	4 (6,1)	206 (29,0)
Nő	5 (83,3)	562 (72,9)	62 (93,9)	505 (71,0)
Testsúly-kategóriák [n (%)]				
Alultáplált (BMI<18,5)	4 (66,7)	81 (10,5)	28 (42,4)	57 (8,0)
Normális testsúlyú (BMI: 18,5–24,9)	1 (16,7)	568 (73,7)	29 (43,9)	540 (75,9)
Túlsúlyos (BMI: 25,0–29,9)	1 (16,7)	99 (12,8)	7 (10,6)	93 (13,1)
Elhízott (BMI≥30)	0 (0)	23 (3,0)	2 (3,0)	21 (3,0)
Összesen [n (%)]	*6 (100)*	*771 (100)*	*66 (100)*	*711 (100)*
DSM-IV SZERINT	Klinikai evészavar	Kontrollcsoport	Klinikai és szubklinikai evészavar	Kontrollcsoport
Életkor				
Átlag [(SD)]	23,1 (1,6)	22,3 (2,4)	22,1 (1,8)	22,3 (2,3)
Nem [n (%)]				
Férfi	1 (12,5)	209 (27,2)	4 (14,3)	206 (27,5)
Nő	7 (87,5)	560 (72,8)	24 (85,7)	543 (72,5)
Testsúly-kategóriák [n (%)]				
Alultáplált (BMI<18,5)	3 (37,5)	82 (10,7)	13 (46,4)	72 (9,6)
Normális testsúlyú (BMI: 18,5–24,9)	2 (25,0)	567 (73,7)	10 (35,7)	559 (74,6)
Túlsúlyos (BMI: 25,0–29,9)	2 (25,0)	98 (12,7)	4 (14,3)	96 (12,8)
Elhízott (BMI≥30)	1 (12,5)	22 (2,9)	1 (3,6)	22 (2,9)
Összesen [n (%)]	*8 (100)*	*766 (100)*	*28 (100)*	*749 (100)*

Eredmények

A szimulált diagnózisok fent leírt feltételei alapján a minta 0,8%-ánál találkozhatunk klinikai súlyosságú evészavarral (AN 0,3%, BN 0,5%). Amennyiben a szubklinikai formákat is figyelembe vesszük, 8,5%-nyira nő az evészavarral érintett személyek előfordulása a mintában. A kontrollcsoportot a klinikai csoport vizsgálatakor a klinikai súlyosságú evészavarral nem rendelkező válaszadók, a klinikai és szubklinikai csoport együttes elemzésekor pedig a szimulált diagnózisok alapján nem evészavaros személyek alkotják. A kialakított csoportok összetételét a **3. táblázat** mutatja.

Első lépésben a SCOFF szenzitivitását és specificitását vizsgáltuk a klinikai súlyosságú evészavarosok csoportján. Az eredmények alapján a teszt 100%-os szenzitivitással (95%-os CI 54,07–100,0%) mért, azaz minden beteget azonosított a vizsgált mintából. A teszt specificitása 85,08% lett (95%-os CI 82,37–87,53%), vagyis a nem betegek döntő többségét nem betegnek definiálta, s 12,47%-ukat sorolta be tévesen.

A következő lépésben evészavarban érintettnek a klinikai és szubklinikai csoportot együttesen tekintettük. Ezekkel a feltételekkel a teszt érzékenysége, azaz szenzitivitása 50%-ra (CI 37,43–62,57%) csökkent, míg specificitása 87,62% (CI 84,98–89,95%) lett.

Amennyiben a 2013 előtti DSM-kritériumoknak megfelelően klinikai súlyosságú AN esetén az amenorrhoeát, a szubklinikai AN esetén a szabálytalan menstruáció vagy amenorrhoea kritériumát is belevesszük az elemzésbe, a BN-nél pedig a falási és kompenzáló viselkedésformák gyakoribb előfordulását írjuk elő, akkor a mintánkon belül a klinikai evészavarosoknak tekintett válaszadók aránya 1,0%-ra, a szubklinikaival együtt pedig 3,6%-ra módosul. Ilyen feltételek mellett a SCOFF a klinikai evészavaros esetek kiszűrésekor 100%-os szenzitivitással (CI 63,06–100,0%) és 85,31%-os specificitással (CI 82,60–87,73%), a klinikai és szubklinikai esetek együttes szűrésekor pedig 60,71%-os szenzitivitással (CI 40,58–78,50%) és 86,11%-os specificitással (CI 83,43–88,51%) mért. A validálás során kapott eredményeket az **4. táblázatban** foglaljuk össze.

Összehasonlításképp a hazánkban már közel két évtizede validált, széleskörűen alkalmazott EDI érzékenységét is megvizsgáltuk azonos mintán. Az

4. táblázat. *A SCOFF és az EDI szenzitivitása és specificitása, valamint az ezekhez tartozó konfidenciaintervallumok bemutatása különböző módon meghatározott betegpopulációkon*

	Szenzitivitás	95%-os CI	Specificitás	95%-os CI
SCOFF 2 „igen" válasz melletti tesztelése, evészavarcsoportok kialakítása DSM-5 szerint				
Klinikai EZ szűrése	*100,0%*	54,07–100,0	*85,08%*	82,37–87,53
Klinikai és szubklinikai EZ szűrése	*50,00%*	37,43–62,57	*87,62%*	84,98–89,95
SCOFF 2 „igen" válasz melletti tesztelése, evészavarcsoportok kialakítása DSM-IV szerint				
Klinikai EZ szűrése	*100,0%*	63,06–100,0	*85,31%*	82,60–87,73
Klinikai és szubklinikai EZ szűrése	*60,71%*	40,58–78,50	*86,11%*	83,43–88,51
EDI 3 alskálájának együttes tesztelése, evészavarcsoportok kialakítása DSM-5 szerint				
Klinikai EZ szűrése	*66,67%*	22,28–95,67	*87,55%*	85,01–89,80
Klinikai és szubklinikai EZ szűrése	*34,85%*	23,53–57,58	*89,17%*	86,65–91,36
SCOFF 3 „igen" válasz melletti tesztelése, evészavarcsoportok kialakítása DSM-5 szerint				
Klinikai EZ szűrése	*66,67%*	22,28–95,67	*96,76%*	95,25–97,89
Klinikai és szubklinikai EZ szűrése	*16,67%*	8,62–27,87	*97,47%*	96,03–98,49

evészavar-érintettség meghatározásakor az EDI mindhárom diagnosztikai alskáláját (karcsúság iránti késztetés, bulimia, testi elégedetlenség) figyelembe vettük, így a klinikai evészavarok szűrésekor 66,67%-os szenzitivitást (CI 22,28–95,67), a szubklinikai eseteket is figyelembe véve 34,85%-os szenzitivitást (CI 23,53–57,58) kaptunk. A specificitás a SCOFF eredményéhez hasonló, de magasabb értékeket mutatott: klinikai evészavaros csoport esetén 87,55% (CI 85,01–89,80%), a szubklinikai esetekkel együtt 89,17% (CI 86,65–91,36%) lett.

Pannocchia és munkatársai[13] a SCOFF olasz adaptációjakor az evészavar-érintettség határát három „igen" válasznál húzták meg. Ezen kritikus határ mentén is megvizsgáltuk a teszt szenzitivitását és specificitását. A nem evészavaros személyek kizárásában kiválóan bevált ily módon a kérdőív: klinikai súlyosságú evészavarok esetén specificitása 96,76%-nak (CI 95,25–97,89), szubklinikai esetekben 97,47%-nak (CI 96,03–98,49) bizonyult. Kritikus határértékként a három „igen" választ alkalmazva azonban a teszt érzékenysége alacsony: klinikai súlyosságú evészavarok azonosításakor a szenzitivitás 66,67% (CI 22,28–95,67), szubklinikai súlyosságú evészavarok azonosításakor pedig 16,67% (CI 8,62–27,87) lett.

Megbeszélés

A legtöbb vizsgálat, amely a SCOFF validálására irányult, pozitív képet festett a teszt alkalmazhatóságáról: rövid, tömör, hatékony, egyszerűen alkalmazható, hasznos mérőeszköznek találták. Csupán egy olyan munka akadt Koreából[14], amely evészavarok szűrésére alkalmatlannak minősítette a kérdőívet.

A SCOFF kérdőívet mára a legtöbb alapellátó egészségügyi intézményben használják az Egyesült Királyságban. Egy amerikai tanulmány tovább megy, s nem csupán az alapellátásban részt vevők, nővérek, háziorvosok, iskolaorvosok számára ajánlja a kérdőív használatát, hanem a sürgősségi ellátásban is[15].

Vizsgálatunkban a SCOFF magyar verziójának validálására tettünk kísérletet, s eredményeink összecsengenek a nemzetközi adatok többségével. Klinikai súlyosságú esetek felderítésében a SCOFF szenzitivitása 100%-osnak bizonyult, s ez megegyezik a teszt kidolgozói által kapott eredménynyel[2]. Specificitása szintén magas, 85,08%. Noha maga a SCOFF a menstruációs rendellenességeket nem értékeli, s az egyes falási és purgálási viselkedéstípusok előfordulási gyakoriságáról sem tudakozódik, az a tény, hogy a SCOFF a DSM-IV kritériumai alapján létrehozott evészavarcsoportokon alkalmazva hatékonyabbnak mutatkozik, szenzitivitása magasabb, arra utal, hogy a teszt a súlyosabb esetek detektálásában jobb. Azonos mintán alkalmazva a SCOFF az EDI-nél magasabb szenzitivitást mutatott. Specificitásuk hasonló, de (kis különbséggel) az EDI-é volt magasabb.

A kapott eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy a SCOFF jól alkalmazható szűrőeszköz. Hatékonysága Magyarországon legalább annyira kielégítő, mint azt külföldi vizsgálatokban tapasztalták. Összevetve a különböző határértékek melletti szenzitivitás- és specificitásértékeket, a hazai gyakorlatban mindenképpen a két „igen" válasz melletti határértéket javasoljuk. Eredményeink szerint a SCOFF legalább annyira jól teljesít szűrőeszköz-

ként, mint az EDI. A súlyosabb esetek kiszűrésében hatékonyabb, de a szubklinikai eseteket – hasonlóan más tesztekhez – kisebb hatékonysággal szűri. A szenzitivitás pontosabb becsléséhez olyan populáción is érdemes megvizsgálni a SCOFF-ot, ahol magas arányú a betegpopuláció.

Vizsgálatunk korlátjaként említhetjük, hogy klinikai interjú híján csupán szimulált diagnózissal dolgozhattunk – ugyanakkor ennek előnye, hogy ily módon több embert értünk el, s a nagyobb esetszám eredményeink megbízhatóságát növeli.

A kérdőívvel szemben kritikaként fogalmazható meg, amire *Solmi* és munkatársai[6] is felhívják a figyelmet, hogy a saját testképre, valamint a súlyváltozásra vonatkozó (3. és 4.) kérdés csupán egy szempontot szem előtt tartva lett megfogalmazva, s ezáltal több, az evészavarok szempontjából fontos, patológiásnak tekinthető tünetet kizár (ilyen a tartósan alacsony testsúly, vagy a testsúlynövekedés, vagy a testsúlyingadozás – jojo effektus – jelensége). Mindamellett a teszt tömör, lényegre törő volta, s könnyű memorizálhatósága alapvető fontosságúvá emeli az evészavarok elsődleges szűrésében – a nem evészavar-specialisták körében.

A teszt alkalmazása révén az evészavarok szempontjából gyanús jelekre mihamarabb fény derülhet, ami a további vizsgálatokat és a pontos diagnózist követően nagyobb esélyt biztosít a kedvező prognózisra. Fontos kiemelni, hogy a SCOFF csupán elsődleges szűrésre ajánlott, végleges diagnózis felállítására nem alkalmas. Nem csak „hazájában", hanem nemzetközi viszonylatban is méltán vált népszerűvé ez az egyszerű, tömör, könnyen megjegyezhető mérőeszköz.

IRODALOM

1. *Fursland A, Watson HJ.* Eating disorders: a hidden phenomenon in outpatient mental health? Int J Eat Disord 2014;47:422-5. http://dx.doi.org/10.1002/eat.22205
2. *Morgan JF, Reid F, Lacey JH.* The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. Brit Med J 1999;319:1467-8. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467
3. *Luck AJ, Morgan JF, Reid F et al.* The SCOFF questionnaire and clinical interview for eating disorders in general practice: comparative study. Brit Med J 2002;325:755-6. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7367.755
4. *Perry L, Morgan JF, Reid F et al.* Screening for symptoms of eating disorders: reliability of the SCOFF screening tool with written compared to oral delivery. Int J Eat Disord 2002;32:466-72. http://dx.doi.org/10.1002/eat.10093
5. *Cotton MA, Ball C, Robinson P.* Four simple questions can help screen for eating disorders. J Gen Int Med 2003;18:53-6. http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20374.x
6. *Solmi F, Hatch SL, Hotopf M, Treasure J, Micali N.* Validation of the SCOFF questionnaire for eating disorders in a multiethnic general population sample. Int J Eat Disord 2014;48:312-6. http://dx.doi.org/10.1002/eat.22373
7. *Garner DM, Olmstead MP, Polivy J.* Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. Int J Eat Disord 1983;2:15-34. http://dx.doi.org/10.1002/1098-108X(198321)2:2<15::AID-EAT2260020203>3.0.CO;2-6
8. *Túry F, Sáfrán Zs, Wildmann M, László Zs.* Az Evési Zavar Kérdőív (Eating Disorder Inventory) hazai adaptációja. Szenvedélybetegségek 1997;5:336-42.
9. *Fichter MM, Keeser W.* Das Anorexia-nervosa-Inventar zur Selbstbeurteilung (ANIS). Arch Psychiat Nervenkr 1980;228:67-89. http://dx.doi.org/10.1007/BF00365746
10. *Yager J, Landsverk J, Edelstein CE.* A 20-month follow-up study of 628 women with eating disorders. I. Course and severity. Am J Psychiatry 1987;144:1172-7. http://dx.doi.org/10.1176/ajp.144.9.1172
11. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
12. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, D.C.: APA; 1994.
13. *Pannocchia L, Fiorino MD, Giannini M, Vanderlinden J.* A psychometric exploration of an Italian translation of the SCOFF questionnaire. Eur Eat Disord Rev 2011;19:371-3. http://dx.doi.org/10.1002/erv.1105
14. *Jung DS, Lee SY, Kim KN, Kand JH.* A reliability study of the Korean version of SCOFF (K-SCOFF) Questionnaire. Korean J Obes 2005;14;108-13.
15. *Trent SA, Moreira ME, Colwell CB, Mehler PS.* ED management of patients with eating disorders. Am J Emerg Med 2013;31:859-65. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.02.035

CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY RELATED INFLAMMATION: IS SUSCEPTIBILITY WEIGHTED IMAGING THE CLUE FOR DIAGNOSIS?

Péter CSECSEI[1], Sámuel KOMOLY[1], László SZAPÁRY[1], Péter BARSI[1]

[1]Department of Neurology, University of Pécs, Pécs
[2]MR Research Center, Semmelweis University, Budapest

English | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E021 | www.elitmed.hu

Background – Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri) is characterized by various neurological symptoms such as gradually developing confusion, progressive cognitive decline, seizure or headaches; T2 hyperintensities on magnetic resonance imaging (MRI); and neuropathological evidence of cerebral amyloid angiopathy (CAA) and associated vascular or perivascular inflammation. Although histological confirmation is necessary for accurate diagnosis, in case of typical clinical features and neuroimaging, the diagnosis can be established without biopsy.
Case summary – We present the case of a 57-year-old man with a history of hypertension who presented to the emer¬gency department 3-week history of progressive headache and a gradually developing altered mental status. On examination, he was found to have left sided weakness and decreased pscyhomotility. Routine clinical work-up (lab investigations, CT, cerebrospinal fluid analysis) did not show obvious diagnosis, so we performed an MRI. It raised the suspicion of CAA-ri which diagnosis was verified by neuroradiological evaluation. High dose steroid treatment was initiated. The patient rapidly responded to treatment, his focal neurological signs resolved. Control MRI after 1.5 months showed multiple haemorrhagic laesions in the field of previous inflammation which posteriorly supported the previous supposed work-diagnosis.
Conclusions – Although histopathology is the gold standard for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy, the typical clinical presentation, good response to steroids and accurate neuroradiological criteria make biopsy unnecessary to diagnose CAA-ri.

Keywords: *cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, neuroimaging, steroid, biopsy*

CEREBRALIS AMYLOID ANGIOPATHIA-ASSZOCIÁLT GYULLADÁS: SWI A KULCS A DIAGNÓZISHOZ?

Csecsei P, MD, PhD; Komoly S, MD, PhD;
Szapáry L, MD, PhD; Barsi P, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(1–2):E021–E025.

Bevezetés – A cerebralis amyloid angiopathia-asszociált gyulladás (CAA-ri) fő ismérvei a következők: változatos neurológiai tünetek, mint fokozatosan kialakuló tudatzavar, progresszív kognitív hanyatlás, görcsök, fejfájás, T2 hiperintenz laesiók az MRI-n; neuropatológiai vizsgálat során pedig amyloid angiopathiát, illetve társuló gyulladásos eltéréseket találunk. Habár szövettani vizsgálat szükséges a diagnózis biztos felállításához, a jellemző klinikai tünetek, valamint a neuroradiológiai eltérések együttes megléte esetén a diagnózis biopszia nélkül is felállítható.
Esetismertetés – Ötvenhét éves férfi betegünk, kinek anamnézisében magas vérnyomás szerepelt, három hete fokozódó fejfájásos panaszokkal, valamint progresszíve kialakuló mentális zavarok miatt kereste fel a sürgősségi ambulanciát. Fizikális vizsgálata során bal oldali végtaggyengeség mellett csökkent pszichomotilitást is észleltünk. Az elvégzett rutin klinikai vizsgálatok (labor-, CT-, liquorvizsgálat) alapján diagnózis nem volt felállítható, így koponya-MRI készült. Ennek neuroradiológiai leletezése során merült fel a CAA-ri lehetősége. Ennek megfelelően nagy dózisú szteroidkezelést kezdtünk, melyre rapid javulást észleltünk, fokális neurológiai eltérései megszűntek. Másfél hónappal később készült kontroll-MRI-n multiplex vérzéses eltéréseket észleltünk a korábbi gyulladásnak megfelelő lokalizációban, mely így utólag is alátámasztja feltételezett diagnózisunkat.
Konklúzió – Habár a betegség pontos diagnózisa szövettani vizsgálatot feltételez, a megfelelő klinikai tünetek megléte, jó válaszkészség szteroidterápiára, illetve szakértő neuroradiológiai vélemény együttesen az invazív biopszia alkalmazását szügségtelenné teheti.

Kulcsszavak: *cerebralis amyloid angiopathia-asszociált gyulladás, neuroradiológia, szteroid, biopszia*

Levelező szerző (correspondent): Dr. CSECSEI Péter, Department of Neurology, University of Pécs, 2., Ret street, 7624 Pécs. E-mail: csecseipeti@yahoo.com

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

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) was first described in 1907 by Alzheimer[1]. It is characterized by amyloid deposits in the walls of the blood vessels of the central nervous system, particularly within the leptomeningeal and cortical arteries[2]. Amyloid deposition predisposes several distinct clinical phenotypes including lobar haemorrhage, Alzheimer's disease and, as recent studies have established, CAA-related inflammation (CAA-RI). It is characterized by subacute onset of cognitive decline, headache and seizures and accompanied by hyperintensities on T2-weighted or FLAIR MRI images and microhaemorrhages on SWI[3]. CAA-RI responds well to immunosuppressive treatment, indicating an underlying autoimmune process. It is supported by the fact that CAA-RI has several similarities to the meningoencephalitis developed by some patients with Alzheimer disease immunized to Aβ[4].

Case presentation

A 57-year-old man was brought to the local emergency unit by his family because of a 3-week history of progressive headache and a gradually developing altered mental status. Some months earlier, the patient had been diagnosed with hypertension discovered by his GP. His past medical history was significant for Lyme borreliosis which affected his joints. He denied any illicit drug use, tobacco use, or excessive alcohol consumption. There were no significant medical problems in his family history. There was no history of any previous head or neck injury.

On physical examination, he appeared well, had a temperature of 36.8°C, blood pressure of 140/85 mm Hg, and a regular pulse of 78 beats/min. The chest, cardiovascular, and abdominal examinations were all normal. The neurologic examination showed the patient to be alert and oriented to person, place and time, but his psychomotility was decreased. The motor examination revealed 4/5 left-sided hemiparesis with no spasticity. He had physiologic plantarflexion response bilaterally. Sensation, coordination, reflex testing were unremarkable. His coordination and gait were normal. Fundoscopic examination revealed normal fundi. Visual acuity was normal bilaterally. The extraocular movements were intact.

Laboratory investigations revealed a normal RBC, a comprehensive metabolic panel with no abnormality, a slightly elevated WBC (13.4 G/L) and normal coagulation levels. In the cerebrospinal fluid, protein level was elevated (0.9 g/l) and the cell count was normal. ApoE protein measurement was not done.

A native CT scan of the brain revealed a homogenous, oedematous right hemispheric lesion affecting both the grey and white matter with a moderate midline shift to the left side with no apparent enhancement.

After his initial workup (and before the MRI), the patient's working diagnosis was a space-occupying lesion, therefore he was transferred to a tertiary referral hospital for a neurosurgical consultation. At the tertiary hospital, a brain MRI was performed which revealed a large, confluent right hemispheric hyperintense lesion on T2 and FLAIR images with leptomeningeal contrast enhancement corresponding to the previous CT scan. The presentation supported an inflammatory aetiology, so neurological consultation occurred, and the patient was transported to our unit.

As herpes encephalitis couldn't be excluded, parenteral acyclovir was initiated besides administration of high-dose, pulsed parenteral steroid therapy (dexamethasone 40 mg for three days, followed by oral methylprednisolone 64 mg/day). The patient rapidly responded to the treatment, his focal neurological signs resolved. Five days later, MRI showed regression of the right hemispheric lesion with decreased midline shift and resolution of the left temporal lesion. The SWI sequence performed at that time provided the clue for the diagnosis: multiple signal-free cortical-subcortical foci suggestive of haemosiderin deposition were detected in the involved regions, including the left temporal lobe. He was discharged with a regimen of methylprednisolone 64 mg/every second day.

Follow-up MRIs performed 1.5 and four months later showed gradual resolution of the right hemispheric process with a residual right temporal lesion but extensive residual haemosiderin deposits in the right hemisphere and left temporal lobe on the SWI images of the last follow-up MRI (**Figure 1**). During this period, no relapses were observed clinically so after six weeks, oral steroid was tapered at a rate of 8 mg/2 week to the level of 32 mg/every other day. On third follow-up examination after 6 months, there were no clinical relapses and no focal signs were observed, so we went on tapering oral steroid. No epileptic seizures were detected during the whole clinical course. Due to relapse at acute period published by case presentations[5] and the therapy was tolerated well by patient, we decided to use gradual and slow tapering of oral steroid therapy to prevent any relapses. The good response to steroid and particularly the characteristic MRI findings superseded the use of brain biopsy.

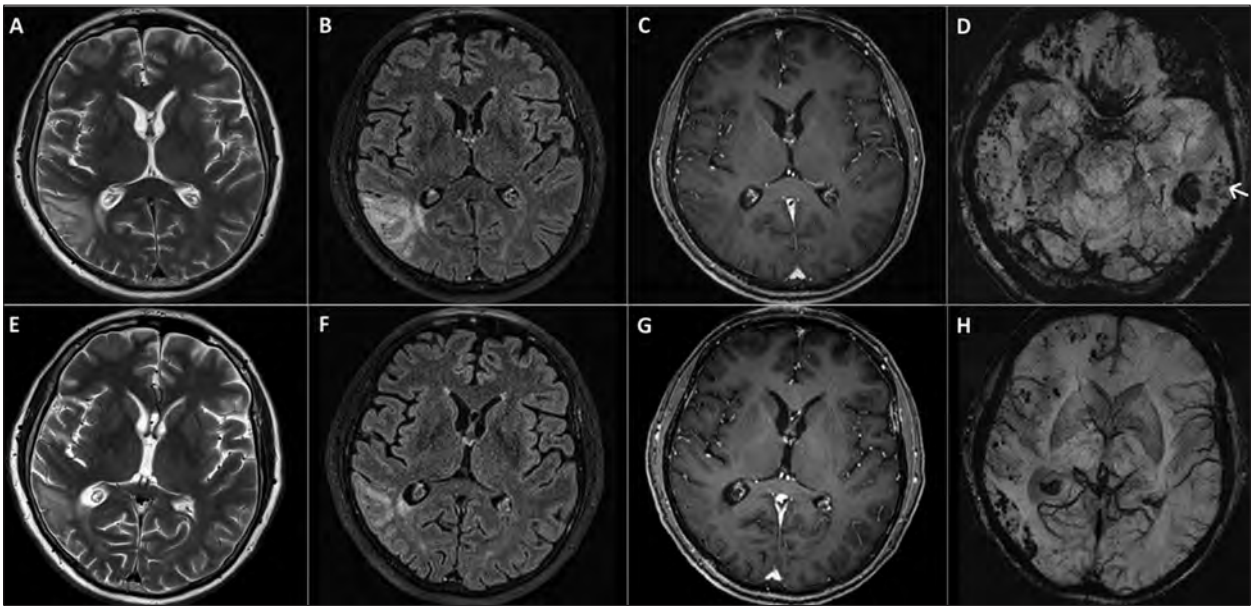


Figure 1. *Follow-up MRIs after 1.5 and four months. Follow-up MRIs performed 1.5* **(A, B, C)** *and four months later* **(D-H)** *with axial T2* **(A, E)**, *axial 3D FLAIR* **(B, F)** *and contrast-enhanced axial 3D T1 weighted images* **(C, G)** *show gradual resolution of the right hemispheric process with a residual right temporal lesion but extensive residual haemosiderin deposits in the right hemisphere and left temporal lobe on the SWI images* **(D, H)** *of the last follow-up MRI*

Discussion

CLINICAL PICTURE

The initial presentation of our case was a progressive headache, decreased psychomotility and cognition and the only focal sign was a mild hemiparesis. According to the literature, headache, cognitive changes and hemiparesis in CAA-ri were reported in 41%, 76% and 17%, respectively. These symptoms are probably due to the space-occupying effect of the lesion rather than a specific CAA related inflammation. As CAA-ri is an inflammatory process, the use of immunosuppressants is a reasonable way of treatment and there is a favourable response to immunosuppressive therapy. Almost three quarters of all patients described had a good clinical response to corticosteroid therapy[5]. Our patient responded well to pulsed steroid therapy, associated with improvement of the MRI findings. We decided to use a very slow tapering of immunosuppressive treatment to prevent relapses.

CSF

CSF examination revealed slightly elevated protein level (0.9 g/l), but the cell count was normal so it helped to exclude infectious diseases such as viral encephalitis. According to literature the CSF examined in patient with CAA-ri showed elevated protein level (range 0.5-5.73 g/l) more frequently than pleocytosis (71% vs. 45%)[6].

MRI

According to diagnostic criteria for probable cerebral amyloid angiopathy related inflammation (CAA-ri) proposed by *Chung* et al[6] MRI should show patchy or confluent T2 or FLAIR lesions which is:

a. usually asymmetric

b. with or without mass effect

c. with or without leptomeningeal or parenchymal enhancement.

Evidence of pre-existing CAA on susceptibility weighted MRI sequences:

a. multiple cortical and subcortical haemorrhages or microhaemorrhages

and/or

b. recent or past lobar haemorrhage

Our patient fulfilled all of these criteria, although SWI was not performed on first presentation and it was the cause of diagnostic delay. Our brain MRI protocol was to perform SWI for each patient older than 60 years[8], [7] but our patient was 57 years old, so his first MRI did not contain a sequence appropriate to detect microbleeds **(Figure 2)**. However, it is stated in the current literature that

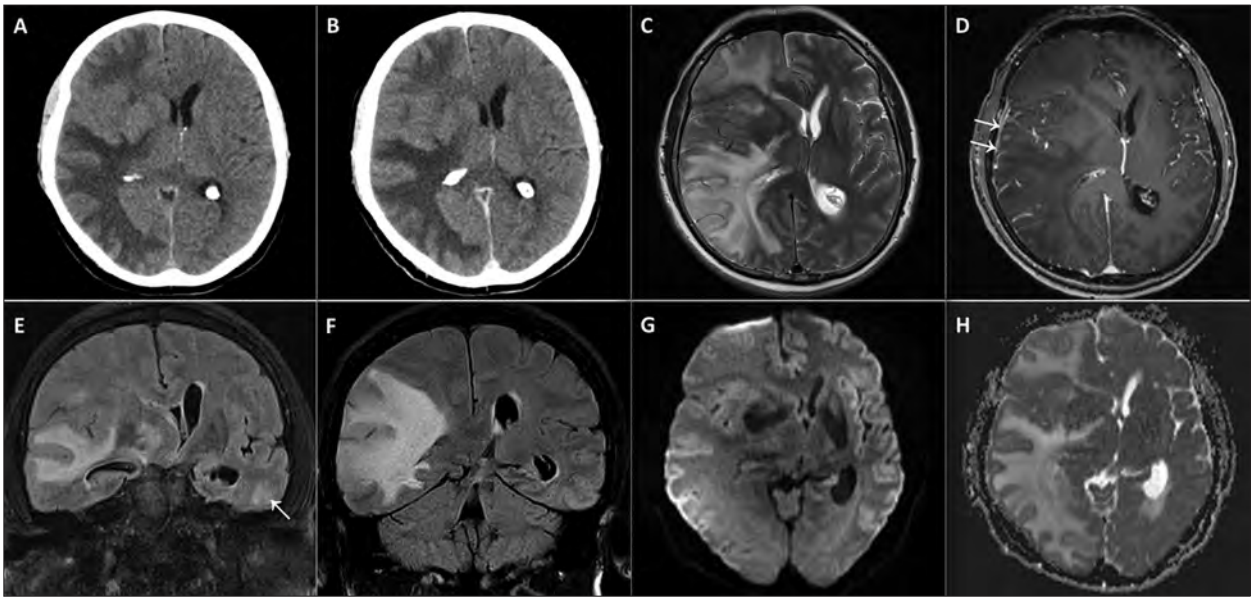


Figure 2. *Initial CT and MRI images. The initial CT images before* **(A)** *and after contrast administration* **(B)** *and axial T2* **(C)**, *contrast-enhanced T1* **(D)**, *coronal FLAIR* **(E, F)**, *trace* **(G)** *and ADC* **(H)** *images of the diffusion-weighted sequence of the initial MRI examination show a space-occupying lesion predominantly involving the deep and subcortical white matter of the right cerebral hemisphere, but also the cortex and the left anterior temporal lobe (arrow,* **E***). The lesion has high signal intensity (SI) on FLAIR and T2, low SI on T1, leptomeningeal contrast enhancement (arrows,* **D***), increased diffusion and significant midline shift. No haemosiderin deposition can be detected without a proper MRI sequence*

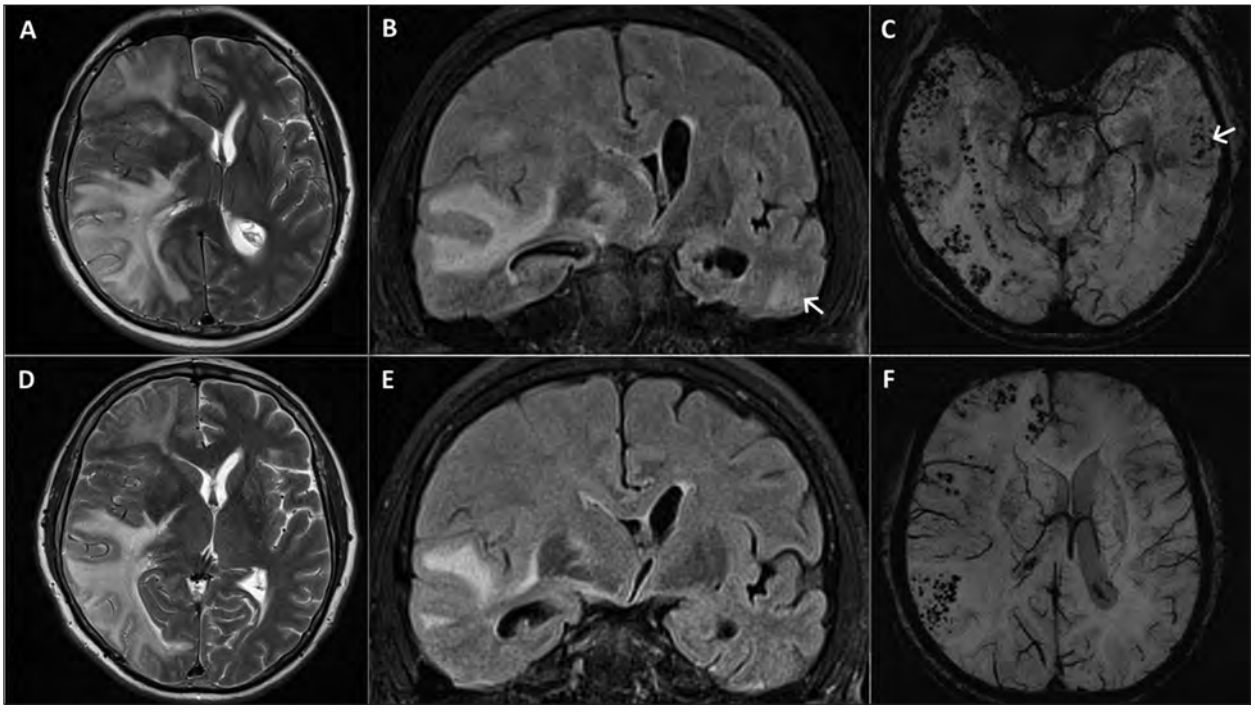


Figure 3. *Five days follow-up MRI. Comparison of the T2 and FLAIR images of the initial* **(A, B)** *and follow-up MRI performed five days later* **(D, E)** *shows regression of the right hemispheric lesion with decreased midline shift and resolution of the left temporal lesion. The SWI sequence performed this time provides the clue for the diagnosis: multiple signal-free cortical-subcortical foci suggestive of haemosiderin deposition are detected in the involved regions, including the left temporal lobe (arrow,* **C***).*

"a T2* sequence – either GRE or SWI – should be obtained" in all cases of suspected vascular lesions, and actually, such a sequence should be obtained in brain MRI examinations of all patients of any age[9]. Our case is emphasizing the importance of this recommendation in the everyday differential diagnostic work of neuroimaging. The SWI sequence performed five days later provided the clue for the diagnosis: multiple signal-free cortical-subcortical foci suggestive of haemosiderin deposition detected in the involved regions, including the left temporal lobe **(Figure 3)**. Susceptibility weighted imaging sequences were abnormal in 10 out of 11 (91%) patients according to a report[6]. Leptomeningeal enhancement as a possibly good prognostic factor[5], was seen in our patient and he is doing well currently, but the elapsed time after his first presentation (six month) is not long enough to confirm it.

The differential diagnoses included progressive multifocal leukoencephalopathy, other immune related conditions such as acute disseminated encephalomyelitis, malignancies including primary CNS lymphoma, carcinomatous meningitis and gliomatosis cerebri, but posterior reversible encephalopathy syndrome and hyperintense encephalopathy should also be considered[6, 7].

Clinical and laboratory data help to differentiate these conditions but considering neuroimaging, the most important is the presence of multiple cortical and subcortical microhaemorrhages on susceptibility weighted sequences frequently seen in CAA-ri, in contrast to the other conditions.

Although a definite diagnosis of CAA-ri can only be made with cerebral and leptomeningeal biopsy, the imaging data combined with the clinical features provide a strong probability, enforced by the successful therapy as in our case and making biopsy unnecessary.

REFERENCES

1. *Smith E, Eichler F.* Cerebral amyloid angiopathy and lobar intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 2006;63:148-51. PMid: 16401753. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.1.148
2. *Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, Elkind MS.* Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2004;62(3):494-7. PMid:14872042. http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000106951.94624.DF
3. *Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM.* Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Ann Neurol 2004;55(2):250-6. PMid: 14755729. http://dx.doi.org/10.1002/ana.10810
4. *Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al.* Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neurology 2007;68(17):1411-6. PMid: 17452586. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000260066.98681.2e
5. *Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, Yamashita S, Kimura E, Yamashita T, et al.* Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature. J Neuroinflammation 2011;8:116. PMid: 21914214. http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-8-116
6. *Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA.* Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(1):20-6. PMid: 20935328. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2009.204180
7. *Savoiardo M, Erbetta A, Storchi G, Girotti F.* Case 159: cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Radiology 2010;256(1):323-27. PMid: 20574106. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091170
8. *Osborn AG, et al.* Diagnostic imaging, brain. Salt Lake City, Utah: Amyrsis, Inc.; 2004. pp. I-4-73. ISBN: 0-7216-2905-9
9. *Osborn AG.* Osborn's Brain: Imaging, pathology, and anatomy. Salt Lake City, Utah: Amyrsis, Inc.; 2013. p. 74.

THE ELECTROPHYSIOLOGICAL CHANGES AFTER 1 HZ rTMS IN ALS PATIENTS. A PILOT STUDY

Zoltán Zsigmond MAJOR[1, 2]*, Vitalie VĂCĂRAŞ[1, 3]*, Emilia MARIŞ[1, 2], Ioana CRIŞAN[4], Bogdan FLOREA[1, 5], Kinga Andrea MAJOR[6], Dafin Fior MUREŞANU[1, 3]

[1]University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, Romania
[2]Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, Neurology Department, Cluj-Napoca, Romania
[3]Cluj County Emergency Hospital, Neurology Department, Cluj-Napoca, Romania
[4]Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, Outpatient Unit, Cluj-Napoca, Romania
[5]Cluj County Emergency Hospital, Imogen Research Center, Cluj-Napoca, Romania
[6]Cluj County Emergency Hospital, ICU, Cluj-Napoca, Romania
*pointed authors had equal contribution

English | http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E026 | www.elitmed.hu

Motor neuron diseases are disabling poor prognostic conditions, with no successful treatment. Repetitive transcranial magnetic stimulation might offer a temporary functional improvement.
Objective – We intended to evaluate the extent of the functional improvement using electrophysiological and clinical tests.
Methods – Patients with motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis) were included. Muscle strength and respiratory function assessment represents the clinical approach, and central motor conduction time, motor unit number estimation, blink reflex and H-reflex stands for electrophysiology. Two tests were performed using the whole battery prior and after low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, using 1 Hz stimulation frequency for five consecutive days, 20 minutes daily, at 80% of the individual resting motor threshold.
Results – Central motor conduction time, muscle strength and pulmonary function showed no statistically significant differences, but a tendency towards improvement. Motor unit number estimation, blink reflex and H-reflex showed a significantly better outcome after the five day repetitive transcranial magnetic stimulation treatment.
Conclusion – Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation influences beneficially electrophysiological parameters in amyotrophic lateral sclerosis, but with little clinical impact; further studies are needed to validate the extent of the effect.

Keywords: *ALS, rTMS, MUNE, H-reflex, blink-reflex*

ELEKTROFIZIOLÓGIAI ELTÉRÉSEK ALS-BETEGEKNÉL 1 HZ-ES rTMS UTÁN. ELŐZETES FELMÉRÉS

Major ZZs MD, PhD, MSc; Văcăraş V MD, PhD; Mariş E MD; Crişan I MD, PhD; Florea B MD; Major KA, MSc; Mureşanu DF, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(3–4):E026–E031.

A motoneuron-betegségek rossz prognózisú, hatékony kezelés nélküli, leépüléssel járó kórképek. A repetitív transcranialis mágneses ingerlés átmeneti funkcionális javulást eredményezhet.
Célkitűzés – A funkcionális javulás mértékét szerettük volna felmérni elektrofiziológiai és klinikai tesztek által.
A vizsgálat módszere – Motoneuron-betegségben (amyotrophiás lateralsclerosis) szenvedő betegek képezték a kutatási alanyokat. Az izomerő és a légzési funkciók vizsgálata jelentette a klinikai megközelítést, míg a központi motoros vezetési idő, a motoros egységpotenciálok becslése, a blink reflex és H-reflex pedig az elektrofiziológiait. Két vizsgálatot végeztünk az említett tesztekkel, az öt napig tartó, napi 20 perces, kis frekvenciás, 1 Hz-es, repetitív transcranialis mágneses ingerlés előtt és után, az ingerlés intenzitása pedig 80%-a volt az egyéni motoros válasz küszöbének.
Eredmények – A centrális motoros vezetési idő, az izomerő és a légzési funkciók nem mutattak statisztikailag jelentős eltérést, viszont javulási tendencia volt felfedezhető. A motoros egységek becslése, a blink reflex és a H-reflex szignifikáns javulást mutatott az ötnapos repetitív transcranialis mágneses ingerlés következtében.
Következtetések – A kis frekvenciájú repetitív transcranialis mágneses ingerlés javítja az elektrofiziológiai paramétereket amyotrophiás lateralsclerosisban, de alig észlelhető klinikai hatás; további kutatás szükséges az említett hatás mértékének értékelésére.

Kulcsszavak: *ALS, rTMS, MUNE, H-reflex, blink reflex*

Correspondent: Zoltán Zsigmond MAJOR MD, MSc, PhD, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Marinescu Street 23., Cluj-Napoca or Municipal Clinical Hospital, Neurology Department, 400139, Tabacarilor street 11., Cluj-Napoca, Romania. Phone: 0040-740-075-796, e-mail: zoltan.major@eeg-emg.ro, alternate: zoltan.major@umfcluj.ro

Érkezett: 2015. szeptember 14. Elfogadva: 2015. december 3.

Motor neuron diseases (MND) are characterized by intricate signs of upper and lower motor neurons, in different proportions and topographies, defining distinct clinical entities: amyotrophic lateral sclerosis (ALS), primary lateral sclerosis (PLS), progressive muscular atrophy (PMA), progressive bulbar palsy (PBP) and pseudobulbar palsy (PP). ALS is the most frequent clinical presentation[1], recognized and named by Charcot more than a century ago. In 90% of cases it has no definite etiology, the remaining being genetically determined. Despite uncertainties, recent studies gradually revealed further sequences of the pathogenesis. As an example of these advances we might mention the close relation between MNDs and frontotemporal[2]: both are representatives of the same spectrum, triggered by the presence of noncoding repeat expansions.

The first clinical signs occur in bulbar or limb muscles. The discriminating value of the onset fades as the disease evolves: weakness takes over ventilatory muscles, and patients develop fatal respiratory failure on average after five years. Diagnosis is based on clinical signs and electrophysiology[3].

One suggested pathophysiological theory for MND is the excitotoxicity of glutamate[4]. This theory gives a reasonable foundation for riluzole use. Riluzole acts as a tetrodotoxinsensitive Na channel antagonist, and also as both kainite and NMDA glutamate receptor antagonist. Sadly, it has an at most mediocre impact[5], and there are no other available pathogenetically acting drugs yet.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a promising candidate for symptomatic treatment. The method was applied with more or less success in Parkinson's disease, dystonia, depression, stroke etc.

A recent review evaluated existing trials for rTMS in ALS, formulating a discouraging conclusion. Deficiencies of the available studies were highlighed, not the method itself[6].

rTMS is a non-invasive technique consisting of repetitive stimulation of brain regions using a coil producing a penetrating magnetic field. This field induces an electrical current which depolarizes the targeted area. The technique is used in ALS to determine the central motor conduction time (CMCT) and to deliver repetitive stimuli to activate or inhibit central nervous system[7] and generate action potentials. rTMS is divided into low (≤ 1 Hz) and high frequency (> 1 Hz) schemes[8]. High frequency rTMS (theta bursts) are further divided into continuous and intermittent (like for example 50 Hz delivered every 200 ms).

Different methods have different effects on excitability[9]. Low frequency rTMS decreases motor cortex function[10]. High frequency rTMS seemingly has neuro-protective effects, with a short term increase in cortical excitability[11]. Both techniques may be beneficial as alternatives in motor neuron diseases[12].

Available studies on rTMS in ALS used for outcome assessment the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), and manual muscle testing (MMT), not electrophysiological tests: this represents the novelty of our intended approach. ALS is characterized by motor pathway destruction. Electrophysiology has all premises to objectively quantitate the integrity of the motor system. Consecutively, the study setting is given: our goal was to assess the impact of low frequency rTMS in ALS using multimodal testing using clinical and especially electrophysiological methods.

Materials and method

PARTICIPANTS

The selected patients were informed about the design prior inclusion. The design was approved by the ethics committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu", Cluj-Napoca, and all included subjects signed an informed consent. We've included 13 participants with definite ALS, under chronic riluzole treatment; see demographic data in **Table 1**. Two patients declined rTMS due to really severe clinical status and one participant died before testing. Finally four females and six males underwent rTMS **(Table 1)**.

Table 1. *Demographic data characterizing the participants from the point of view of sex, age and average duration since first signs and diagnosis of motor neuron disease*

	N	%
Females	5	38.46%
Males	8	61.54%
	Mean ± s.e. (years)	
Age	62.77±2.64	
Time elapsed since initial sign	2.75±0.94	
Time elapsed since diagnosis	1.44±0.47	

METHODS AND EQUIPMENT

We've tested the central motor conduction time (CMCT), H-reflex, Blink-reflex, motor unit number estimation (MUNE), muscle strength and vital

capacity (VC) and peak expiratory flow (PEF) before and after rTMS. The electrophysiological testing was carried out according to the Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the IFCN.

Electrodiagnosis was performed on a distal muscle of the upper limb, usually abductor pollicis brevis (APB). If this muscle was already heavily affected, then the abductor digiti minimi (ADM) was used; if that was also too atrophic, then for the MUNE we've used the nasalis muscle. To measure CMCT we've used a VikingSelect EDX (Carefusion) system, registering MEPs on the above presented, initially chosen muscle, using two stimulation sites, one over the cervical spine, C5-C6, and the other over the opposite parietal region, C3 or C4. CMCT was calculated as the difference of the two latencies. Magnetic stimulation was performed using a MagPro X100 (MagVenture) system, and a C100 coil. During this stage we've established also the resting motor threshold (RMT) for each patient.

Blink-reflex and H-reflex was measured with a Surpass LT (EMS) system. Recording electrodes were placed on the orbicularis oculi muscles bilaterally, and the stimulation site was over the supraorbital nerve. For the blink reflex the used parameters were the R1 and R2 latencies. In case of H-reflex, recording electrodes were placed over the gastrocnemius muscle and the tibialis nerve was stimulated.The H-latency was measured on the lower limb opposite to the stimulated motor cortex, prior to and after rTMS.

MUNE was carried out with the VikingSelect system, using the statistical method: measuring maximum compound motor action potential (CMAP) area, looking for optimal scan areas, performing two to four runs for each patient, 5-6 groups per run, registering the number of motor units. After the 5 day rTMS we've tested the same muscle, with exactly the same electrode placement (marked), same stimulating current and same number of runs/groups. The number of motor units was considered for comparison.

MMT was performed by the same examiner, on the same upper limb as the above tests, applying the Medical Research Council system, before and after five days of rTMS: on the deltoid, biceps, triceps, flexor carpi radialis (FCR), extensor carpi ulnaris (ECU) and first dorsal interosseous (FDI) muscles.

A Koko Peak Pro (Ferraris) device was used for vital capacity (VC) and peak expiratory flow (PEF) assessment. For the statistical comparison we've chosen the best performed test, out of an average of three assays.

rTMS was carried out with the same MagPro system, using a parabolic coil (MMC-140). The stimulating paradigm was characterized by amplitude of 80% of the RMT, delivered with a low frequency, an inhibitory approach, 20 minutes of 1 Hz stimulation over the motor area, each day, for five consecutive days.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics was the first step of the analysis, and then, since the number of participants was quite low, we've chosen a non-parametric method, the Wilcoxon test for matched pairs, the groups being their own controls. Threshold for significance was considered $p<0.05$. All tests were performed using SPSS 20, the figures being constructed with MS Excel, showing means and standard errors as error bars.

Results

CMCT

The central motor conduction time was calculated from the latency differences recorded from either the APB (n=7), or ADM (n=3) muscles, after contralateral motor area, and cervical spine stimulation. The five day rTMS induced no significant reduction [(p_{CMCT}=0.78, Wilcoxon test for two related samples (W)] of the conduction time **(Figure 1)**, baseline values not being influenced.

BLINK-REFLEX

R1 and R2 latencies were tested on both sides, for each stimulation side and found to be in normal range. On the left side, for the left stimulation, there was a significant decrease of the R1 latency after

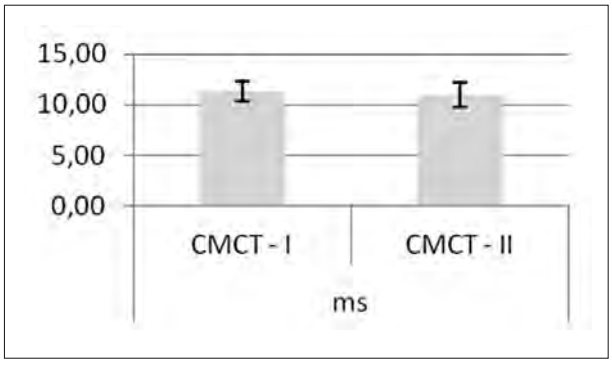


Figure 1. *Central motor conduction time (CMCT), expressed in ms, prior to and after the five day rTMS. There is a minimal decrease of CMCT, but its degree is not significant, validating only a tendency*

the rTMS ($p_{blink_left_R1}$=0.041, W). The same tendency was not found for the right R1, after right stimulation ($p_{blink_right_R1}$=0.075, W). The R2 parameter showed no significant latency reduction (p not shown, W) **(Figure 2)**.

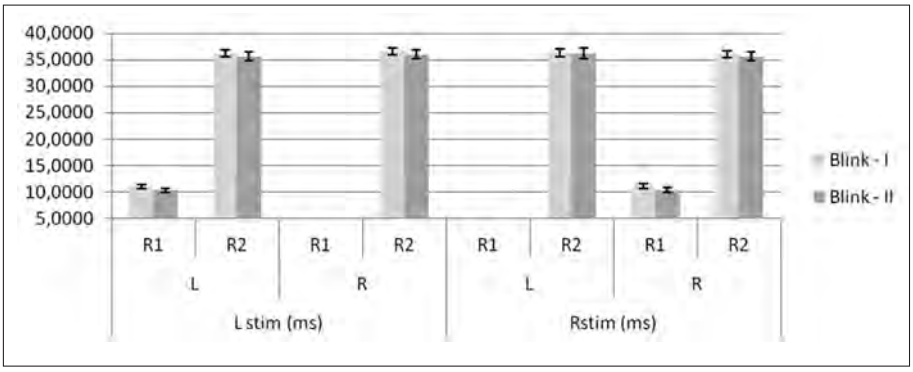


Figure 2. *Blink reflex R1 and R2 components show latency reduction after the rTMS, significant for the left R1 on the left side for left stimulation (p=0.041), and marginally significant for the right R1 on the right side for right stimulation (p=0.075); for the other data reduction was only a tendency*

H-REFLEX

Mean H-reflex latencies show significant difference (p_H=0.008, W) before and after rTMS **(Figure 3)**.

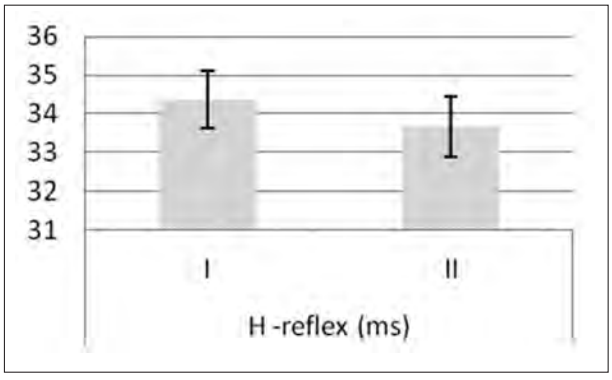


Figure 3. *H-reflex latency shows significant difference before and after rTMS*

MUNE

We've tested recruited motor units either on APB (n=7), ADM (n=1) or Nasalis (n=2). After the five day rTMS there was a significant (p_{MUNE}=0.013, W) increase of the number of activated motor units **(Figure 4)**.

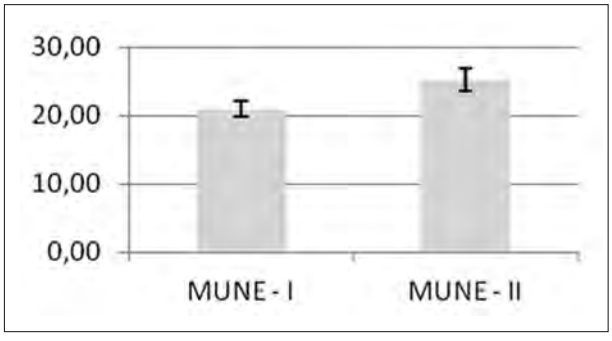


Figure 4. *Motor unit number estimation (MUNE) shows a significant increase (p=0.013) after 5-day rTMS*

MMT

The MMT using MRC scores shows no significant differences before and after the rTMS ($p_{deltoideus}$=0.18, p_{biceps}=0.32, $p_{triceps}$=0.32, p_{FCR}=0.65, p_{ECU}=1.00, p_{FDI}=0.32, W). Results are not shown in VC and in PEF.

Predicted values were tested only to state that anthropometric parameters remained the same for the assessed period. There was no significant difference (p not shown, W). The best VC shows a slight, not significant increase after rTMS (p_{VC_best}=0.721, W). The other parameters are also slightly better **(Figure 5)**, but the tendency becomes obvious only when examined on the plot, not suggestive and not significant (p not shown, W) on the below graph.

Discussion

Cortical hyperexcitability is important in the pathophysiology of ALS, see the dying forward paradigm[7]. We hypothesized, that inhibitory, low frequency stimulation, improves cortico-motoneuronal pathway conduction. Lowered glutamate exposure, modified transmission must impact lower motor neuron functionality also in cranial nerve nuclei and anterior horns. If these considered, muscle activity has to show signs of improvement too.

Effects on upper motor neuron and cortico-motoneuronal pathway were assessed with CMCT, usually prolonged in ALS, as it was the case for our patients. After rTMS, there was no statistically significant improvement.

The next assessments targeted the lower motor-

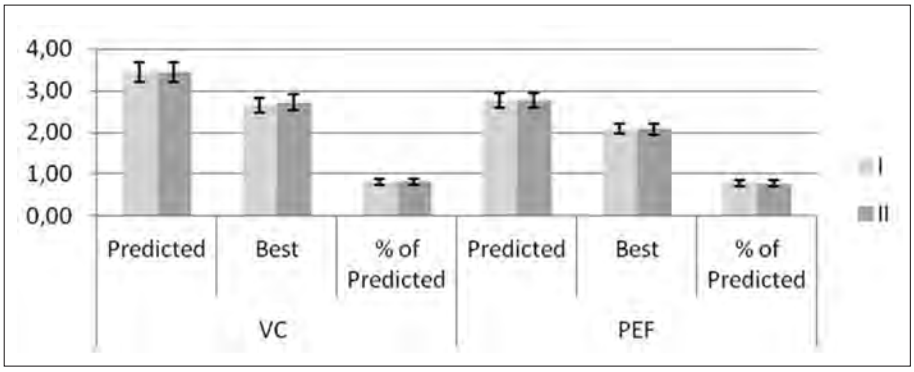


Figure 5. *Vital capacity (VC) and peak expiratory flow (PEF) shows a minute tendency towards increase after rTMS, observed only for the best VC, still analyzing the plots shows a not significant tendency for the other parameters too*

neuron itself. We've performed two tests, requiring synaptic transmission and involvement of -motor neurons. Blink-reflex shows altered parameters – R2 component latency prolongation and decreased amplitude in ALS, probably given by loss of lower brainstem motor neurons[13]. H-reflex values probably reflect segmental motoneuronal dysfunction[14]. For our group, baseline latency values were in normal range; still both tests showed a slight, but significant latency reduction after rTMS, suggesting possibly an improved signal transmission or signal to noise ratio at the motor neuron.

The lowest level of this functional string is the muscle, the peripheral effector. MUNE was shown to be a sensitive follow-up marker for ALS[15]. In the present study MUNE showed significant differences after stimulation. The effect was probably caused by a better signal output at this level, a higher number of motor units being activated, assumingly due to central effects of rTMS.

Clinical evaluation of the study group showed no significant difference after the five day rTMS, not from the point of view of muscle strength testing, nor the respiratory evaluation (baseline was altered for both tests, not shown). Still, the datasets show a noticeable subclinical tendency for improvement (see figures) suggesting a minor effect for both tests. This could be considered in accordance with studies suggesting a modest reduction in decline[11].

Strength of the study is that by our knowledge, this is the first using this stepwise electrophysiological battery for rTMS evaluation, with little, but promising results; that's the reason we had no similar studies to confront directly during discussion. The improved excitability with yet subclinical impact raises the necessity for further studies using longer stimulation periods and other clinical and electrophysiological assessment tools also.

There are several limitations of our study. On one hand, there were a low number of participants. This was the reason for which we had to use non-parametric tests. Another limitation is given by the duration of rTMS: our patients were from different geographic regions and their concomitant presence was limited by the availability of the equipment. We had no SHAM coils, and, consecutively no SHAM-stimulated control group, this makes our study a pilot research, with, in our opinion, assuring results, but limits the possibility to draw more substantial conclusions.

Conclusion

Five day long low frequency rTMS used in ALS patients has little, but seemingly beneficial impact on electrophysiological parameters. Despite the observed subclinical tendencies, this is insufficient to draw any parallelism with clinical improvement. Further studies are needed to confirm the effect, and link the observation with a possible clinical impact.

ACKNOWLEDGEMENTS
This paper was published under the frame of European Social Fund, Human Resources Development Operational Programme 2007-2013, project no. POSDRU/159/1.5/S/138776
We hereby thank Kellner Phillip for his contribution during the documentation process.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT
The authors declare that they are in no conflict of interest.

REFERENCE

1. *Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F*. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. Clin Epidemiol 2015;7: 181-93. http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S37505
2. *Ng AS, Rademakers R, Miller BL*. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. Ann N Y Acad Sci 2014 Dec 30. http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12638
3. *Costa J, Swash M, de Carvalho M*. Awaji criteria for the

diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Arch Neurol 2012;69(11):1410-6.
4. *Blasco H, Mavel S, Corcia P, Gordon PH*. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. Curr Med Chem 2014;21(31):3551-75.
5. *Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH.* Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub2
6. *Fang J, Zhou M, Yang M, Zhu C, He L.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;5:CD008554. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008554.pub3
7. *Vucic S1, Kiernan MC*. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology. Handb Clin Neurol 2013;116:561-75. http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00045-0
8. *Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R*. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. Neuroscience Letters 1998;250(3):141-4.
9. *Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC*. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 2005;45(2):201-6.
10. *Plewnia C, Lotze M, Gerloff C*. Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. Neuroreport 2003;14(4):609-12.
11. *Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Profice P, Cioni B, Meglio M, et al.* Long-term motor cortex stimulation for amyotrophic lateral sclerosis. Brain Stimulation 2010;3(1): 22-7.
12. *Ziemann U, Eisen A*. TMS for ALS: why and why not. Clinical Neurophysiology 2004;115(6):1237-8.
13. *Szmidt-Sałkowska E, Rowińska-Marcińska K*. Blink reflex in motor neuron disease. Electromyogr Clin Neurophysiol 2005 Jul-Aug;45(5):313-7.
14. *Simon NG, Lin CS, Lee M, Howells J, Vucic S, Burke D, Kiernan MC.* Segmental motoneuronal dysfunction is a feature of amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 2014 Aug 26. pii: S1388-2457(14)00429-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.029
15. *Jagtap SA, Kuruvilla A, Govind P, Nair MD, Sarada C, Varma RP.* Multipoint incremental motor unit number estimation versus amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale and the medical research council sum score as an outcome measure in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Indian Acad Neurol 2014;17(3):336-9. http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.138522