

CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2016. MÁJUS 30.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A neurorehabilitáció újabb lehetőségei: terápiás robotok alkalmazása központi idegrendszeri károsodás utáni állapotokban (Hungarian)

Fazekas Gábor, Tavaszsi Ibolya, Tóth András

Genetikailag meghatározott, agyi vasfelhalmozódással és neurodegenerációval járó körképek (Hungarian)

Ács Péter, Molnár Mária Judit, Klivényi Péter, Kálmán Bernadette

Aritmetikai feladat elektrofiziológiai elemzése a „minimális feszítő fák” módszerével (Hungarian)

Boha Roland, Tóth Brigitta, Kardos Zsófia, File Bálint, Gaál Zsófia Anna, Molnár Márk

A szérumkoleszterin-szint és a verbális memória kapcsolatának vizsgálata a testtömegindex tükrében (English)

Darnai Gergely, Plózer Enikő, Altbäcker Anna, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Kőszegi Tamás, Nagy Szilvia Anett, Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Janszky József, Clemens Zsófia

Duchenne-féle izomdisztrófiával élő betegek és gondozók betegségterhei (Hungarian)

Péntek Márta, Herczegfalvi Ágnes, Molnár Mária Judit, Szőnyi László Pál, Kosztolányi György, Pfliegler György, Melegh Béla, Boncz Imre, Brodszky Valentin, Baji Petra, Szegei Márta, Pogány Gábor, Gulácsi László

A TachoComb összehasonlítása SurgiWrap, SurgiCellel és Lyodurával epidurális fibrosisban: Kísérletes patkánymodell (English)

Huseyin Karasu, Işıl Güzel

A degeneratív spondylolisthesis instrumentált fúziós sebészi kezelésének hatása az életminőségre (Hungarian)

Sáró Enikő, Misik Ferenc, Banczerowski Péter

Nasocranialis fistulák zárása „kádugó” technikával és többrétegű rekonstrukcióval (Hungarian)

Piski Zalán, Büki András, Nepp Nelli, Burián András, Révész Péter, Gerlinger Imre

A hypothalamushamartoma műtéti ellátása során szerzett tapasztalataink (Hungarian)

Novák László, Kiss Máté Tamás, Klekner Álmos, Nagy Andrea, Fedorcsák Imre, Bognár László

Szelektív dorsalis rhizotomia a spasticitás kezelésében – magyarországi tapasztalatok (Hungarian)

Fekete Gábor, Novák László, Vekerdy-Nagy Zsuzsanna, Bognár László

Paraoxonáz-1-aktivitás és fenotípusos megjelenése sclerosis multiplexben (English)

Fatma Kurtuluş, Aylin Yaman, Hamit Yaşar Ellidağ, Esin Eren, Yasemin Biçer Gömceli, Necat Yılmaz

New opportunities in neuro-rehabilitation: Robot mediated therapy in conditions post central nervous system impairments (Hungarian)

Gábor Fazekas, Ibolya Tavaszsi, András Tóth

Genetically determined diseases associated with pathological brain iron accumulation and neurodegeneration (Hungarian)

Péter Ács, Mária Judit Molnár, Péter Klivényi, Bernadette Kálmán

Analysis of mental arithmetic task by the “minimum spanning tree” method (Hungarian)

Roland Boha, Brigitta Tóth, Zsófia Kardos, Bálint File, Zsófia Anna Gaál, Márk Molnár

The relationship between serum cholesterol and verbal memory may be influenced by body mass index (BMI) in young healthy women (English)

Gergely Darnai, Enikő Plózer, Anna Altbäcker, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Tamás Kőszegi, Szilvia Anett Nagy, Tivadar Lucza, Norbert Kovács, József Janszky, Zsófia Clemens

Disease burden of Duchenne muscular dystrophy patients and their caregivers (Hungarian)

Márta Péntek, Ágnes Herczegfalvi, Mária Judit Molnár, László Pál Szőnyi, György Kosztolányi, György Pfliegler, Béla Melegh, Imre Boncz, Valentin Brodszky, Petra Baji, Márta Szegei, Gábor Pogány, László Gulácsi

Comparison TachoComb with SurgiWrap, Surgicel and Lyodura in epidural fibrosis: An experimental rat model (English)

Huseyin Karasu, Işıl Güzel

The changes in quality of life after instrumented surgical fusion of degenerative spondylolisthesis (Hungarian)

Enikő Sáró, Ferenc Misik, Péter Banczerowski

Closure of nasocranial fistulas with “bath-plug” technique and multilayer reconstruction (Hungarian)

Zalán Piski, András Büki, Nelli Nepp, András Burián, Péter Révész, Imre Gerlinger

Experiences of hypothalamic hamartoma surgeries (Hungarian)

László Novák, Máté Tamás Kiss, Álmos Klekner, Andrea Nagy, Imre Fedorcsák, László Bognár

Selective dorsal rhizotomy in the treatment of spasticity – Hungarian experiences (Hungarian)

Gábor Fekete, László Novák, Zsuzsanna Vekerdy-Nagy, László Bognár

Paraoxonase1 activity and phenotype distribution in multiple sclerosis (English)

Fatma Kurtuluş, Aylin Yaman, Hamit Yaşar Ellidağ, Esin Eren, Yasemin Biçer Gömceli, Necat Yılmaz

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
Dóczy 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 Ekblom Stockholm
Franz Gerstenbrand Wien
Georg Gosztanyi Berlin
Andrew Kertesz London, Ontario
Carl Hermann Lücking Freiburg
Fritz Magerl St. Gallen
Jerzy Majkowski Warsaw
Joseph B. Martin Boston
Hans-Jürgen Möller München
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 (nyomtatott)
ISSN 2498-6208 (online)

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 Litteratura 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: **LITTERATURA MEDICA**



1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató
A kiadó munkatársai:
Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán
Korrekter: 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.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A neurorehabilitáció újabb lehetőségei: terápiás robotok alkalmazása központi idegrendszeri károsodás utáni állapotokban (Hungarian)148
Fazekas Gábor, Tavaszsi Ibolya, Tóth András

Genetikailag meghatározott, agyi vasfelhalmozódással és neurodegenerációval járó kórképek (Hungarian)157
Ács Péter, Molnár Mária Judit, Klivényi Péter, Kálmán Bernadette

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Aritmetikai feladat elektrofiziológiai elemzése a „minimális feszítő fák” módszerével (Hungarian)169
Boha Roland, Tóth Brigitta, Kardos Zsófia, File Bálint, Gaál Zsófia Anna, Molnár Márk

A szérumkoleszterin-szint és a verbális memória kapcsolatának vizsgálata a testtömegindex tükrében (English)177
Darnai Gergely, Plózer Enikő, Altbäcker Anna, Perlaki Gábor, Orsi Gergely, Kőszegi Tamás, Nagy Szilvia Anett, Lucza Tivadar, Kovács Norbert, Janszky József, Clemens Zsófia

Duchenne-féle izomdisztrófiával élő betegek és gondozóik betegségterhei (Hungarian)183
Péntek Márta, Herczegfalvi Ágnes, Molnár Mária Judit, Szőnyi László Pál, Kosztolányi György, Pfliegler György, Melegh Béla, Boncz Imre, Brodszky Valentin, Baji Petra, Szegedi Márta, Pogány Gábor, Gulácsi László

A TachoComb összehasonlítása SurgiWrappal, SurgiCellel és Lyodurával epidurális fibrosisban: Kísérletes patkánymodell (English)195
Huseyin Karasu, Işıl Güzel

A degeneratív spondylolisthesis instrumentált fúziós sebészi kezelésének hatása az életminőségre (Hungarian)203
Sáró Enikő, Misik Ferenc, Banczerowski Péter

ESETISMERTETÉS

Nasocranialis fistulák zárása „káddugó” technikával és többrétegű rekonstrukcióval (Hungarian)211
Piski Zalán, Büki András, Nepp Nelli, Burián András, Révész Péter, Gerlinger Imre

ONLINE-ONLY

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A hypothalamushamartoma műtéti ellátása során szerzett tapasztalataink (Hungarian)E0032
Novák László, Kiss Máté Tamás, Klekner Álmos, Nagy Andrea, Fedorcák Imre, Bognár László

Szelektív dorsalis rhizotomia a spasticitás kezelésében – magyarországi tapasztalatok (Hungarian)E0042
Fekete Gábor, Novák László, Vekerdy-Nagy Zsuzsanna, Bognár László

Paraoxonáz-1-aktivitás és fenotípusos megjelenése sclerosis multiplexben (English)E0047
Fatma Kurtuluş, Aylin Yaman, Hamit Yaşar Ellidağ, Esin Eren, Yasemin Biçer Gömceli, Necat Yilmaz

REVIEW ARTICLES

New opportunities in neuro-rehabilitation: Robot mediated therapy in conditions post central nervous system impairments (Hungarian)148
Gábor Fazekas, Ibolya Tavaszsi, András Tóth

Genetically determined diseases associated with pathological brain iron accumulation and neurodegeneration (Hungarian)157
Péter Ács, Mária Judit Molnár, Péter Klivényi, Bernadette Kálmán

ORIGINAL ARTICLES

Analysis of mental arithmetic task by the “minimum spanning tree” method (Hungarian)169
Roland Boha, Brigitta Tóth, Zsófia Kardos, Bálint File, Zsófia Anna Gaál, Márk Molnár

The relationship between serum cholesterol and verbal memory may be influenced by body mass index (BMI) in young healthy women (English)177
Gergely Darnai, Enikő Plózer, Anna Altbäcker, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Tamás Kőszegi, Szilvia Anett Nagy, Tivadar Lucza, Norbert Kovács, József Janszky, Zsófia Clemens

Disease burden of Duchenne muscular dystrophy patients and their caregivers (Hungarian)183
Márta Péntek, Ágnes Herczegfalvi, Mária Judit Molnár, László Pál Szőnyi, György Kosztolányi, György Pfliegler, Béla Melegh, Imre Boncz, Valentin Brodszky, Petra Baji, Márta Szegedi, Gábor Pogány, László Gulácsi

Comparison TachoComb with SurgiWrap, Surgicel and Lyodura in epidural fibrosis: An experimental rat model (English)195
Huseyin Karasu, Işıl Güzel

The changes in quality of life after instrumented surgical fusion of degenerative spondylolisthesis (Hungarian)203
Enikő Sáró, Ferenc Misik, Péter Banczerowski

CASE REPORT

Closure of nasocranial fistulas with “bath-plug” technique and multilayer reconstruction (Hungarian)211
Zalán Piski, András Büki, Nelli Nepp, András Burián, Péter Révész, Imre Gerlinger

ONLINE-ONLY

ORIGINAL ARTICLES

Experiences of hypothalamic hamartoma surgeries (Hungarian)E0032
László Novák, Máté Tamás Kiss, Álmos Klekner, Andrea Nagy, Imre Fedorcák, László Bognár

Selective dorsal rhizotomy in the treatment of spasticity – Hungarian experiences (Hungarian)E0042
Gábor Fekete, László Novák, Zsuzsanna Vekerdy-Nagy, László Bognár

Paraoxonase1 activity and phenotype distribution in multiple sclerosis (English)E0047
Fatma Kurtuluş, Aylin Yaman, Hamit Yaşar Ellidağ, Esin Eren, Yasemin Biçer Gömceli, Necat Yilmaz



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Lapszámunk hirdetői:

Wörwag Pharma Kft. (156. oldal), Teva Gyógyszergyár Zrt. (168. oldal), Sanofi-Aventis Magyarország Zrt. (194. oldal), Merck Kft. (202. oldal), Magyar Állami Operaház (3. borítóoldal), Magyar Nemzeti Galéria (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archíválja.

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 NEUROREHABILITÁCIÓ ÚJABB LEHETŐSÉGEI: TERÁPIÁS ROBOTOK ALKALMAZÁSA KÖZPONTI IDEGRENSZERI KÁROSODÁS UTÁNI ÁLLAPOTOKBAN

FAZEKAS Gábor^{1,2}, TAVASZI Ibolya¹, TÓTH András³

¹Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest

²Szent János Kórház, Budapest

³Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0148> | www.elitmed.hu

NEW OPPORTUNITIES IN NEURO-REHABILITATION: ROBOT MEDIATED THERAPY IN CONDITONS POST CENTRAL NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENTS

Fazekas G, MD; Tavasz I, MD; Tóth A

Ideggyogy Sz 2016;69(5–6):148–154.

A központi idegrendszeri károsodás következtében kialakuló, rendszerint többszörös fogyatékoság miatti rehabilitáció eredményesebbé tétele a rehabilitáció eszköztárának bővítését teszi szükségessé. Ennek egyik ígéretes lehetősége a gyógytornáztató robotok alkalmazása. Fejlesztésük negyedszázados múltra tekint vissza és ma már kereskedelmi forgalomban elérhető robotok is vannak, mind az alsó, mind a felső végtagi gyógytorna támogatására. A robotalkalmazás célja sohasem a terapeuta helyettesítése, hanem munkájának megkönnyítése, illetve kiegészítése. Elsősorban a célorientált, a nagy ismétlésszám vagy erő kifejtés miatt a gyógytornász számára megterhelő feladatok esetén, illetve a funkcionális mozgások hibájának változatos stratégiák mentén történő korrekciójára érdemes robotokat alkalmazni, de hasznosak a beteg motiválására, a rehabilitációs program érdekesebbé tételére is. Neurorehabilitációs állapotfelmérésre is használhatók. Számos klinikai vizsgálat történt világszerte ezen a területen. A randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján készült metaanalízisek azt mutatják, hogy előnyt jelent a betegek számára a hagyományos gyógytorna robot által végzett terápiával történő kiegészítése. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy mely betegcsoportban, milyen stádiumban, milyen intenzitással és üzemmóddal érdemes a feladatokat végeztetni.

Kulcsszavak: stroke, rehabilitáció, robottal végzett terápia

Decreasing the often-seen multiple disabilities as a consequence of central nervous system impairments requires broadening of the tools of rehabilitation. A promising opportunity for this purpose is the application of physiotherapy robots. The development of such devices goes back a quarter of century. Nowadays several robots are commercially available both for supporting upper and lower limb therapy. The aim is never to replace the therapists, but rather to support and supplement their work. It is worthwhile applying these devices for goal-oriented exercises in high repetition, which one physically fatiguing for the therapist or for the correction of functional movement by various strategies. Robot mediated therapy is also useful for motivation of the patient and making the rehabilitation programme more versatile. Robots can be used for assessment of the neuromotor status as well. Several clinical studies have been executed in this field, all over the world. Meta-analyses based on randomized, controlled trials show that supplementing the traditional physiotherapy with a robot-mediated component presents advantage for the patients. Further studies are necessary to clarify which modality and intensity of the exercises, in which group of patients, in which stage lead to the expected outcome.

Keywords: stroke, rehabilitation, robot mediated therapy

Levelező szerző (correspondent): Dr. FAZEKAS Gábor, Szent János Kórház és Észak-Budai Egyesített Kórházak; 1125 Budapest, Diós árok 1. E-mail: fazekas123@t-online.hu

Érkezett: 2015. február 26. Elfogadva: 2015. május 29.

A központi idegrendszert érintő megbetegedések és sérülések rendszerint többszörös, gyakran súlyos fogyatékoságot okoznak. Ezek közül is kiemelkedik a stroke magas incidenciája miatt¹¹. A traumás agy- és gerincvelősérültek száma ugyan nem ilyen nagy, de ezek rendszerint a fiatalabb, munkaképes korosztályt érintik, ezért ugyancsak nagy terhet rónak a társadalomra^{2, 3}. A perinatalis károsodás következtében kialakuló cerebraleparésis (CP) következményei az érintett személyt (és családját) egész életén át elkísérik.

Ezeknek a sérüléseknek, megbetegedéseknek az akut ellátása sokat fejlődött az elmúlt évtizedekben. Így az akut stroke kezelésének területén több hatékony módszer került az aktív ellátást végző neurológusok, neuroradiológusok, idegsebészek kezébe. Ezek a döntően invazív módszerek az agyérkatasztrófák okozta halálozás csökkentését és a maradandó fogyatékoság megelőzését szolgálják. Az eredményesebbé vált aktív ellátás ellenére továbbra is a stroke a leggyakrabban súlyos, tartós fogyatékosághoz vezető megbetegedés⁴. Ennek mérséklésére további lehetőséget a rehabilitáció eredményesebbé tétele jelenthet.

A központi idegrendszert ért károsodás miatt igen kiterjedt funkciózavar alakulhat ki. Érintett lehet a beszéd, a figyelem, a memória, a hangulat, kialakulhatnak egyéb neuropszichológiai tünetek (például neglect szindróma). A felső végtagi funkciók károsodása miatt akadályozott lehet az étkezés, tisztálkodás, öltözködés, a WC-használat, az írás stb. Az alsó végtagok érintettsége elsősorban a járás akadályozottságában és ennek következményeiben nyilvánul meg. Mindezeket súlyosbíthatják koordinációs problémák. Társulhatnak érzékszervi (például látás-) zavarok. Az ilyen összetett funkciózavarokból eredő fogyatékoság csökkentésére vagy megszüntetésére számos módszert magában foglaló rehabilitációs program, megfelelő felszereltség, jól képzett és együttműködő team, valamint elegendő idő szükséges.

A stroke-on átesett betegek rehabilitációs programja jelentős részben az agyi plaszticitás adta lehetőségek kihasználásán, a plaszticitás folyamatainak stimulálásán alapul. A neuroplaszticitás az idegrendszer sajátos tulajdonsága, melynek során funkciójának, szerkezetének vagy kapcsolatainak a reorganizációjával válaszol külső vagy belső ingerekre⁵. A folyamat többféle mechanizmuson alapul, külső és belső hatások befolyásolják és fontos jellemzője, hogy függ a folyamatot beindító hatás (például agysérülés) óta eltelt időtől. A rehabilitáció részben az agyi plaszticitás folyamatait serkenti, szükség szerint kiegészítve egyéb, nem orvosi rehabilitációs (szociális, pedagógiai, képzési-fog-

lalkozási) elemekkel. Eredményes rehabilitáció csak úgy képzelhető el, ha a beteget a környezetében elhelyezve, azzal összefüggésben értékeljük, figyelembe véve a fogyatékos személy képességeit, a környezete adaptálásának lehetőségeit.

Az orvosi rehabilitáció a maga módszer- és eszköztárával igyekszik hozzájárulni az érintett személyek fogyatékoságának csökkentéséhez, az egyéni életminőség és rehabilitációs célokra épülő programmal⁶. A ma már hagyományosnak tekinthető eljárások mellett világszerte folyamatosan keresik az új lehetőségeket. Ezek közé tartoznak egyebek között új gyógytornamódszerek, így a Constraint-Induced Movement Therapy, a tűkórterápia, a bilaterális tréning, a kiterjesztett (virtuális) valóságban történő gyakoroltatás, a transcranialis mágneses, illetve egyenárammal történő ingerlés, a funkcionális elektromos stimuláció (FES), az egyes végtagokra vagy a teljes testre alkalmazott vibráció. Az új eljárások jelentős része műszaki fejlesztésen alapul. Ebbe a sorba illeszkednek a robottal végzett gyakorlatok, amelyek elsősorban a célorientált, nagy ismétlésszámú, a gyógytornász számára fizikailag vagy monotonitásuk miatt pszichikailag megterhelő feladatok elvégzését teszik lehetővé. A robotasszisztált terápia hatásosságát egyre több evidencia is alátámasztja. Ennek a közleménynek nem tárgya, de megjegyezzük, hogy a rehabilitációban nem csak terápiás, hanem a fogyatékos emberek mindennapi életét támogató, asszisztív robotokat is használnak⁷.

A gyógytornáztató robotok jellemzői és felhasználásuk lehetőségei

A központi idegrendszeri sérültek rehabilitációs programja lépcsőzetesen épül fel, az egyszerűtől az egyre összetettebb, illetve finomabb mozgásokat igénylő feladatokig, egyénre szabottan. A gyógytornafeladatok végrehajtása nem csak mozgásgyakorlást jelent, hanem fejleszti az érzékelést, a megértést, a gondolkodást, a figyelmet, a memóriát is. Ezeket a gyakorlatokat a betegek gyógytornász, esetenként foglalkoztató terapeuta (ergoterapeuta) irányításával végzik, aki szükség esetén fizikai segítséget is nyújt. Mindez, különösen nagy ismétlésszám esetén, megterhelő a terapeuta számára, ami oka lehet annak, hogy a beteg csak kisebb számban végzi el a gyakorlatokat. Bizonyos típusú feladatok azonban gyógytornáztató robot segítségével is elvégezhetők, így lehetővé válik azok nagyobb ismétlésszámban, illetve hosszabb gyakorlási idővel történő végrehajtása. Ebből a megfontolásból kezdtek el az 1980-as évek végén foglal-

1. táblázat. A terápiás robotok felosztása különböző szempontok szerint

| |
|---|
| Mechanikai felépítés szerint: Külső váz (exoskeleton) Végberendezés (end-effektor, manipulandum) |
| A kezelt testrész szerint: Felső végtag váll-könyök csukló kéz ujj ezek kombinációi |
| Alsó végtag Törzs (ezek elsősorban az egyensúlyozást segítik) |
| A robot üzemmódja szerint: Passzív: A robot végzi a mozgatót – plegiás végtag is kezelhető. Vezetett aktív: A robot a szükséges mértékben ráségít a beteg által végzett mozgásra, illetve a kijelölt pályán tartja a mozgó végtagot – feltétel a legalább 2-es izomerő a British Medical Research Council által ajánlott skálán. Aktív: A beteg önállóan hajtja végre a feladatot – feltétel a legalább 2-es izomerő a kétdimenziós, 3-as a térbeli feladatoknál, legfeljebb kismértékű ataxia. Ellenállással szembeni mozgás: a robot beállítható mértékű ellenállást ad, ezzel szemben végzi a beteg a mozgást – feltétel a 3-asnál jobb izomerő. Tükör üzemmód: Erre csak néhány robot képes, jellemzően felső végtagiak. Az ép oldali mozgást tükörképszerűen végzi a robot a tornáztatott végtaggal, az érintett végtag passzív mozgatása történik. Ergoterápiás: A beteg funkcionális, tárgymanipulációval és fizikai környezeti interakcióval járó feladatot hajt végre. A feladat valós környezet-valós tárgy, kiterjesztett környezet-kiterjesztett tárgy alapú, vagy ezek kombinációja lehet. A robot a terápiás célnak megfelelően avatkozik be a feladat végrehajtása közben. |

kozni a gyógytornáztató robotok fejlesztésével, elsőként az Egyesült Államokban, majd Európában is. Mára több típus kereskedelmi forgalomba is került.

Bár gyógytornáztató robotokról szoktunk beszélni, különösen a felső végtagot kezelő eszközök esetében a klasszikus értelemben vett gyógytornán túlmutató szerepük van. Alapvetően el kell különíteni a felső és az alsó végtagi tornáztató robotokat. A felső végtagiak lehetnek váll-könyök mozgatók vagy csukló-kéz tornáztatók. A jelenleg forgalomban lévők még nem képesek a felső végtag minden szegmentumának egyidejű bevonására. A végtaghoz történő csatlakoztatás alapján külső váz (exoskeleton) vagy úgynevezett végberendezés (end-effektor) típusról beszélünk. Az előbbieket olyan kapcsolt ortéziseknek tekinthetők, amelyek egymáshoz képesti mozgásukban tételesen megvalósítják a humán anatómiai ízületi mozgásokat, az utóbbiak egy ponton csatlakoznak a végtagsegmentumhoz, és azt bármely irányban mozgatni és forgatni tudják. Üzemmódjukat tekintve képesek lehetnek a beteg szempontjából nézve passzív, vezetett aktív, a beteg által végzett aktív, ellenállással szembeni és úgynevezett tükör üzemmódra, amikor az ép oldali végtaggal végzett mozgást tükörképszerűen hajtja végre a robot a bémult olda-

lon. A feladat kijelölése rendszerint a beteg előtt lévő képernyőn történik: végtagjának mozgatásával egy kurzort irányít és így különböző nehézségi fokú, a videójátékokra emlékeztető feladatokat hajt végre⁸. Így a célorientált mozgás, megfogás/elengedés, erő kifejtés együttesét gyakorolja a beteg. Az egyszerűbb eszközökben nincs motor, a beteg a meglévő izomerejét használja, de a karját nem kell megtartania, tehát a nehézségi erő kikapcsolásával történik a gyakorlás. Ezek csak a jobb funkcionális állapotú betegek terápiájára alkalmasak, hiszen feltétel, hogy a British Medical Research Council (MRC) által ajánlott 0–5 fokozatú izomerőskálán a 2-es fokozatot elérje a beteg a kezelt végtagsegmentumokban. Azok az eszközök, ahol valóban robotról van szó, a szükséges mértékben asszisztálják, vezetnek a mozgást, ezekkel plegiás végtag is kezelhető. A rendszerek állapotfelmérésre is alkalmasak és visszajelzést adnak mind a terapeutának, mind a beteg számára⁹. A gyógytornáztató robotok felosztását az **1. táblázat** foglalja össze.

A gyógytornáztató robotok negyedszázados története során harminc-egynéhány ilyen rendszert fejlesztettek ki világszerte. Egy részük csak laboratóriumi körülmények között működik, ezek inkább mérnöki szempontból érdekesek. Klinikai vizsgálatot sem mindegyikkel végeztek. Van viszont

néhány típus, amelyekből összességében ezernél is többet adtak el és a világ számos, neurorehabilitációval foglalkozó intézményében nap mint nap használatban vannak. Magyarországon a közlemény megírásakor egyetlen, a kutatás-fejlesztés stádiumában lévő ilyen eszköz létezik, a REHA-ROB-rendszer az Országos Orvosi Rehabilitációs Intézetben¹⁰⁻¹². (A hazánkat körülvevő országokban Szerbia kivételével mindegyikben működnek gyógytornáztató robotok. Az ugyan nem szomszédos, de hasonló méretű és gazdasági helyzetű Csehországban több tucat.) A hazai rendszer sajátossága, hogy ipari robotokat használ. A felső végtag minden nagyízületének és részben az ujjaknak egyidejű mozgatására képes, három dimenzióban. Viszont egyelőre csak klinikai vizsgálatok keretében működik, a mindennapos használatot lehetővé tevő orvostechnikai tanúsítással még nem rendelkezik. A forgalomba került robotok ennél kevesebbet tudnak, de azt technikailag nagyon megbízhatóan, szoros mérnöki jelenlét nélkül. A kereskedelmileg egyik legsikeresebb ilyen eszköz egy felső végtag tornáztató, amerikai egyesült államokbeli, végberendezés típusú robot kétdimenziós működésre képes: külön tornáztatható a váll-könyök, a csukló, illetve a kéz (tehát a három modulból egyszerre csak az egyik használható). Egy másik, több száz példányban eladott eszköz svájci gyártótól származik: itt háromdimenziós, exoskeleton típusú mozgatóról van szó, a váll-könyök mellett a fogófunkció is egyidejűleg gyakoroltatható. Ők három elemből álló rendszert építettek ki: egy robot által végzett eszköz a súlyosabban pareticus betegek kezelésére szolgál; a második fokozat nem robot, hanem egy rugócsillapítás alapú több szabadságfokú mechanizmus, ahol a beteg saját izomerejénél fogva hajtja végre a feladatokat a gyengült végtag felfüggesztett helyzetében, tehát a gravitáció kikapcsolásával¹³; a harmadik szint sem robotos, ez a beteg otthonában történő további feladatgyakorlatot szolgálja. Ezzel a fejlesztési iránnyal többen is foglalkoznak, hiszen a beteg lakóhelyén történő gyakorlás a rehabilitáció egy következő stádiumát jelenti az intézeti bentfekvő vagy ambuláns program után és éppen ez végezhető a legtartósabban¹⁴. A technikailag könnyebben megoldható váll-könyök mozgató rendszerek mellett egyre több a kézfunkció javítását megcélzó eszköz¹⁵.

Az alsó végtag tornáztató robotok hemi-, illetve parapareticus betegek járástanítását segítik. Futópádon történik a mozgatás, a beteg részleges tehermentesítését egy függesztő rendszer biztosítja^{16, 17}. A robot az alsó végtagok mozgását szükséges mértékben támogatja, korrigálja. A feladatkielölés rendszerint a beteg elé vetített képen történik,

amely lehet például egy gyalogút az erdőben. Ha már jobban megy a járás, át kell lépnie virtuális akadályokon. Versenyszerű feladatok is adhatók a beteg motiválására. Cerebralpareticus gyermekek számára pediátriai rendszereket is készítenek. Ezek a gyakorlatok járóképességen túlmenően a cardio-pulmonalis terhelhetőséget is javítják¹⁸. *Chisari* és munkatársai vizsgálatában a járás technikai paramétereinek javulása nem járt együtt az izomero növekedésével, a robottal végzett gyakorlatok a motoros működés kontrollálásának fejlesztésével értek el eredményt¹⁹.

A tornáztató robotok gyártóinak ma már nemzetközi szövetsége is van: International Industry Society in Advanced Rehabilitation Technology (IISART). A szövetséghez tartozó gyártók termékeiről a honlapjukon tájékozódhatunk (products.iisartonline.org). Mivel ezek kereskedelmi forgalomban lévő termékek, a közleményben nem kívánjuk részletesebben ismertetni őket. Felhívjuk a figyelmet, hogy léteznek az IISART-on kívüli gyártók is.

A robottal végzett terápia előnyei:

- állapotfelmérés lehetősége,
- visszajelzés a beteg és a terapeuta számára,
- egyénre szabott kezelés a passzív terápiától az ellenállással szemben végzett aktív gyakorlatokig,
- a tréning intenzitása, a feladatok nehézségi foka a beteg aktuális állapotának megfelelően állítható,
- nagy ismétlésszámban végezhető gyakorlatok – nem korlátozza a terapeuta fáradása,
- célorientált, funkcionális feladatok végzése a klasszikus gyógytornagyakorlatokon túlmenően,
- a beteg motiválása,
- kiegészíthető más egyidejű kezelési módokkal, például funkcionális elektromos stimulációval,
- a robotos gyógytorna program a beteg aktív részvételével valósul meg, ami a rehabilitáció egyik alapelve,
- több eszköznek gyermekekre adaptált változata is létezik,
- a robottal végzett gyógytorna bizonyos fajtái javítják a fizikai terhelhetőséget.

A robottal végzett gyógytorna korlátozó tényezője jelenleg leginkább ezeknek az eszközöknek az ára. Fontos, hogy ez a terápiás lehetőség a hagyományos gyógytorna kiegészítésére szolgál, sohasem a gyógytornász kiváltásáról van szó. Egy terapeuta egyébként 2-3 eszközt is „ki tud szolgálni” egyidejűleg, kivéve a nagyon korai stádiumú betegek első néhány kezelését. Megjegyzendő, hogy a robotos terápia leginkább a gyógytornához áll közel (különösképpen az alsó végtagi robotok esetében), ezért beszélünk gyógytornáztató robotról, de elkép-

zelhető, hogy az ilyen típusú terápia szélesebb körű elterjedése esetén egy új terapeuta fogalmával kell majd megismerkednünk.

Jelenleg minden gyógytornáztató robot termék-tanúsítási eljárás után, Európában orvostechnikai eszközként kerül kereskedelmi forgalomba. A két legjelentősebb nemzetközi szabványosítási szervezet az International Organization for Standardization (ISO) és az International Electrotechnical Commission (IEC) felismerte a robotika egészségügyi alkalmazási terjedését, és létrehozott egy munkabizottságot a robottechnológiát használó orvostechnikai eszközök biztonságtechnikai szabványának kidolgozására. A munkabizottságban 19 országból 69 szakértő – köztük Magyarországról e közlemény harmadik társszerzője – a sebészrobotokra és a rehabilitációs robotokra vonatkozó szabványok kidolgozását kezdte meg.

A gyógytornáztató robotok alkalmazásának hatásossága

A robottal végzett gyógytorna hatásosságát az ilyen eszközök megjelenése óta mérik. Mivel mára elegendő számú klinikai vizsgálat gyűlt össze, szisztemás értékelések és metaanalízisek is készültek, a Cochrane-adatbázisban is található jó néhányat. Az egységes metodológia kidolgozásának szükségességére is felhívták a figyelmet^{20, 21}. Az Európai Bizottság által támogatott European Cooperation in Science and Technology (COST) program keretében jelenleg folyik ezeknek a standardoknak a kidolgozása.

A gyógytornáztató robotokkal végzett első klinikai vizsgálatok annyit mutattak, hogy valamennyi előnyt ad a beteg számára, ha robotos terápiaiban is részesül a csak hagyományos gyógytorna mellett²². Ezt erősítette a hazai REHAROB rendszerrel végzett első randomizált, kontrollált vizsgálat is a spaszticitás csökkentése és a motoros funkciók javulása terén²³.

Ezt a klinikai vizsgálatot is bevonták a Cochrane-adatbázisban szereplő első, a felső végtagi gyógytorna hatásosságát elemző metaanalízisbe²⁴, amely összesen 11 klinikai vizsgálatot értékelt (328 beteg). Arra a konklúzióra jutottak, hogy a robottal végzett felső végtagi gyógytorna javíthatja a motoros funkciót, de a mindennapi élettevékenységek elvégzése területén ez nem hozott változást. 2012-ben ugyanez a munkacsoport 19 randomizált, kontrollált vizsgálat metaanalízisét végezte el (666 bevont beteg)²⁵. Következtetésük szerint a felső végtagi motoros működés mellett észleltek némi kedvező hatást a mindennapi élettevékenységekre

vonatkozóan is. Az izomerő nem javult, de a robottal végzett gyógytorna esetén nem is ez a cél, hanem a mozgás pontosságának, a mozgásterjedelmének a növelése.

Az alsó végtagi robottal támogatott gyógytorna célja a járás-előkészítés, járástanítás, majd a járásbiztonság további javítása. *Mehrholz* és munkatársai elvégezték a stroke-ot szenvedett²⁶ betegekkel végzett vizsgálatok metaanalízisét. A 999, stroke-on átesett beteg bevonásával végzett 23 randomizált, kontrollált vizsgálat összegzésének konklúziója az volt, hogy a hagyományos mellett robotos terápiaiban is részesülő betegek nagyobb eséllyel jutottak el az önálló járásig, mint azok, akik az utóbbiban nem részesültek. Főként azok profitáltak a robotos kezeléssel, akik a terápiásorozat kezdetekor még nem tudtak járni, ami az ilyen típusú kezelés korai szakban történő alkalmazásának jelentőségére hívja fel a figyelmet.

A tornáztató robotokkal végzett klinikai vizsgálatokba túlnyomórészt stroke-on átesett betegeket vontak be. Koponyasérültek a már idézett, a REHAROB rendszerrel végzett vizsgálatban szerepeltek. A járásgyakorlást segítő robotok pediátriai változatával készült, cerebropareticus betegeken végzett klinikai vizsgálat szerint hosszú idővel a károsodás bekövetkezte után, még serdülőkorban is javítható a járáskép: szignifikáns összefüggést találtak a gyakorlásra fordított idő, illetve az ennek során futópadon megtett út és az elért funkcionális eredmény között²⁷. Gerincvelősérültek esetében nem csak a járástanításban, hanem tetrapareticus betegeknél a felső végtagi funkciók javításában is eredményesen alkalmaztak tornáztató robotot²⁸.

Azokon a területeken, ahol az eszköz képes rá, a robottal végzett kezelés többet jelent, mint a gyógytornász egyszerű helyettesítése: standardizált, monitorozott terápiás programról van szó, egyénre szabottan pontosan beállítható típusú és nehézségi fokú gyakorlatokkal. A beteg teljesítménye folyamatosan mérhető (erő, pozíció, sebesség és ezekből származtatott egyéb adatok, például a mozgás úgynevezett simaságára, illetve pontosságára vonatkozóan). Mindezt a rendszerek dokumentálják is, ezért kutatási célra is jól alkalmazhatók. A kezelés közben a robottól független paraméterek, például neurofiziológiai adatok is rögzíthetők és a terápia kiegészíthető egyéb beavatkozásokkal, például funkcionális elektromos stimulációval (FES). A hosszabb kezelési idő és nagyobb ismétlésszám lehetősége mellett jelentős előnye a robottal végzett terápiának, hogy alapvető eleme a motoros tanulásban kiemelten fontosnak tartott célorientált feladatok²⁹ változatos formában történő gyakoroltatása³⁰.

A robotos gyógytorna ma még meglehetősen költséges, ennek ellenére több ezer ilyen eszközt használnak világszerte. A jelenleg elérhető robotokkal végzett terápia hatásosságát számos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat és azok metaanalízise bizonyítja, de az eredmények még korlátozottak. Ennek javításához egyfelől szükséges, hogy a gyógytornáztató robotok még többet tudjanak (például képesek legyenek egyidejűleg az egész felső végtagot, három dimenzióban bevonni a mozgásba, ne csak egy-két végtagszegmentumot). Másfelől még pontosabban kell tudnunk, hogy milyen stádiumban, milyen intenzitással, milyen

gyakorlatokat végeztetve alkalmazzuk az egyes betegeknek. Ennek tisztázására indul a közeljövőben Nagy-Britanniában egy, a National Health Service által finanszírozott, 720 beteget bevonó, multicentrikus vizsgálat, a Robot Assisted Training for the Upper Limb after Stroke (RATULS).

A központi idegrendszeri károsodás következtében kialakult gyakran súlyos és többszörös fogyatékosság nagy terhet ró az érintett személy mellett annak családjára és a társadalomra is. Rehabilitációjuk hatásosabbá tételének egyik eszköze lehet a gyógytornász tevékenységét kiegészítő terápiás robotok alkalmazása.

IRODALOM

- Vokó Z, Széles Gy, Kardos L, Németh R, Ádány R. Az agyérbetegségek epidemiológiája Magyarországon az ezredfordulót követően. *LAM* 2008;18(1):31-3.
- Dénes Z. A koponyaagy traumás sérülése. In: Vekerdy Zs. (szerk.) *Rehabilitációs orvoslás*. Budapest: Medicina; 2010. p. 497-511.
- Klauber A. Gerincvelősérültek rehabilitációja. In: Büki A, Szeifert Gy (szerk.) *A neurotraumatológia alapvonalai*. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2014. p. 298-309.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults: United States, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:421-6.
- Ruge D, Liou LM, Hoad D. Improving the potential of neuroplasticity. *J Neurosci* 2012;32:5705-6. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0430-12.2012>
- Tóth K, Putz M, Kullmann L. Életminőségcélok feltárása gerincvelősérültek primer rehabilitációjában. *Ideggyogy Sz* 2013;66(7-8):241-50.
- Fazekas G. Robotics in rehabilitation: successes and expectations. *Editorial. Int J Rehabil Res* 2013;36:95-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MRR.0b013e32836195d1>
- Cameirao MS, Badia SB, Duarte E, Frisoli A, Verschure PF. The combined impact of virtual reality neurorehabilitation and its interfaces on upper extremity functional recovery in patients with chronic stroke. *Stroke* 2012; 43(10): 2720-8. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.653196>
- Balasubramanian S, Colombo R, Sterpi I, Sanguineti V, Burdet E. Robotic assessment of upper limb motor function after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91(11Suppl 3):S255-69. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e31826bdc1>
- Fazekas G, Fehér M, Stefnik Gy, Boros Zs, Tóth A. Robotok alkalmazása féloldali bénultak felső végtagi gyógytornáztatásában. *Orv Hetil* 2004;145(25):1327-31.
- Fazekas G, Horvath M, Toth A. A novel robot training system designed to supplementary upper limb physiotherapy of patients with spastic hemiparesis. *Int J Rehabil Res* 2006;29(3):251-4.
- Toth A, Nyitrai D, Jurak M, Merksz I, Fazekas G, Denes Z. Safe robot therapy: adaptation and usability test of a three-position enabling device for use in robot mediated physical therapy of stroke. *Proceedings of IEEE 11th International Conference on Rehabilitation Robotics*. Kyoto, Japan, June 23-26th, 2009. pp. 940-5. <http://dx.doi.org/10.1109/icorr.2009.5209481>
- Gijbels D, Lamers I, Kerkhofs L, Alders G, Knippenberg E, Feys P. The Armeo Spring as a training tool to improve upper limb functionality in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-0003-8-5>
- Sivan M, Gallagher J, Makower S, Keeling D, Bhakta B, O'Connor RJ, Levesley M. Home-based Computer Assisted Arm Rehabilitation (hCAAR) robotic device for upper limb exercise after stroke: results of a feasibility study in home setting. *J Neuroeng Rehabil* 2014;11(1):163. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-0003-11-163>
- Balasubramanian S, Klein J, Burdet E. Robot-assisted rehabilitation of hand function. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852421>. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):661-70. 10.1097/WCO.0b013e32833e99a4. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833e99a4>
- Ježernik S, Colombo G, Keller T, Frueh H, Morari M. Robotic orthosis lokomat: a rehabilitation and research tool. *Neuromodulation* 2003;6(2):108-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1403.2003.03017.x>
- Hussain S, Xie SQ, Liu G. Robot assisted treadmill training: mechanisms and training strategies. *Med Eng Phys* 2011; 33(5):527-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.12.010>
- Hidler J, Hamm LF, Lichy A, Groah SL. Automating activity-based interventions: the role of robotics. *J Rehabil Res Dev* 2008;45(2):337-44. <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2007.01.0020>
- Chisari C, Bertolucci F, Monaco V, Venturi M., Simionella C., Micera S., Rossi B. Robot-assisted gait training improves motor performances and modifies Motor Unit firing in post stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51(1):59-69.
- Peter O, Fazekas G, Zsiga K, Denes Z. Robot mediated upper limb physiotherapy: review and recommendations for future clinical trials. *Int J Rehabil Res* 2011;34(3):196-202. <http://dx.doi.org/10.1097/MRR.0b013e328346e8ad>

21. Sivan M, O'Connor RJ, Makower S, Levesley M, Bhakta B. Systematic review of outcome measures used in the evaluation of robot-assisted upper limb exercise in stroke. *J Rehabil Med* 2011;43:181-9. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0674>
22. Prange GB, Jannink MJ, Groothuis-Oudshoorn CG, Hermens HJ, Ijzerman MJ. Systematic review of the effect of robot-aided therapy on recovery of the hemiparetic arm after stroke. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(2):171-84. <http://dx.doi.org/10.1682/JRRD.2005.04.0076>
23. Fazekas G, Horvath M, Troznai T, Toth A. Robot mediated upper limb physiotherapy for patients with spastic hemiparesis - A preliminary study. *J Rehabil Med* 2007;39(7):580-2. <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-0087>
24. Mehrholz J, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD006876. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006876.pub2>
25. Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.:CD006876 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006876.pub3>
26. Mehrholz J, Elsner B, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;7:CD006185. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006185.pub3>
27. Borggraefe I, Schaefer JS, Klaiber M, Dabrowski E, Ammann-Reiffner C, Knecht B, et al. Robotic-assisted treadmill therapy improves walking and standing performance in children and adolescents with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(6):496-502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.01.002>
28. Cortes M, Elder J, Rykman A, Murray L, Avedissian M, Stampa A, et al. Improved motor performance in chronic spinal cord injury following upper-limb robotic training. *NeuroRehabilitation* 2013;33(1):57-65. <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-130928>
29. Mathiowetz V. Task-oriented approach to stroke-rehabilitation. In: Gillen G (ed.) *Stroke rehabilitation: A function-based approach*. 3rd edition. St. Louis: Elsevier; 2011. p. 80-99.
30. Turner DL, Ramos-Murguialday A, Birbaumer N, Hoffmann U, Luft A. Neurophysiology of robot-mediated training and therapy: a perspective for future use in clinical populations. *Front Neurol* 2013;4:184. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2013.00184>



GENETIKAILAG MEGHATÁROZOTT, AGYI VASFELHALMOZÓDÁSSAL ÉS NEURODEGENERÁCIÓVAL JÁRÓ KÓRKÉPEK

ÁCS Péter¹, MOLNÁR Mária Judit², KLIVÉNYI Péter³, KÁLMÁN Bernadette⁴

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Szeged

⁴Pécsi Tudományegyetem, ETK, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0157>

www.elitmed.hu

GENETICALLY DETERMINED DISEASES ASSOCIATED WITH PATHOLOGICAL BRAIN IRON ACCUMULATION AND NEURODEGENERATION

Ács P, MD, PhD, Molnár MJ, MD, PhD, DSc;

Klivényi P, MD, PhD, DSc; Kálmán B, MD, PhD, DSc

Ideggyogy Sz 2016;69(5–6):157–166.

A kóros központi idegrendszeri vasfelhalmozódással, progresszív, jellemzően bazális ganglion károsodásra utaló tünetekkel járó, ritka, genetikailag meghatározott betegségcsoportot összefoglaló néven NBIA-nak (neurodegeneration with brain iron accumulation, neurodegeneráció agyi vasfelhalmozódással) nevezik. A molekuláris genetika ugrásszerű fejlődésével nyilvánvalóvá vált, hogy számos gén különböző mutációja vezethet a patológiás agyi vasakkumulációhoz. Ezzel párhuzamosan ismerték fel azt is, hogy az NBIA-spektrumhoz tartozó betegségek életkori megjelenése, tünettana és prognózisa lényegesen változatosabb, mint azt korábban gondolták.

Tudásunk szerint a legújabb klinikai ismereteket összegző magyar nyelvű közlemény az utóbbi időben nem született. Összefoglaló cikkünk első felében áttekintjük az NBIA-betegségcsoport általános klinikai jellegzetességeit, a diagnosztika főbb lépéseit és kitérünk a differenciáldiagnosztika kérdésére is. A közlemény második felében az egyes betegségek kerülnek részletes bemutatásra. Cikkünk célja egy olyan áttekintő klinikai kép adása, mely segítségül szolgálhat neurológusoknak, gyermekgyógyászoknak, illetve gyakorló orvosoknak a szakma bármelyik területén.

Kulcsszavak: NBIA, dystonia, neurogenetika

The rare, genetically determined group of diseases characterized by pathological accumulation of iron in the central nervous system and progressive, typically movement disorder's symptoms are called NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation). By the rapid development of molecular genetics, it has become apparent that different mutations in numerous genes can lead to pathological cerebral iron accumulation. Simultaneously, it has also been recognized that the age of onset, the symptoms and the prognosis of NBIA disorders are much more diverse than it was previously perceived.

To our knowledge, a review article on the most recent clinical data of NBIA has not been published in Hungarian. In the first part of this publication, we survey the general clinical characteristics and the diagnostic algorithm of NBIA diseases and address some considerations for differential diagnostics. In the second part of this review, the particular NBIA disorders are presented in details.

The purpose of this article is to provide a clinical overview that may be useful for neurologists, pediatricians and any other medical practitioners interested in this field.

Keywords: NBIA, dystonia, neurogenetics

Levelező szerző (correspondent): Dr. ÁCS Péter, Pécsi Tudományegyetem, Neurológia Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-70) 946-7943, e-mail: acspeterdr@gmail.com

Érkezett: 2015. június 23.

Elfogadva: 2015. szeptember 18.

A napjainkban összefoglaló néven az NBIA-nak (neurodegeneration with brain iron accumulation – neurodegeneráció agyi vasfelhalmozódással) nevezett betegségcsoporthoz több ritka, genetikailag meghatározott, kóros, agyi vasfelhalmozódással járó neurodegeneratív kórképet sorolnak. A betegségcsoport leggyakoribb formája már az 1920-as évek óta ismert Hallervorden–Spatz-szindróma eponymmal, első leírói után. Mérföldkőnek számított az 1980-as évektől elterjedő MRI használata, mely lehetővé tette az agyi vasfelhalmozódásra utaló eltérések kimutatását *in vivo*, és ezzel további agyi vasfelhalmozódással járó entitás felismerését, először szintén eponym- vagy szindrómaalapú megnevezéssel. A molekuláris genetika fejlődése jelentette az újabb előrelépést, mely nemcsak azonosította a különböző agyi vasfelhalmozódással járó kórképek hátterében álló génkárosodásokat, hanem a 2000-es évek elején elősegítette egy genetikai alapú, egységes nomenklatúra kialakítását az NBIA-betegségcsoportok leírására. Az NBIA tehát egy összefoglaló név, melybe számos, központi idegrendszeri vasfelhalmozódással jellemzett, de klinikai megjelenésében különböző betegség tartozik.

Az NBIA-t az utóbbi évtizedben, a neurogenetikai kutatások ugrásszerű fejlődése révén kiemelt figyelem övezi. Ennek eredménye egy nemzetközi konzorcium, a TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration) 2011-es létrejötte, mely céljával nemzetközileg elkülönült kutatócsoportok integrálását, a világszerte is kevés NBIA-beteg kutatásra való elérhetőségének javítását, egy egységes NBIA-regiszter létrehozását, biobank alapítását, új biomarkerek kutatását, illetve a kezelésre vonatkozó klinikai tanulmányok lebonyolítását tűzte ki. Cikkünk megírását az motiválta, hogy 2014-ben a szerzők létrehoztak egy NBIA-munkacsoportot Magyarországon is, majd hamarosan csatlakoztak a TIRCON-hoz, részt vállalva a nemzetközi regiszter létrehozásában és a biobank felépítésében.

Összefoglalónk első fele az NBIA-vel kapcsolatos általános diagnosztikai és klinikai áttekintést nyújt. Ezután az egyes kórképek kerülnek részletes bemutatásra, külön kiemelve azon jellegzetességeiket, melyek alapján más NBIA-altípusoktól elkülöníthetők.

Általános klinikai megfontolások

Az NBIA-altípusok megjelenésükben különbözőek lehetnek, azonban vannak közös jellegzetességeik, melyek eltérő mértékben bár, de általában jelen

vannak: progresszív kórlefolyás, prominens mozgászavar, kognitív zavar, illetve a koponya-MR-vizsgálaton látott, vasfelhalmozódásra utaló eltérések. Kiemelendő azonban, hogy a klinikai megjelenés alapján definitív diagnózis nem adható, azt a genetikai vizsgálat biztosítja.

KLINIKAI MEGJELENÉS, DIAGNOSZTIKA

Az NBIA diagnózisa gyakran komoly kihívás, több szakma (gyermekgyógyász, neurológus, radiológus, szemész, pszichiáter, elektrofiziológus) együttműködését igényli.

A legtöbb altípus gyermekkorban jelentkezik, de ismert felnőttkorban induló forma is. A klinikumot dystonia, parkinsonizmus uralja, a mentális fejlődésben való megrekedés, illetve a kognitív hanyatlás rendszerint jelen van, számos esetben lép fel ataxia, spasticus paraparesis, valamint neuropszichiátriai tünetegyüttes. A klinikai megjelenéshez hasonlóan a prognózis is igen eltérő, vannak kifejezetten fulmináns, évek alatt teljes mozgáskorlátozottsághoz és halálhoz vezető kórformák, de létezik olyan altípus is, mely lassan, fokozatosan progrediál, a több évtizedes túlélés sem ritka.

Radiológia

Mivel a klinikai megjelenés ennyire sokrétű lehet, a döntő momentum az NBIA diagnózis irányába a koponya-MR-vizsgálat. Fontos kiemelni, hogy a vas jellegzetes mennyiségi megoszlásban, legkifejezettebben a bazális ganglionokban [kiemelten a substantia nigrában (SN)], a nucleus dentatusban és számos agytörzsi magban jelen van a normális agyban. Az NBIA-kórképekben a T2/FLAIR jelmeneten látott, a bazális ganglionokat, legtöbbször a globus pallidust szimmetrikusan érintő hipointenzitás a jellegzetes eltérés, mely fokozott vasfelhalmozódásra utal. Ennek a hipointenz jelnek a közepén esetenként hiperintenz elváltozás jele látható, mely konfigurációt „eye of the tiger”, vagyis tigrisszem néven ismeri a szakma. A napjainkban már rutinjárásnak számító szuszceptibilitássúlyozott képalkotás (például SWI) az agyi fémlerakódást kiváló érzékenységgel ábrázolja, ezért az SWI-mérések elengedhetetlenek a korrekt diagnózishoz. A T2*-szekvencia pedig a vas mennyiségi meghatározását segítheti megfelelő vasstandardok alkalmazásával. Az egyes NBIA-altípusok specifikációjához fontos a fémlerakódás mintázata (például „eye-of-the-tiger” jel), a bazális ganglionokon kívül észlelt eltérések elemzése (például neuroferritinopathia, acoeruloplasminaemia). Ezen jellegzetességek az egyes altípusok részletezésénél kerülnek ismertetésre.

Az **1. ábra** két jellegzetes radiológiai mintázatot szemléltet.

Szemészet

Bár nem minden NBIA-altípus jár szemészeti eltéréssel, a részletes oftalmológiai vizsgálat, fundus és VEP-vizsgálat, valamint elektroretinográfia elvégzése a diagnosztika szerves része. Retinitis pigmentosa jelenléte pantotén kinázasszociált neurodegenerációra (PKAN) utalhat, míg optikus atropia például PLA2G6-asszociált neurodegeneráció (PLAN), FA2H-asszociált neurodegeneráció (FAHN) és mitochondrialis membrán fehérjeasszociált neurodegeneráció (MPAN) esetében lehet jelen, de előfordul retinadegeneráció is.

Elektroneurográfia

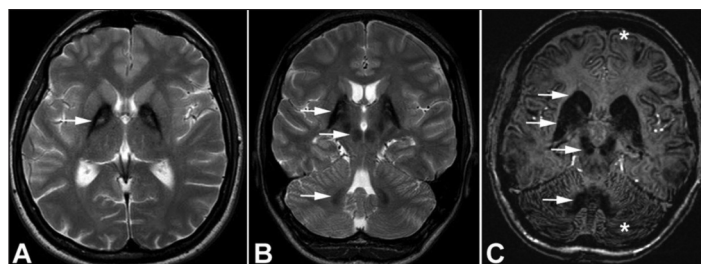
Az NBIA-altípusok közül az MPAN járhat motoros axonalis neuropathiával, míg a PLAN-ra kevert szenzomotoros axonalis neuropathiát tartanak jellegzetesnek¹. A fentiek mellett FAHN-betegségben is írtak le perifériás neuropathiát².

Kiegészítő vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok közül (elsősorban differenciáldiagnosztikai célból) elvégzendő a teljes vércép vizsgálata (például microcytaer anaemia), perifériás vérkenet (akanthocyták) készítése, a szérumréz-, cöruoloplazmin-, majd a szabadréz-szint kiszámolása, vas, ferritin és transferrin meghatározása, a lipidprofil vizsgálata, a májenzimek (Wilson-betegség!), a laktát és a vércukor ellenőrzése és a vizeletaminosav-ürítés vizsgálata.

A fent részletezett diagnosztikus algoritmusra, az NBIA-altípus pontos klinikai meghatározására azért van szükség, hogy a neurogenetikai vizsgálatot céltartan kérhessük. A negatív genetikai vizsgálat (típusos klinikum és jellegzetes kiegészítő vizsgálatok megléte mellett) nem zárja ki az NBIA diagnózisát, hiszen feltehetően számos, kóros vasfelhalmozódást okozó gén jelenleg még nem tesztelhető rutinszerűen vagy nem identifikált. Hasznos gyakorlati tanács például, hogy típusos „eye-of-the-tiger” jel esetén elsődlegesen *PANK2* mutáció irányába kell tesztet végezni, míg a bazális ganglionoknak és a thalamusnak megfelelően látott kevert, hiper- és hipointenz elváltozások neuroferritinopathiára utalhatnak. Hasonlóan, jellegzetes ceruzavonal-szerű vaslerakódás is jelen lehet az agykéregben neuroferritinopathiában.

A fentiekben túl a széles körű diagnosztikus lépések elengedhetetlenek a körültekintő differenci-



1. ábra. A klinikai tünetek és a radiológiai eltérések heterogenitása NBIA-betegségben. A képek azt demonstrálják, hogy az egyes NBIA-kórformák eltérő életkorban, különböző klinikai tünetekkel és különböző mintájú MRI-eltérésekkel jelentkezhetnek. **A és B:** Axiális és coronalis T2-súlyozott felvételek típusos eye-of-the-tiger jellel. A nyíl az **A** képen a globus pallidust mutatja a típusos eye-of-the-tiger jellel. A coronalis felvételen (**B**) jól látható, hogy nem csak a globus pallidus, de a nucleus ruber (középső nyíl) és a nucleus dentatus (alsó nyíl) is érintett. A felvételek egy középkorú, súlyos mentális retardációval élő, epilepsziás nőtől származnak, akinek neurológiai státuszában parkinsonizmus, négy végtagi piramistünetek, cerebellaris tünetek, hypacusis és dysarthria van jelen. A vizsgálati eredmények alapján PKAN, illetve MPAN is szóba jöhet. **C:** Az axiális SWI-felvételek egy megtartott intellektusú, jó általános állapotú, középkorú nőtől származnak, akinek neurológiai státuszában choreiform túlmozgások és diszkrét cerebellaris tünetek szerepelnek. Kiegészítő vizsgálatai közül az extrém alacsony plazmacöruoloplazmin-szint emelendő ki. A képen jól megfigyelhető a mélyen hipointenz nucleus caudatus és putamen (felső nyilak), illetve nucleus ruber és nucleus dentatus (alsó nyilak). A fenti eltérések mellett a cerebralis és a cerebellaris corticalis állomány is diffúzan érintett (csillagok). Ebben az esetben a klinikai jellemzők és a neuroradiológiai kép alapján elsősorban acoeruloplasminemia merül fel

áldiagnosztika elvégzéséhez, melynek klinikai gyakorlati jelentőségét a potenciálisan kezelhető kórképek felismerése adja.

DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Az elkülönítő kórismék tárgyalása előtt fontos kiemelni, hogy az életkor előrehaladtával is fokozódik az agyban normálisan jelen lévő vastartalom, azonban ennek megoszlása eltér, és szintje alatta marad az NBIA-ban látottaknak. Az NBIA diagnózis felállításához a klinikai képet, a képalkotó és laborvizsgálatok, valamint a genetikai vizsgálat eredményét együttesen kell figyelembe venni.

A klinikai gyakorlatban fontos a rézanyagcsere zavarral jellemzett Wilson-kór elkülönítése, hiszen ez a betegség is megnyilvánulhat progresszív mozgászavar formájában, és a koponya-MR-vizsgálaton fémlerakódásra utaló eltérések lehetnek. A hepaticus érintettség, a vizeletréz-ürítés, a szabad réz kiszámítása és a szérumcöruoloplazmin-szint meg-

határozása, a jellegzetes Kaiser–Fleischer-gyűrű, illetve genetikai vizsgálat (*ATP7B* génmutáció) segítheti a Wilson-kór diagnózisát. Hangsúlyozandó, hogy idejében felismerve, és a megfelelő kezelést elkezdve a Wilson-kór kezelhető, progressziója megállítható. Radiológiai szempontból fontos, hogy a bazális ganglionokat érintő, szimmetrikus, de hiperintenz elváltozásokkal járhatnak a mitochondrialis encefalopathiák, organikus aciduriák, illetve a kofaktorhiánnyal járó megbetegedések³. A lizoszomális tárolási betegségek jelentkehetnek hasonló klinikummal és szimmetrikus T2-hipointenzitással a bazális ganglionok területén, azonban az SWI-mérések biztonsággal megerősítik, illetve kizárják a fémlerakódás lehetőségét. Érdekes, hogy egyes hypomyelinisatióval járó örökletes megbetegedések is járhatnak szimmetrikus, hipointenz bazális ganglionelváltozásokkal, azonban az MR-en látott, jellegzetes, diffúz fehérállományi laesio alapján ezek a betegségek könnyen elkülöníthetők. Az utóbbi években kiderült, hogy sclerosis multiplexben (SM) is előfordul vasfelhalmozódás a bazális ganglionokban, azonban az SM elkülönítése gyakorlati nehézséget általában nem okoz. Szimmetrikus vaslerakódás a bazális ganglionokban jelen lehet számos, a klinikum alapján jól elkülönülő neurodegeneratív betegségben, mint például Huntington-kórban, multisztémás atrophiában, corticobasalis degenerációban és HIV-dementiában. Az intracerebrális kalciumfelhalmozódásával járó kórképek (Fahr-betegség, hypo-, illetve hyperparathyreosis) is járhatnak mozgászavarral és szimmetrikus bazális ganglionokat érintő hipointenzitással. Képkötés szempontjából ilyen esetekben a koponya-CT-vizsgálaton látott szimmetrikus hiperdenzitás segíthet az elkülönítő kórismében. Ritka, de szintén fém lerakódásával járó kórkép a szerzett, illetve öröklött hypermanganisaemia. Ezek a kórképek a bazális ganglionok területén T1-hiperintenzitást hoznak létre. A szimmetrikus, döntően a nucleus dentatusokat érintő vaslerakódás miatt a Friedreich-ataxiát számos szerző megemlíti a fémlerakódással járó, hereditaer kórképek között, azonban ez a betegség nem sorolandó az NBIA-altípusok közé, klinikumában sem emlékeztet azokra. Itt utalnánk arra, hogy a legtöbb neurodegeneratív kórfolyamatban másodlagosan látható fokozott vashalmozódás az agyban a pusztuló sejtekből kiszabaduló fém lerakódása következtében. Ezen esetekben azonban a vas emelkedettsége korrelál a patológiával, és gyakran diffúz (például Alzheimer-kór).

A későbbiekben ismertetett acoeruloplasminaemiában a definitív klinikai tünetek megjelenése előtt jelen lehet vassubsztitúcióra nem reagáló,

enyhe anaemia és alacsony szérumvaszint, szisztémás (például máj) vaslerakódás, ami miatt ritkán a betegek I. típusú öröklött haemochromatosis diagnózist kapnak. A két betegséget elkülöníti (a detektálhatatlanul alacsony szérumcöruoplazmin-szint mellett) a plazmatranszferrin-telítettség, mely alacsony acoeruloplasminaemiában és magas haemochromatosisban.

Terápia. Az NBIA oki kezelésére jelenleg nincsen mód, bár intenzív kutatás már ezen a téren is folyamatban van. A tüneti kezeléssel és a betegség lefolyását módosító, jelenleg kísérleti fázisban lévő terápiás próbálkozásokról a PKAN-ről szóló alfejezet végén írunk.

A Magyarországon vizsgált génmutációk listáját, illetve a vizsgálóhelyeket cikkünk végén soroljuk fel.

Az egyes NBIA-altípusok részletes ismertetése

A könnyebb áttekinthetőség kedvéért az egyes betegségek jellegzetességeit az **1. táblázatban** (csak online) foglaltuk össze.

A kórképek bemutatásának sorrendjénél az érintett biokémiai folyamatokat vettük figyelembe. A felsorolás első felében szereplő kórképek a mitochondrialis lipidanyagcsere zavarával hozhatók összefüggésbe: a PKAN-t és CoPAN-t a mitochondrialis acetyl-coenzim-A-bioszintézis első és utolsó enzimjét érintő mutációk, az MPAN-t, PLAN-t és FAHN-t a lipidanyagcsere további enzimjeit vagy még csak részben jellemzett molekuláit érintő mutációk okozzák. A felsorolás második felében szereplő kórképek biokémiai háttere szerteágazó.

PANTOTÉN KINÁZASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ
(PKAN, PANTOTHENATE KINASE-ASSOCIATED
NEURODEGENERATION)

Klinikai jellemzők

A PKAN az NBIA-spektrum leggyakoribb megbetegedése, melyet a génmutáció azonosítása és a nomenklatúra revíziója előtt Hallervorden–Spatz néven ismert a szakma. Gyakorisága és első jellemzése miatt NBIA-1-nek is nevezik. A gyermekkori NBIA 50%-a ebbe a formába tartozik, becsült prevalenciája 1–3/millió⁴. A betegség előidézésében a *PANK2* mutációja játszik szerepet. Fenotípusában heterogén, létezik a klasszikus formához tartozó, gyermekkorban induló formája, illetve felnőttkori

indulású alcsoportja is. Megemlítendő, hogy az úgynevezett HARP-szindrómát is (hypobetalipoproteinaemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, pallidalis degeneráció) a PKAN-spektrumba sorolják, de a nevezéket a PKAN-be olvasztották.

A PKAN-esetek 75%-a a 6. életév előtt kezdődik, ez az úgynevezett klasszikus forma. A betegség gyakran nem specifikus tünetekkel indul (ügyetlenség, megkésített motoros és globális idegrendszeri fejlődés), majd jellegzetesen a mozgászavarra utaló tünetek ezután alakulnak ki (alsó végtagi spasticitás, dystonia és rigiditás), melyek tartási instabilitáshoz és járási rendellenességhez vezetnek. A fentiek mellett a látászavar jellegzetes tünetként jelen lehet. A klasszikus PKAN legjellegzetesebb tünete a dystonia, mely gyakorlatilag minden esetben jelen van, típusos a végtagok, az oromandibularis régió és a hangképzés (dysarthria) érintettsége. Ritkábban rigiditás, parkinsonizmus és choreoathetosis megjelenik, illetve felső motoneuron-érintettség utaló tünetek is felléphetnek. A mozgászavarra utaló és az említett felső motoneuron-tünetek mellett az esetek háromnegyedében látászavar is kialakul, melynek hátterében retinitis pigmentosa áll. A betegség progressziójával különböző súlyosságú kognitív diszfunkció lép fel, azonban feltehetően ennek mértéke túlbecsült a PKAN-betegekben, mivel a súlyos motoros tünetek miatt a neuropszichológiai mérések pontatlanok lehetnek. A betegek 8%-ában acanthocytosis is jelen van. A betegség lefolyása progresszív, a korai kezdet gyorsabb progressziót vetíthet előre. A rosszabbodás lépcsőzetes jellegű, klasszikus PKAN esetén a járásképtelenség 10–15 évvel a diagnózis felállítása után alakul ki, a betegek kis százaléka éri meg a felnőttkort, a korai halálozásért a cardiopulmonalis szövődmények, az alultápláltságból származó immundeficiencia, illetve ritkán status dystonicus állnak.

A felnőttkori indulású, úgynevezett atípusos PKAN klinikai megjelenésére a betegség korai fázisában észlelt neuropszichiátriai tünetek jellemzőek (magatartászavarok, vokális és motoros tic, obszesszív-compulsív zavar, személyiségváltozás)⁵. A korán fellépő beszéd-rendellenességet (dysarthria, palialia, tahilialia) szintén típusosnak tartják. A betegség előrehaladottabb fázisában jelentkeznek a mozgászavar tünetei (leggyakrabban dystonia, de lehet parkinsonizmus, esszenciális tremorra jellemző tünet, felső motoneuron-károsodás jelei). Általánosságban az atípusos PKAN mozgászavarral járó tünetei kevésbé súlyosak, mint a klasszikus PKAN-formában látottak. A retinalis elváltozások és a kognitív leépülés szintén jelen lehetnek (bár kevésbé kifejezetten, mint a klasszikus PKAN-ben). Az

atípusos PKAN lefolyása kedvezőbb a klasszikus formánál, a járóképeség a diagnózistól számítva akár 15–40 évig is megkímélt maradhat.

Diagnosztika

A korábban ismertetett, az NBIA-betegségek általános diagnosztikus algoritmus mellett számos olyan jellegzetesség van, mely segítheti a PKAN diagnosztikáját.

A koponya-MR-vizsgálaton jellegzetesnek tartják az „eye-of-the-tiger” (tigrisszem) elváltozást a coronalis és axiális T2/FLAIR súlyozott méréseken. Az „eye-of-the-tiger” jel a *PANK2* mutációt hordozó betegek nagy részében jelen van, illetve jelenléte prediktív lehet a mutációt hordozó, de klinikai tüneteket (még) nem mutató rokonoknál is, azonban megjegyzendő, hogy nem minden PKAN-betegnél van jelen, illetve más neurodegeneratív betegségekben (MPAN, neuroferritinopathia, multisisztémás atrophia, progresszív szupranukleáris benuulás) szintén jelen lehet^{6,7}. Az MRI-eltérésekkel összhangban, a PKAN-t neuropatológiailag a globus pallidus és a substantia nigra területén észlelt vaslerakódás jellemzi. A definitív diagnosztikát a PKAN esetében is a genetikai vizsgálat jelenti.

Genetika

A PKAN, mint a legtöbb NBIA-betegség, autoszomális recesszív öröklésmentet mutató genetikai betegség, melyet a *PANK2* génben létrejövő mutáció idéz elő. Napjainkig több mint 100 mutáció került leírásra, ezek közül a legtöbb missense mutáció, a leggyakoribb pedig a c.1561G>A. A klinikai fenotípust a reziduális PANK-enzim-aktivitás nagymértékben meghatározza, így érthető, hogy például a hiányzó PANK enzimet okozó 2 nulla mutáció konzekvensen klasszikus, korai életkorban megjelenő súlyos PKAN-hoz vezet.

Patofiziológia

A *PANK2* gén terméke a pantotenát kináz 2 mitochondrialis enzim, mely az acetil-koenzim-A bioszintézisét szabályozza, így részt vesz az adenzin-trifoszfát, zsírsav és neurotranszmitter-anyagcserében. A *PANK2* mutációk direkt mitochondrialis károsodáshoz is vezetnek⁸.

Kezelés

A PKAN esetében oki kezeléssel nem rendelkezünk, azonban a biokémiai zavart, az acetil-koen-

zim-A-hiányt helyreállító vegyületek (pantotén és származékai) állatmodellekben (PANK2 transzgenikus *Drosophyllában* és egérben) való tesztelése folyamatban van. A hagyományos tüneti kezelések mellett (izomlazító, botulinumtoxin, benzodiazepinszármazékok, trihexifenidil, tetrabenazin) megemlítendő a mélyagyi stimuláció (DBS), mely hatékonynak tűnik a dystonia kezelésében, és a betegek életminőségének javításában egyaránt⁹. Sztereotaxiás pallidotomiával is történtek próbálkozások a dystoniás tünetek enyhítésére. Az utóbbi időben a vaskelátképző deferipronnal, a TIRCON konzorcium együttműködésében történtek vizsgálatok 90 PKAN-betegben, 18 hónapos utánkötéssel. A deferipron hatékonyságának megítéléséhez hosszabb időre van szükség, de úgy tűnik, hogy hatékony lehet a motoros tünetek progressziójának gátlásában, illetve (az MRI-eredményekre alapozva) a vasfelhalmozódás ütemének lassításában^{10, 11}.

KOENZIM A-SZINTÁZ MUTÁCIÓJÁVAL ASSZOCIÁLT NBIA
(COPAN)

2014-ben közöltek két esetet, melyben a koenzim A-szintáz enzimet kódoló génben (COASY) bekövetkezett mutáció az NBIA-spektrumba sorolható kórképet idézett elő¹². A CoPAN-nek elnevezett szindróma klinikailag a gyermekkorban kezdődik spasticus paraparesissel és dystoniával, a későbbiekben parkinsonizmus, kognitív károsodás és pszichiátriai tünetegyüttes (obsessiv-compulsiv zavar) alakul ki. Axonalis neuropathia a klinikai képet színezhethet. A betegség viszonylag lassan progrediál, a betegek túlélnek a harmadik évtizedig. A koponya-MR-vizsgálaton az egyik esetben „eye-of-the-tiger” jelhez hasonló eltérés látszott, a másik esetben a T2-súlyozott méréseken a hipointenz pallidum mellett hiperintenz nucleus caudatus és pallidum ábrázolódt.

PLA2G6-ASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ
(PLA2G6-ASSOCIATED NEURODEGENERATION, PLAN)

A *PLA2G6* gén mutációja által létrehozott, legújabbban PLAN-nak, időnként NBIA-2-nek hívott betegségcsoport az NBIA-spektrum második leggyakoribb tagja. A PLAN három, klinikailag átfedéseket mutató fenotípus összefoglaló elnevezése. A klasszikus infantilis neuroaxonalis dystrophia (infantile neuroaxonal dystrophy, INAD), az atípusos neuroaxonalis dystrophia (atípusos NAD) és a *PLA2G6*-hoz kötött dystonia-parkinsonizmus (*PLA2G6*-related dystonia-parkinsonism) tartozik ide.

Klinikai jellemzők

Klasszikus INAD. Homogén klinikai megjelenésű csoport. Általában a 6. hónap és a 3. életév között kezdődik, az érintett gyermekek korai fejlődése ép, és a betegség a korábban elsajátított készségek elvesztésével manifesztálódik. Tartási zavarok, a járóképesség elvesztése, törzshypotonia, illetve strabismus, nystagmus jellemzők a kórkép korai szakaszára. Időnként dominálón ataxiás formában manifesztálódik a betegség. A kezdetben jellegzetes hypotonia után a felső motoneuron-károsodására utaló tünetek dominálnak, hyperreflexia és fokozott izomtónus lép fel, majd spasticus tetraparesis fejlődik ki. A betegség progressziójával opticus atrophia jelenik meg majdnem minden esetben, illetve nyilvánvalóvá válik a súlyos kognitív diszfunkció is. A többi PLAN-kórképhez képest a klasszikus INAD progressziója a leggyorsabb, a betegség végstádiumában vegetatív állapot alakul ki. A betegek általában az első évtized végén (többnyire másodlagos fertőzések miatt) halnak meg.

Atípusos NAD. A klasszikus INAD-nál később, a késő gyermekkorban kezdődik általában, de felléphet akár a második évtized végén is. Az INAD-hoz hasonlóan gyakori kezdeti tünet a tartászavar és az ataxia, azonban kiemelendő, hogy gyakoriak a beszéd- és kommunikációs zavarok, illetve az autista jellemvonások, és néhány esetben ezek a nem specifikus tünetek uralják a betegség korai szakaszát¹³. A betegség előrehaladtával döntően a mozgászavar tünetei lépnek fel (dystonia, dysarthria). A neuropszichiátriai zavarok szintén jellemzők (hiperaktivitás, impulzivitás). A klasszikus INAD-ra jellemző látászavar ebben a kórformában is fellép, azonban az INAD-dal ellentétben a spasticus tetraparesis csak a betegség késői fázisában jelentkezik. Az atípusos NAD kifejezetten ritka, ezért a betegség lefolyásáról is kevesebbet tudunk. Összességében a klasszikus INAD-nál kedvezőbb a prognózis, a korai gyermekkorban a neurológiai tünetek stabilak, és csak a gyermekkor közepén súlyosbodnak¹⁴.

***PLA2G6*-hoz kötött dystonia-parkinsonizmus.** Ritka kórforma, jelenleg is csak néhány esetet említ az irodalom¹⁵. Ez a forma általában a korai felnőttkorban kezdődik, azonban széles életkortartományban felléphet (4–30 éves korig). A gyermekkori kezdetre a tartási és beszédzavar jellemzőbb, míg a késői indulási formát a tartászavar mellett a neuropszichiátriai tünetek dominálják. Egységesen jellemző a késői tinédzser korban, illetve a húszas évek elején fellépő dystonia-parkinsonizmus, mely gyors kognitív leépüléssel társul. A jellegzetes parkinsonos tünetek (hypo- és bradykinesia, rigiditás, nyugalmi tre-

mor) alig reagálnak levodopakezelésre. A motoros tünetek fellépése után a betegség gyorsan progrediál, pontos prognosztikai adatok azonban – a betegség ritkasága miatt – nem állnak rendelkezésre.

Diagnosztika

A többi NBAI betegséghez hasonlóan a diagnózis meghatározó eleme a neuroradiológia. Az INAD jellegzetessége a cerebellaris atrophia, illetve az ehhez másodlagosan kapcsolódó corpus callosum eltérések, valamint a T2-jelgazdag cerebellaris és cerebralis fehérállományi elváltozások. Vasakkumuláció a medialis globus pallidusban, a nucleus dentatusban és a substantia nigrában fordul elő^{7, 16}. Jellegzetesnek tartják a másodlagos hídatrophia miatt előemelkedő medulla oblongata képét. Az atípusos NAD radiológiai képére a vasfelhalmozódás jellemző. A kiegészítő diagnosztika része a szemészeti vizsgálat VEP-vizsgálattal kiegészítve (optikus atrophia), illetve a diagnózist tovább támogathatja az EEG (magas amplitúdójú, gyors hullámok), illetve az ENG (axonalis típusú polyneuropathia jelen lehet) -vizsgálat is.

Genetika

A PLAN autoszomális recesszív módon öröklődik. A betegség létrehozásában a *PLA2G6* génen bekövetkező mutációk tehetők felelőssé¹⁷. Máig több, mint 70 olyan mutációt írtak le a *PLA2G6*-ban, melyek a kórképet előidézhetik.

Patofiziológia

Neuropatológiailag a PLAN-t más, parkinsonizmussal járó kórképekkel összeköti, hogy post mortem anyagokban kiterjedt α -szinuklein patológiát találtak, melynek azonban hiányát írták le a PKAN-csoportban¹⁸.

Molekuláris biológiai szinten a *PLA2G6* egy kalciumfüggetlen foszfolipáz A2 enzimet kódol (iPLAA2-VIA). A kalciumfüggetlen foszfolipázok a foszfolipidszintek szabályozásában játszanak szerepet, fontos szerepük van a membránstruktúrák stabilitásának fenntartásában. Befolyásolják a membrán remodellinget, az arachidonsav-felszabadulást, a leukotrién- és prosztaglandin-szintézist, valamint az apoptózist¹⁹.

Kezelés

A PLAN oki kezelése nem ismert. A PKAN formakörnél ismertetett tüneti kezelések a betegek életminőségét javíthatják.

MITOCHONDRIALIS MEMBRÁN FEHÉRJEASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ (MITOCHONDRIAL MEMBRANE PROTEIN-ASSOCIATED NEURODEGENERATION, MPAN)

Klinikai jellemzők

Az MPAN klinikai megjelenésére jellemzőek a többi NBIA-forma tünetei (dystonia, parkinsonizmus, dysarthria, piramis pálya károsodás tünetei, kognitív deficit, neuropszichiátriai eltérések, opticus atrophia). Kiemelendő, hogy az MPAN-t a kifejezett axonális motoros neuropathia megjelenése elkülöníti más NBIA-kórformáktól. A betegség széles életkor tartományban indulhat (3–30 év), az átlagos megjelenés a 10. életév körül van. Bár a klinikai megjelenés, a járás- és önellátóképesség elvesztése eltérő mértékben alakul ki, összességében elmondható, hogy a progresszió a klasszikus NBIA-formákhoz képest lassabb.

Genetika

Az összes NBIA-eset körülbelül 30%-át kitévő, autoszomális recesszív öröklődést mutató MPAN létrehozásáért a *C19orf12* génben bekövetkező mutációk felelősek. A gén terméke egy mitochondriális protein, melynek szintén szerepe van a lipid-anyagcsere szabályozásában. 2013-ig 67 eset került közlésre²⁰. Az eddigiek alapján úgy tűnik, hogy a *C19orf12* gén mutációinak számszerű megoszlása népcsoportokként változó, amiben a founder effektusnak és a házasodási szokásoknak is szerepe van.

Diagnosztika

Neuroradiológiailag az MPAN-re is a központi idegrendszeri vaslerakódás jellegzetes (globus pallidus, substantia nigra)²¹. „Eye-of-the-tiger” jel itt is előfordulhat.

FA2H-ASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ (FAHN)

A FAHN egy extrém ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő betegcsoport. Előidézésében a fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) enzim génjének mutációja játszik szerepet. Ezek a mutációk az NBIA-kórforma mellett asszociálódnak leukodystrophiával és spasticus paraparesissel is. A klinikai lefolyásra gyermekkorban jelentkező tartási zavar, spasticus para-, illetve tetraparesis, súlyos ataxia, kezdetben döntően fokális, majd generalizálódó dystonia, látásromlás jellemző, ezek mellett kognitív zavarok és epilepsziás rohamok is előfordulhatnak. Megjegyzendő, hogy hasonló fenotípus társulhat a NAD/INAD betegcsoporthoz, ezeket azon-

ban klinikailag jól elkülöníti a perifériás idegrendszer érintettsége. Az MR-elváltozások magukban foglalják a szimmetrikus globus pallidus hipointenzitást (mely vaslerakódásra utal), a pontocerebellaris és corticalis atrophit, a corpus callosum elvékonyodását, illetve diffúz fehérállományi elváltozásokat (leukodystrophia). A betegség patomechanizmusát illetően megjegyzendő, hogy az érintett FA2H enzim közvetetten szerepet játszik a fiziológias myelin létrehozásában^{22, 23}.

ACOERULOPLASMINAEMIA

Az autoszomális recesszív módon öröklődő acoeruloplasmiát a cöruoplazmint kódoló génben (CP) bekövetkező mutációk hozzák létre. 2014-ig összesen 36 családban került leírásra.

Patomechanizmus. A cöruoplazmin egy rézhordozó protein, mely a vasháztartás szabályozásában játszik szerepet, fiziológias működése elősegíti a sejtekből történő vaskiáramlást.

Klinikai kép. A legtöbb NBIA-kórformától elkülöníti, hogy döntően az 50. életév körül lép fel mozgászavar és dementia formájában. A leggyakoribb klinikai tünetek között a craniofacialis dystoniát, blepharospaszt, cerebellaris ataxiát, retinadegenerációt (fényreceptorok károsodását) és a kognitív leépülést említik. Diabetes és microcytaer anaemia jelen lehetnek.

Diagnosztika. Koponya-MR-vizsgálaton vasfelhalmozódásra jellegzetes elváltozások látszanak a bazális ganglionok területén, illetve a thalamusban, a nucleus dentatusban, az agyféltekék és a kisagy kérgi állományában. A fentiek mellett vas halmozódik fel a hasnyálmirigyben és a májban is. A klinikai diagnózist nagyban segíti, hogy a szérumban a cöruoplazmin detektálhatatlan. Emellett emelkedett ferritinszint, valamint alacsony szérumréz- és -vasszint van jelen, melyek hozzájárulnak a (terápia refrakter) microcytaer anaemia kialakulásához²⁴.

Bár biztosan hatékony kezelés nem ismert, megemlítendő, hogy egy japán munkacsoport friss fagyasztott plazma és deferoxamin adása után klinikai javulást észlelt²⁵. Történtek próbálkozások cink-szulfát és a kelátor deferasirox adásával is⁷.

NEUROFERRITINOPATHIA

Ez a ritka, NBIA-3-nak is nevezett kórkép a ferritin L-láncát kódoló génben (FTL) bekövetkező mutációk következtében jön létre. A ferritin fiziológias körülmények között a metabolikusan semleges vas megkötésében és tárolásában játszik szerepet.

Genetika. Az egyetlen (máig) ismert autoszomális domináns öröklődésű NBIA-betegség. Eddig hét patológias mutációt írtak le.

Klinikai jellemzők. Klinikai prezentációjára a 40. életév körül megjelenő mozgászavar jellemző. Chorea és dystonia, orális-lingualis-mandibularis hyperkinesisek asszociálódhatnak mandibularis dystoniával és blepharospasmmal. A dysarthria kialakulását, a nyelvharapást jellegzetes tünetnek tartják. Az esetek kisebb százalékában parkinsonizmus, kognitív leépülés és pszichózis is előfordulhat²⁶. Neuroferritinopathiás betegek halmozódását (génmutáció alapító hatást) Anglia északkeleti, Cumbria régiójában, Newcastle-Upon-Tyne környékén írtak le.

Diagnosztika. Koponya-MR-vizsgálaton vasfelhalmozódásra utaló eltérések látszanak a nucleus caudatusban, a globus pallidusban, a putamenben, a substantia nigrában és a nucleus ruberben. Jellegzetes, hogy a szérumferritinszint alacsony ezekben a betegekben, illetve a perifériás szövetekben nem jellemző a vas felhalmozódása. Ezek a jellegzetességek elkülöníthetik a neuroferritinopathiát az acoeruloplasmiától.

KUFOR RAKEB-BETEGSÉG (KRB)

A KRB autoszomális recesszív öröklődést mutató betegség, melyet először Jordániában (ahol a Kufor Rakeb falu található), majd chilei, brazil, japán, olasz, ázsiai és eszkimó családokban írtak le.

Genetika. A betegség létrehozásáért az ATP13A2 gén mutációi felelősek. Ez a gén egy máig ismeretlen funkciójú lizoszomális kationcsatorna-fehérjét kódol.

Klinikai jellemzők. A klinikai képet parkinsonizmus és bizonyos esetekben a piramispálya károsodására utaló eltérések (spasticus paraparesis) határozzák meg. Tekintészavar, oculogyriás dystoniás spasmus szintén jelen lehet. Leírtak az arcot és az ujjakat érintő mini-myoclonusokat és autonóm zavart is. Vizuális hallucinációk és dementia változó mértékben lehet jelen²⁷.

Diagnosztika. Az MR-képeken a diffúz cerebrális és cerebellaris atrophia mellett vasfelhalmozódásra utaló eltérések lehetnek láthatók a nucleus caudatusban és a putamenben. Megemlítendő, hogy a dopamintranszporter-vizsgálatok (DaT-scan) a striatalis dopamintranszport zavarát jelezték.

Terápia. A betegség kezdeti fázisában a levodopakezelés jó hatékonyságú, azonban a levodopa indukálta dyskinesisek korán jelentkeznek²⁸.

WOODHOUSE-SAKATI-SZINDRÓMA

Egy nukleáris fehérjét kódoló gén (C2orf37) mutációja hozza létre ezt a klinikai megjelenésében heterogén, ritka kórképet.

Klinikai jellemzők. A klinikumot progresszív dystonia uralja, egyes esetekben choreoathetosis is jelen

van. A perifériás idegrendszer is érintett lehet, illetve progresszív dementia is előfordul. A dysmorfhiás arc mellett több szervet érintő endokrin eltérések, alopecia, sensorineuralis hallásvesztés és látáskárosodás teszik a klinikai képet színesebbé.

Diagnosztika. A koponya-MR-vizsgálat a globus pallidusnak megfelelően mutat vaslerakódást, illetve hiperintenz periventricularis fehérállományi laesiók fordulnak még elő²⁹. Jellegzetesnek tartják az ellapult T-hullámot az EKG-n.

β -PROPELLER PROTEIN-ASSZOCIÁLT NEURODEGENERÁCIÓ
(β -PROPELLER PROTEIN ASSOCIATED NEURODEGENERATION, BPAN)

Ezen kórképre klinikailag a korai gyermekkorban fellépő intellektuális megrekedés jellemző, mely a felnőttkor eléréséig stabil szinten marad, majd progresszív kognitív leépülés jelentkezik mozgászavar, döntően parkinsonizmus és dystonia fellépése mellett. Ezt az állapotot eredetileg (fenomenológiai megfontolásból) „Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood” – azaz SENDA néven illették (elkülönítendő a mitochondrialis SANDO – szenzoros ataxiás neuropathia, dysarthria és ophthalmoparesis – betegségtől). SENDA magyarul körülbelül annyit tesz, mint Egyensúlyban lévő/statikus gyermekkori encephalopathia felnőttkori neurodegenerációval. Nemrég fedezték fel, hogy a betegség kialakulása egy olyan gén mutációjával (*WDR45*) hozható összefüggésbe, melynek terméke a proteinkölcsönhatásokban vesz részt (β -propeller-protein). Innentől javasolják a β -propeller protein-asszociált neurodegeneráció, azaz BPAN elnevezést³⁰. A felnőttkorban elinduló klinikai rosszabbodás idején a koponya-MR-vizsgálaton vaslerakódásra utaló eltérések látszanak a globus pallidus és a substantia nigra területén – a vaslerakódás egyetlen betegből származó anyagon ezekben a régiókban patológiailag is megerősített nyert. Jellegzetesnek tartják a substantia nigrában és a hídkarokban a T1-súlyozott méréseken megje-

lő hiperintenz régióval övezett hipointenz területet³⁰.

A betegségért felelős gén az X-kromoszómán található, azonban a betegség fenotípusa nők és férfiak esetében megkülönböztethetetlen. A kórkép leginkább *de novo* mutáció következtében jön létre. A *WDR45* gén terméke, a WIPI-4 fontos szerepet játszik az autophagia szabályozásában. Érdekesség, hogy a BPAN az első olyan betegség, ahol az autophagia sérülése és a neurodegeneráció között közvetlen összefüggés feltételezhető²⁴.

Magyarországon az alábbi gének vizsgálatát végzik a Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegség Intézetben (<http://semmelweis.hu/genomikai-medicina>): *PANK2*, *c19orf12*, *PLA2A6* és *CP*, *COASY*, *WDR45*.

Konklúzió

A ritka betegségek önmagukban elvétve fordulnak elő, azonban összeadva az emberi betegségek körülbelül 15-20%-át teszik ki. Az elmúlt évtizedekben a ritka betegségek kutatását kiemelt tudományos, klinikai és ipari figyelem övezi. Ennek eredményeként elindult a szükséges személyi, beteg és anyagi források integrálása. Ehhez a nemzetközi trendhez kapcsolódva jött létre a TIRCON, illetve alakult meg a magyar NBIA-team. A hazai és a nemzetközi erőfeszítések révén remélhetőleg könnyebbé válik a magyar NBIA-betegek diagnosztizálása és (a jövőben) kezelése is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Vadvári Árpád neuroradiológusnak és dr. Sebők Ágnes neurológus szakorvosnak az MRI-felvételek rendelkezésre bocsátásáért a Markusovszky Egyetemi Oktatókórház és a PTE Diagnosztikai Központ anyagából.

A jelen tudományos közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

IRODALOM

1. Hartig MB, Iuso AT, Haack T, Kmiec E, Jurkiewicz, Heim K, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2011;89(4):543-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.007>
2. Pierson TM, Simeonov DR, Sincan M, Adams DA, Markello T, Golas G, et al. Exome sequencing and SNP analysis detect novel compound heterozygosity in fatty

acid hydroxylase-associated neurodegeneration. *Eur J Hum Genet* 2012;20(4):476-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.222>

3. Krue MC, Boddaert N. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm. *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(2):67-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2012.04.001>
4. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumula-

- tion. *J Med Genet* 2009;46(2):73-80.
<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2008.061929>
5. *Pellecchia MT, Valente EM, Cif L, Salvi S, Albanese A, Scarano V, et al.* The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005;64(10):1810-2.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000161843.52641.EC>
 6. *Strecker K, Hesse S, Wegner F, Sabri O, Schwarz J, Schneider JP.* Eye of the tiger sign in multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 2007;14(11):e1-2.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01925.x>
 7. *McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, et al.* T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70(18):1614-9.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000310985.40011.d6>
 8. *Brunetti D, Dusi S, Morbin M, Uggetti A, Moda F, D'Amato I, et al.* Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: altered mitochondria membrane potential and defective respiration in Pank2 knock-out mouse model. *Hum Mol Genet* 2012;21(24):5294-305.
<http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dd3380>
 9. *Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlmann G, Sharma N, et al.* Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133(Pt 3):701-12.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq022>
 10. *Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, Marchese R, Murgia D, Melis M, et al.* A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Haematologica* 2011;96(11):1708-11.
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2011.043018>
 11. *Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, Bertini E, Russo L, Piga A, et al.* Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord* 2011;26(9):1756-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.23751>
 12. *Dusi S, Valletta L, Haack TB, Tsuchiya Y, Venco P, Pasqualato S, et al.* Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2014;94(1):11-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.11.008>
 13. *Gregory A, Westaway SK, Holm IE, Kotzbauer PT, Hogarth P, Sonek S, et al.* Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008;71(18):1402-9.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000327094.67726.28>
 14. *Nardocci N, Zorzi G, Farina L, Binelli S, Scaioli W, Ciano C, et al.* Infantile neuroaxonal dystrophy: clinical spectrum and diagnostic criteria. *Neurology* 1999;52(7):1472-8.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.52.7.1472>
 15. *Bower MA, Bushara K, Dempsey MA, Das S, Tuite PJ.* Novel mutations in siblings with later-onset PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN). *Mov Disord* 2011;26(9):1768-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.23617>
 16. *Farina L, Nardocci N, Bruzzone MG, Incerti LD, Zorzi G, Verga L, et al.* Infantile neuroaxonal dystrophy: neuroradiological studies in 11 patients. *Neuroradiology* 1999;41(5):376-80.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002340050768>
 17. *Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al.* PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38(7):752-4.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng1826>
 18. *Paisan-Ruiz C, Li A, Schneider SA, Holton JL, Johnson R, Kidd D, et al.* Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):814-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.009>
 19. *Balsinde J, Balboa MA.* Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. *Cell Signal* 2005;17(9):1052-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.03.002>
 20. *Schulte EC, Claussen MC, Jochim A, Haack T, Hartig M, Hempel M, et al.* Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration: a novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2013;28(2):224-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.25256>
 21. *Hogarth P, Gregory A, Krueger MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al.* New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN. *Neurology* 2013;80(3):268-75.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827e07be>
 22. *Schipper HM.* Neurodegeneration with brain iron accumulation – clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(3):350-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.06.016>
 23. *Garone CT, Pippucci DM, Cordelli R, Zuntini G, Castegnaro C, Marconi C, et al.* FA2H-related disorders: a novel c.270+3A>T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(10):958-61.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03993.x>
 24. *Levi S, Finazzi D.* Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol* 2014;5:99.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00099>
 25. *Yonekawa M, Okabe T, Asamoto Y, Ohta M.* A case of hereditary ceruloplasmin deficiency with iron deposition in the brain associated with chorea, dementia, diabetes mellitus and retinal pigmentation: administration of fresh-frozen human plasma. *Eur Neurol* 1999;42(3):157-62.
<http://dx.doi.org/10.1159/00008091>
 26. *Burn J, Chinnery PF.* Neuroferritinopathy. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(3):176-81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2006.08.006>
 27. *Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M.* Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear up-gaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89(5):347-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02645.x>
 28. *Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J, et al.* ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2010;25(8):979-84.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22947>
 29. *Ben-Omran T, Ali R, Almureikhi M, Alameer S, Al-Saffar M, Walsh CA, et al.* Phenotypic heterogeneity in Woodhouse-Sakati syndrome: two new families with a mutation in the C2orf37 gene. *Am J Med Genet A* 2011;155A(11):2647-53.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.34219>
 30. *Verhoeven WM, Egger JI, Koolen DA, Yntema H, Olgiati S, Breedveld GJ, et al.* Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN), a rare form of NBIA: novel mutations and neuropsychiatric phenotype in three adult patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(3):332-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.11.019>

ARITMETIKAI FELADAT ELEKTROFIZIOLÓGIAI ELEMZÉSE A „MINIMÁLIS FESZÍTŐ FÁK” MÓDSZERÉVEL

BOHA Roland^{1, 2}, TÓTH Brigitta^{1, 2}, KARDOS Zsófia^{1, 3}, FILE Bálint⁴, GAÁL Zsófia Anna¹, MOLNÁR Márk^{1, 5}

¹MTA, Természettudományi Kutatóközpont, Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézet, Budapest

²ELTE, PPK, Pszichológiai Doktori Iskola, Budapest

³BME, Kognitív Tudományi Tanszék, Budapest

⁴PPKE, Információs Technológiai Kar, Budapest

⁵ELTE, PPK, Pszichológiai Intézet, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0169> | www.elitmed.hu

ANALYSIS OF MENTAL ARITHMETIC TASK BY THE “MINIMUM SPANNING TREE” METHOD

Boha R; Tóth B, PhD; Kardos Zs; File B; Gaál ZsA, PhD; Molnár M, MD, DSc

Idegyogy Sz 2016;69(5–6):169–176.

Célkitűzés – A jelen tanulmányban elemi aritmetikai műveletekhez kötődő idegrendszeri funkcionális kapcsolatok átrendeződését vizsgáltuk, melyhez az elméleti idegtudományokban és a klinikai gyakorlatban is egyre nagyobb teret nyerő gráfelméleti elemzést használtuk.

Kérdésfelvetés – A számolási képességek kapcsán közismert a munkamemória fontos szerepe, azonban ez idáig kevés olyan vizsgálat ismert, melyben kísérletet tesznek arra, hogy az emlékezeti folyamatokat elkülönítsék azokról, melyek közvetlenül a számolási műveletben szerepelnek. Tanulmányunkban megkíséreltük elkülöníteni az egyes részfunkciók mögött álló idegrendszeri hálózatokat.

A vizsgálat módszere és alanyai – Erre a célra a gráfelmélet részeként ismert „minimális feszítő fák” (MFF) módszerét használtuk feladatvégzés közben elvezetett EEG elemzésére. Összeadási, passzív megtekintés, valamint számfelismerési feladatok végzése során egészséges fiatal felnőttek (összeadás: 17 fő; passzív megtekintés és számfelismerés: 16 fő) funkcionális kapcsolati hálózatának vizsgálatát végeztük az EEG θ (4–8 Hz) frekvenciasávjában és elemeztük a fázisszinkronizáció (PLI) mérésén alapuló minimális feszítő fák mutatóit.

Eredmények – Az összeadási művelettel összefüggésben több mutató is a feladatvégzéssel kapcsolatos emelkedett occipitalis szinkronizációra utalt, mely a vizuális ingerlés következménye lehet. Az átmérőt, az excentricitást és a levelek arányát tekintve az egyes feladatokban különböző mértékű változásokat találtunk.

Következtetések – Megfigyeléseink arra utalnak, hogy a fenti változások lehetőséget adnak a feladatvégzésben domináns funkciók mögött álló hálózatok elkülönítésére. Ebből arra következtettünk, hogy a minimális feszítő fák módszere alkalmas az agy feladatfüggő átszerveződésének vizsgálatára.

Kulcsszavak: mentális aritmetika, MFF, EEG, gráfelmélet, kapcsolataelemzés

Goals – In the present study basic arithmetic induced rearrangements in functional connections of the brain were investigated by using graph theoretical analysis what becomes increasingly important both in theoretical neuroscience and also in clinical investigations.

Research questions – During mental arithmetic operations (working) memory plays an important role, but there are only a few studies in which an attempt was made to separate this effect from the process of arithmetic operations themselves. The goal of our study was to separate the neural networks involved in cognitive functions.

Methods – As an attempt to clarify this issue the graph-theoretical “minimal spanning tree” method was used for the analysis of EEG recorded during task performance. The effects of passive viewing, number recognition and mental arithmetic on PLI based minimal spanning trees (MST) were investigated on the EEG in young adults (adding task: 17 subjects; passive viewing and number recognition: 16 subjects) in the θ (4–8 Hz) frequency band.

Results – Occipital task relevant synchronization was found by using the different methods, probably related to the effect of visual stimulation. With respect to diameter, eccentricity and fraction of leafs different task-related changes were found.

Discussion – It was shown that the task related changes of various graph indices are capable to identify networks behind the various relevant dominant functions. Thus the “minimal spanning tree” method is suitable for the analysis of the reorganization of the brain with respect to cognitive functions.

Keywords: mental arithmetic, MST, EEG, graph theory, connectivity analysis

Levelező szerző (correspondent): BOHA Roland, MTA, Természettudományi Kutatóközpont; 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2. Telefon/fax: (06-1) 382-6200, e-mail: roland@boharoland.hu

Érkezett: 2015. július 2. Elfogadva: 2015. szeptember 28.

Sok alapvető kognitív tevékenység ismert, melyek idegtudományi háttere e működések hétköznapi volta ellenére is feltáratlan. Ide tartoznak a számolási műveletek is, melyek közül jelen közleményben egyszerű összeadási feladatot vizsgálunk meg, új típusú gráfelméleti elemzések előnyeit kihasználva.

A számolás fogalma alatt olyan komplex műveletvégzést értünk, mely sokféle kognitív funkcióra támaszkodva a számokkal végzett manipulációt valósítja meg.

Dehaene és munkatársai¹ tanulmányunk szempontjából is releváns, számokkal történő vizuális ingerlés feldolgozását úgy írták le, hogy az inger megjelenésekor a jobb és bal féltekében a vizuális számformátumnak megfelelően a gyurus fusiformis, ezt követően a mennyiségi reprezentációnak betudhatóan az intraparietális sulcus horizontális része aktiválódik. Ezzel párhuzamosan a domináns (bal) féltekében a tárolt összefüggések felidézése folyik, amit követően a verbális reprezentációk aktiválják az angularis gyrust. További tanulmányok is megerősítették az intraparietális sulcus és az angularis gyrus számolás során emelkedő aktivációját². Vitathatatlan tény továbbá, hogy a számolás a hosszú- és rövidtávú emlékezetre is támaszkodó, összetett műveletsor^{1, 3, 4}.

A fent leírt folyamatok sok struktúra együttműködését, kiterjedt szinkronizációját követelik meg. A jó idői felbontással bíró neurofiziológiai technikák alkalmasak az egyes frekvenciasávokon megvalósított, kiterjedt téri integráció vizsgálatára. Mindezt lokális és globális szinten a fázisszinkronizáció valósítja meg⁵, mely alatt a hagyományos elnevezések szerint két jelforrás ritmusának (frekvenciájának) összehangolódását, fáziskapcsoltságát értjük. Az agy specifikus területeinek összehangolt működését (szinkronizációját), melyeket kognitív folyamatok is kiváltak, a mentális erőfeszítés velejárójának tekinthetjük⁵. Tanulmányunkban a fázisszinkronizációt a PLI módszerével⁶ vizsgáltuk, melynek erőssége, hogy képes eliminálni a referenciaválasztás és a volumenvezetés okozta problémákat.

A modern hálózatelmélet „small world”⁷ nézőpontját kombinálva például a fázisszinkronizációs változásokra érzékeny módszerekkel az egyes idegrendszeri területek közti kommunikáció még hatékonyabban vizsgálható, ugyanis a csomópontok közti relációk matematikai leírása, azok hierarchiája az ilyen típusú adatokból kinyerhető. *Stam* és munkatársai⁸ Alzheimer-kóros betegek nyugalmi EEG-jét vizsgálták ilyen módszerekkel. Az α -tartományban egészséges kontrollcsoporthoz képest a

betegekben széttagoltabb, véletlenszerűen szervezett hálózatot találtak.

Dimitriadis és kutatócsoportja⁹ fiatal felnőttekkel végeztek szám-összehasonlítási és kétjegyű szorzásos feladatokat, melyek során a gráfelméleti mutatók változásai a kifejezettebb „small world” karakterisztikára utaltak.

A jelen közleményben tárgyaltakhoz hasonlóan korábban kísérletet tettünk az emlékezeti és a számolási teljesítmény elektrofiziológiai korrelátumainak szétválasztására. Ennek során azt találtuk, hogy θ -sávban a kivonási helyzet hatására az agyi hálózat szervezettsége a számolás során „small world” irányba tolódott. Azonban a fent bemutatott elemzések kényszerűen szubjektív elemei (például a küszöbérték-, és a szurrogátumméret választása) mindeddig megoldatlanok maradtak, ezért módszereinket *Tewarie* és munkatársainak¹¹ közleménye alapján fejlesztettük tovább, melynek során a szerzők gráfelméleti vizsgálatokat végeztek a minimális feszítő fák (MFF) módszerre alapozva sclerosis multiplexben szenvedő betegek hálózati topológiájának feltérképezésére. Jelen esetben az algoritmus úgy válogatja ki a csomópontok közötti legerősebb kapcsolatokat, hogy az elkészült összefüggő gráf körmentes, így minden csomópontja (n darab) a gráfon belüli éleken ($n-1$ darab) haladva elérhető, ezek fontossága vizsgálható. Az új módszer további előnye, hogy segítségével olyan hálózati elrendezések elemezhetők, melyek egy-egy kognitív funkció szempontjából, azok működési hatékonyságát tekintve ideálisak, így valószínűleg azok a legfontosabb megvalósításért felelős szerkezetek.

A θ -frekvenciasáv és a mentális erőfeszítés közötti kapcsolat jól ismert. *Klimesch*⁴ részletes vonatkozó elemzése óta általánosan elfogadott, hogy a θ -sávnak fontos szerepe van a hosszú távú memória fenntartásában, valamint az új információk kódolásában, így ennek elemzése jelen kontextusban megalapozottnak tekinthető.

E tanulmányban azt vizsgáltuk meg, hogy miként alkalmazható az MMF-módszer egyszerű számolási művelet során rögzített EEG-tevékenység analízisében.

Feltevésünk szerint a mentális erőfeszítés hatására erősödő hálózati kapcsolatokat mérhetünk a memória- és számolási feladatokkal egyaránt kapcsolatba hozható frontális területnek megfelelően, továbbá a vizuális ingerlés hatására occipitalisan. Ezen túlmenően feltételeztük, hogy az új elemző eljárások alkalmazásával olyan, feladat-, illetve helyzetfüggő interregionális kapcsolatváltozásokra is nyerhetők adatok, melyek korábban – módszertani okoknál fogva – nem voltak ismertek.

Módszerek

RÉSZTVEVŐK

A számolási helyzet vizsgálatában 17 egészséges, jobbkezes egyetemi hallgató (átlagéletkor: 21 év, SD: 1,696) vett részt, közülük 10 nő. A Magyar Wechsler Intelligencia (továbbiakban MAWI) -tesztrel mért átlagos intelligenciahányadosuk 119,824 (SD: 5,306). A passzív és számfelismerési helyzetben a fenti csoporttal nem átfedően 16 egészséges, jobbkezes egyetemi hallgató (átlagéletkor: 22,313 év, SD: 3,341) vett részt, közülük kilenc nő. A MAWI-tesztrel mért átlagos intelligenciahányadosuk 117 (SD: 8,066). A csoportok tagjainak korábban sem neurológiai, sem pszichiátriai betegsége nem volt. Nem szedtek olyan gyógyszert, mely az EEG-t befolyásolta volna. Visusuk normális, illetve szemüveggel megfelelően korrigált volt. A vizsgálatot a kérdésben illetékes tudományetikai bizottság engedélyezte.

VIZSGÁLATI HELYZETEK

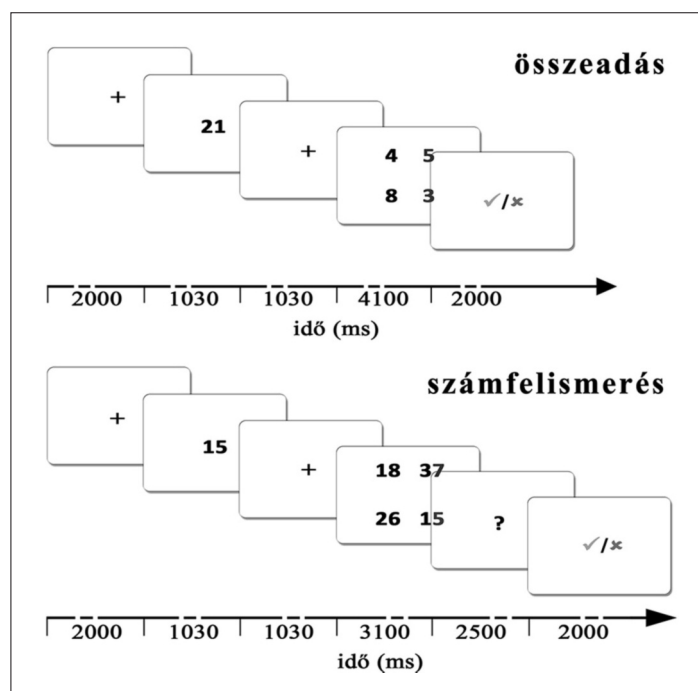
Jelen tanulmányban egy összeadási feladat elektrofiziológiai korrelátumait hasonlítottuk össze egy számfelismerési és egy instrukció nélküli, passzív megtekintési helyzet által kiváltottakkal. A vizsgált személyek kényelmes székben ültek, 2 m távolságra egy 19" átmérőjű CRT monitortól. A képernyő közepén megjelenő ingereket az alanyok 3,5°-os szögben látták. A számolási feladat kezdetén – egy 2000 ms- ideig látható fixációs keresztet követően – 1030 ms időtartamig megjelent egy kétjegyű szám (körülbelül 70×70 mm területen), melyet 1030 ms ideig mutatott fixációs kereszt váltott fel. Ezt követően négy, mátrixosan elrendezett egyjegyű szám bemutatása következett egy megközelítőleg 200×200 mm-es területen.

A feladat az volt, hogy a résztvevők jegyezzék meg az elsőként látott kétjegyű számot, majd a négy egyjegyű számot összeadva gombnyomással jelezzék, hogy az eredmény és a korábban látott (első) kétjegyű szám egyenlő-e. A válaszadásra a négy szám megjelenésétől számított maximum 4100 ms állt rendelkezésre. Minden választ visszajelzés követett, melynek során a képernyő 2000 ms időtartamra zöldre (jó válasz), vagy pirosra (rossz válasz) változott, melyet a következő blokk kezdetét jelentő kétjegyű szám bemutatása követett (**1. ábra**). A fenti próbát két blokkban, összesen 40 alkalommal ismételték meg a személyek, véletlenszerűen kiválasztott számokkal.

A fent ismertetett feladattal azonos elrendezésben bemutatva, ám minden korábban ismertetett

képernyő-pozícióban kétjegyű ingerekkel alkalmaztunk egy olyan számfelismerési feladatsort is, ahol a vizsgálati alanyoknak gombnyomással jelezniük kellett, hogy az először látott kétjegyű számot megtalálták-e a felvillanó számok között. Az összeadási és a számfelismerési feladat között az volt a különbség, hogy a számfelismerés esetében a személyek 3100 ms ideig láttak négy kétjegyű számot, melyekkel kapcsolatban – az instrukciónak megfelelően – el kellett dönteni, hogy köztük van-e a korábban látott kétjegyű szám, vagy nem. Erre a kérdésre válaszképpen a következő 2500 ms-os intervallumban kellett gombnyomással felelni, melyet a képernyő közepén felvillanó kérdőjel jelzett. A válasz helyességéről a személyek itt is visszajelzést kaptak, 2000 ms-ra a képernyő zöldre (helyes válasz) vagy pirosra (helytelen válasz) változott (**1. ábra**). Erre a helyzetre későbbiekben számfelismerésként hivatkozunk.

Eredményeinket összehasonlítottuk egy olyan



1. ábra. A feladatok során használt ingercsoportok ábrái. A kétjegyű számot 1030 ms ideig mutattuk be, majd ezt 1030 ms fixációs periódus követte. Ezután a személyek 4100 ms hosszan látták az elvégzendő műveletet, vagy 3100 ms hosszan azt a négy darab kétjegyű számot, amelyek közül ki kellett választani a korábban látott kétjegyűt. A személyeknek gombnyomással kellett jelezniük az összeadási feladat eredménye és a korábban látott kétjegyű szám közötti relációt, illetve azt, hogy felismerték-e a korábban látott kétjegyű számot a később bemutatott négy kétjegyű között (a kérdőjellel jelzett 2500 ms-nyi intervallumon). Válaszukat 2000 ms-ig zöld „pipa” (helyes), illetve piros X (helytelen) felvillanása követte

passzív kontrollhelyezettel is, amelynek elrendezése és időzítései teljesen azonosak voltak az összeadási feladatával, azonban ebben az esetben a személyek semmilyen instrukciót nem kaptak, csupán követniük kellett a felvillanó számokat. Az instrukció nélkül végignézett helyzetet minden esetben a számfelismerés követte, a számolást végző csoport más feladatot nem végzett.

EEG-ELVEZETÉS

A vizsgálat elektronikusan és akusztikusan árnyékoltt, gyengén megvilágított helyiségben történt. Az EEG-t Nuamps differenciálerősítővel (Compumedics Limited; Abbotsford, VIC, Ausztrália) 1000 Hz-es mintavételezési frekvenciával, 33 elektródon, DC-70 Hz szűrővel rögzítettük. Az elvezetés a szabványos, nemzetközi 10–20-as pozícióknak megfelelően a következő elektródokkal történt: FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, FT9, FC5, FC1, FC2, FC6, FT10, T7, C3, Cz, C4, T8, TP9, CP5, CP1, CP2, CP6, TP10, P7, P3, Pz, P4, P8, PO9, O1, O2, PO10. Földpontként az Fz és Cz elektródok között elhelyezett, referenciaként pedig az orra helyezett elektród szolgált. A szemmozgásokat a laterális szemzugokban, valamint a jobb szem felett és alatt elhelyezett elektródokkal regisztráltuk. Az elektródok impedanciáját a mérések során 5 kOhm alatt tartottuk.

ADATFELDOLGOZÁS

Viselkedéses adatok

A viselkedéses adatok elemzésekor vizsgáltuk a helyes válaszok arányát és a reakcióidőt ott, ahol a vizsgálati helyzet ezt lehetővé tette (a kontrollhelyzetben a személyeknek nem volt olyan feladata, mely erre alkalmas lehetett volna).

EEG

A feldolgozás során a kontrollhelyzetben a négy egyjegyű szám megjelenését 500 ms-mal követő 2048 ms hosszú szakaszokat elemeztük. A számfelismerési feladatban a jó válaszokat (ennek megfelelő gombnyomás, lásd fent) megelőző, a négy szám megjelenését 500 ms-mal követő, 2048 ms hosszú szakaszokat vizsgáltuk. A számolási helyzetben az aritmetikai művelet szimbólumainak (négy egyjegyű szám) megjelenését követő időperiódus került elemzésre úgy, hogy kizárólag a jó válaszokat megelőző 2048 ms hosszú szakaszokat vettük tekintetbe. Azon szakaszokat, ahol a személyek 2200 ms-nál gyorsabban válaszoltak, a további számítások-

nál nem vettük tekintetbe. Az idősorokból független komponens elemzéssel (Independent Component Analysis, ICA¹², valamint¹³) eltávolítottunk minden olyan további összetevőt, melyek műtermék-eredetűek voltak. Ezt követően FIR szűrővel, Kaiser-ablakkal (a szűrés paraméterei: 280 pont, $\beta=3,39532$) sávszűrést (θ : 4–8 Hz) végeztünk és a továbbiakban a fázisszinkronizációs alapú, gráfelméleti mutatókat vizsgáltuk (lásd később).

Az elemzések során tekintetbe vettük a teljes skalpot, valamint a jobb és bal oldal frontális, centrális, parietális, temporalis és occipitalis területeinek megfelelő elektródokat csoportonként.

Statisztika

A MAWI-mutatók és a viselkedéses adatok különbözőségét egy szempontos varianciaanalízissel vizsgáltuk.

Több szempontos varianciaanalízist végeztünk az alábbi faktorok figyelembevételével: helyzet (kontroll, számfelismerés, számolás), terület (frontális, centrális, parietális, temporalis, occipitalis) és oldaliság (bal, jobb). Ahol szükséges volt, a Greenhouse–Geisser-korrekciót alkalmaztuk: ezekben az esetekben a feltüntetett p az így korrigált értéknek felel meg. A post-hoc elemzést Tukey HSD-tesztel végeztük. A viselkedéses adatok két feladat közötti összehasonlítását egy szempontos varianciaanalízissel végeztük.

A minimális feszítő fák módszere

Kutatócsoportunk korábban az *Ideggyógyászati Szemlében* részletes áttekintést közölt¹⁰ az egyszerűbb gráfelméleti mutatók számításával kapcsolatban. A szubjektív elemként értelmezhető átlagos elektródokra vetített kapcsolatszám megválasztásának problémája miatt olyan új módszereket kerestünk, melyek alkalmasak az elektrofiziológiai eredményekből képzett gráfok hierarchikus vizsgálatára és feloldják a küszöböléssel kapcsolatos említett nehézséget. A jelen tanulmányban a gráfelméleti számításokat PLI-vel⁶ (phase lag index; a számítás részletei megegyeznek a korábbi közleményünkben¹⁰ ismertettekkel) súlyozott gráfok vizsgálatára alapoztuk, és a minimális feszítő fák (MFF) módszerét alkalmaztuk¹¹.

Az eljárás során a PLI-vel súlyozott, összefüggő gráfból a Kruskal-algoritmussal¹¹ létrehozunk a minimális feszítő fát, amely n csúcs között n–1 kapcsolatot reprezentál.

Az MFF mutatói között fontos jellemző a gráf csomópontjainak kiinduló (vagy befutó) élek száma, mely a foksám és a csomópontok fontosságá-

ra reflektál. Egy meghatározott csúcson, vagy élen átfutó legrövidebb utak hányada a *központosság* (*betweenness centrality, BC*). A gráf átmérője a benne megtalálható két legtávolabbi csomópont közötti legrövidebb út, mely elsősorban a hálózat integrációjának mutatója. Az excentricitás egy referencia-csúcsból bármely másik csúcsba futó legtöbb élből álló legrövidebb út, értelmezése az átmérőhöz hasonló. Az úgynevezett levelek (az egy szomszédal bíró csúcsok) számának növekedése bizonyos csomópontok körüli csoportosulások kialakulására utal. A jelen vizsgálatban a teljes gráf csúcsainak számával normált arányokat adjuk meg az egyes mutatók értékeiként.

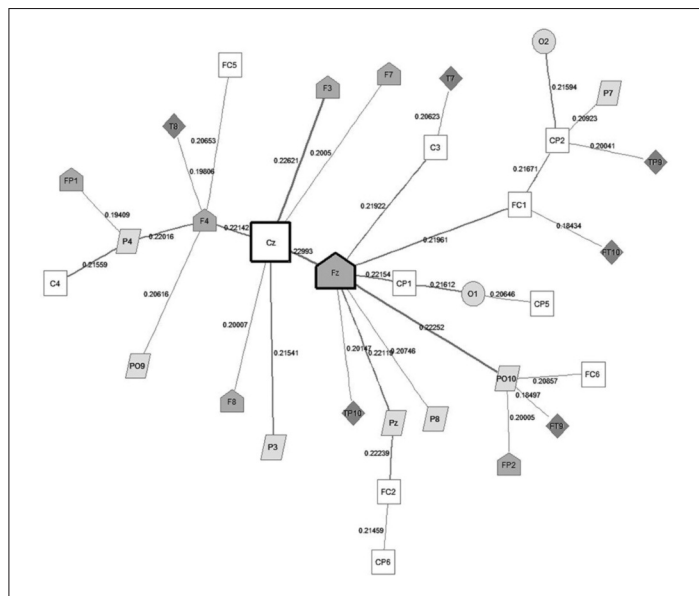
Eredmények

A viselkedéses mutatók elemzése alkalmával a helyes válaszok arányát tekintve szignifikáns feladat főhatást találtunk [$F(1, 31)=73,838, p>0,001; \eta^2=0,704$]: a számfelismerési feladathoz képest az összeadási feladat végzése közben jelentősen csökkent a jó válaszok száma. A válaszüti vizsgálatakor szignifikáns feladat főhatást találtunk [$F(1, 31)=862,04, p<0,001; \eta^2=0,965$], melynek során szignifikánsan növekedett a válaszüti feladat során a számfelismerési feladathoz képest.

Az MFF számítható mutatóinak kvantitatív elemzése előtt kísérletet tettünk az egyes feladathelyzetek során rögzített tevékenységből az MFF ábrázolására is. Az instrukció nélküli helyzet során (2. ábra) egy frontális-centrális központokkal bíró, egyenletesen elosztott élsúlyokkal rendelkező hálózatot találtunk. A számfelismerési feladat hatására hasonló központokkal bíró hálózatot figyeltünk meg, ahol a feladatvégzés hatására a frontális területekhez kötődő kapcsolatok felerősödtek (3. ábra). A számolási feladathelyzet során, a korábbiakhoz hasonlóan frontális központokat és a régióban tovább erősödő kapcsolatokat észleltünk (4. ábra).

Az MFF kvantitatív mutatóinak statisztikai elemzése során a BC-paraméterben szignifikáns terület \times feladat interakciót találtunk [$F(8, 184)=3,227, p=0,002; \eta^2=0,123$], melyet a szignifikáns feladat [$F(2, 46)=4,997, p=0,011; \eta^2=0,178$] és területi [$F(4, 184)=2,462, p=0,047; \eta^2=0,05$] főhatás magyarázott. A területi változásokat vizsgálva tendenciaszerű emelkedést találtunk occipitalisan a parietalis ($p=0,069$) és a temporalis ($p=0,062$) területekhez képest. A feladat hatását vizsgálva a kontrollhoz képest szignifikáns mértékben ($p=0,012$) csökkenő BC-értéket találtunk a feladathelyzet során.

A fokszám vizsgálata során szignifikáns terület



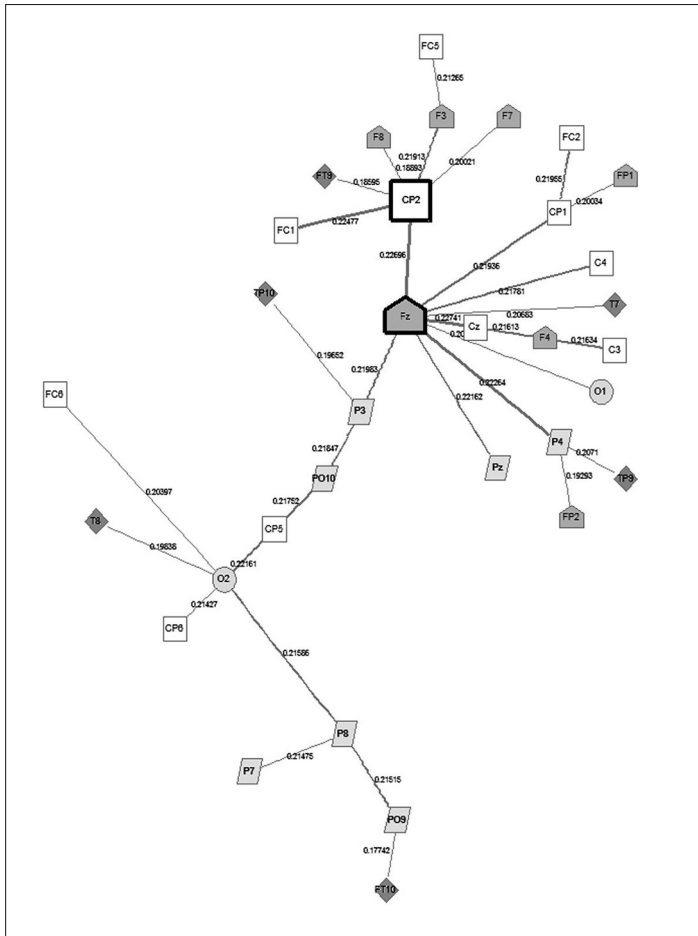
2. ábra. Az ingersorok feladat nélküli megtekintése során felrajzolható MFF ábrája. Az ábrán az összes elektród (csomópontok) fel van tüntetve, a köztük lévő legerősebb 32 kapcsolattal. Az egyes elektródok elnevezései szabványosak, az azokat befoglaló síkidomok (és ezek szürkeárnyalatai) megfelelnek az egyes ROI-knak: frontális (ötszög); centrális (négyzet); parietalis (rombusz); temporalis (deltoid); occipitalis (kör). Az ábrán feltüntetettük még a legtöbb kapcsolattal bíró csomópontokat (nagyított síkidomok vastag, fekete kerettel) és a kapcsolatokat, melyek erősségét az utakat jelképező vonalak vastagsága reprezentálja. Az MFF topográfiai információk nem szerepelnek. A passzív feladathelyzet során frontális-centrális csomópontokkal bíró, egyenletesen súlyozott hálózatot találtunk

\times feladat interakciót találtunk [$F(8, 184)=3,472, p<0,001; \eta^2=0,131$], melyet a szignifikáns területi [$F(4, 184)=14,406, p<0,001; \eta^2=0,238$] főhatás magyarázott. Ezt tovább elemezve a feladat jellegétől függetlenül a frontális, temporalis és occipitalis régiókban, a centrális és parietalis területekhez képest szignifikánsan magasabb ($p<0,001$ mindenhol) fokszámot találtunk.

Az átmérőben szignifikáns feladat főhatást találtunk [$F(2, 46)=5,301, p=0,008; \eta^2=0,187$], melyben a feladat hatására szignifikáns mértékben csökkent a gráf átmérője a passzív ($p=0,01$) és a számfelismerési ($p=0,046$) helyzethez képest is.

Az excentricitást tekintve szignifikáns feladat főhatást találtunk [$F(2, 46)=4,917, p=0,011; \eta^2=0,176$]: a feladat hatására szignifikáns mértékben csökkent a gráfban mérhető excentricitás a passzív ($p=0,016$) és a számfelismerési ($p=0,046$) helyzethez képest is.

A levelek arányában szintén szignifikáns feladat főhatást találtunk [$F(2, 46)=13,057, p<0,001; \eta^2=0,362$]: a feladat hatására szignifikáns mérték-



3. ábra. A számfelismerési feladathelyzet során frontális-centroparietális csomópontokkal bíró, kissé frontális túlsúlyú MFF-et találtunk. Az MFF értelmezését a 2. ábránál részletesen ismertettük

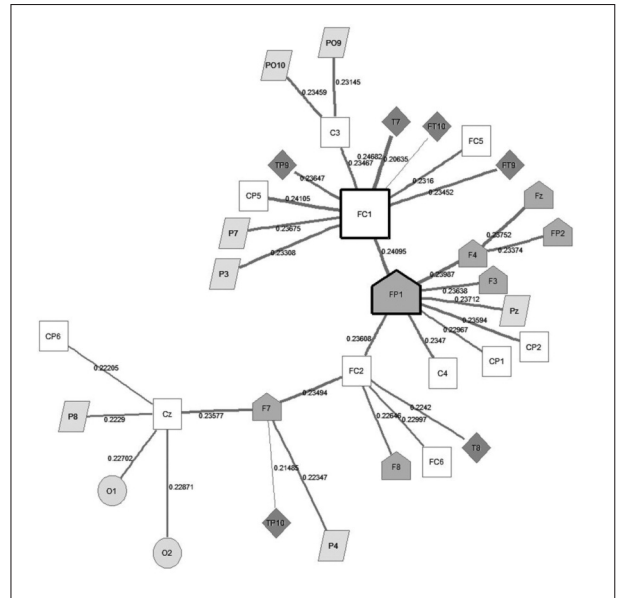
ben nőtt a gráfon belül a levelek aránya a passzív ($p < 0,001$) és a számfelismerési ($p = 0,002$) helyzethez képest is.

A fentiekén kívül a passzív, és a számfelismerési helyzet között szignifikáns különbséget nem találtunk.

A számolási feladatot végző csoport is teljesítette az instrukció nélküli feladatot, ennek eredményeit, továbbá a személyek IQ-ját összehasonlítva a különböző feladatokat végző csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. Ezen megfigyelések további részletei terjedelmi korlátok miatt nem kerültek be a jelen közleménybe.

Megbeszélés

A feladatok sikeres teljesítésére vonatkozólag szignifikáns különbséget találtunk a helyzetek között. A számfelismerés során mért 98% körüli találati pon-



4. ábra. A számolási feladathelyzet során frontális csomópontokkal bíró, jelentős frontális túlsúllyal rendelkező hálózatot találtunk. Az MFF értelmezését a 2. ábránál részletesen ismertettük

tosság értéke megfelel a feladat nehézségének. Az összeadási műveletsor kapcsán a sikeres végrehajtás aránya (71%) – a számfelismerési feladattal összehasonlítva – csökkent, azonban a véletlen válaszadás küszöbét jóval meghaladta. A válaszadási időket tekintve is szignifikáns különbséget találtunk a feladatok között. Az összeadási műveletek során a feladat nehézségével párhuzamosan emelkedett a válaszadások ideje (~2847 ms), mely egyértelműen a műveletvégzés hatásaként értelmezhető.

A szakirodalomban újszerű megfontolás a human EEG elemzése során a minimális feszítőfák paramétereinek vizsgálata¹¹. Eredményeink a passzív helyzetben egy frontocentrális központokkal bíró hálózat topológiájára utaltak, mely a számfelismerési helyzetben több levéllel és kevesebb elágazással bíró rendszerre alakult át. Mindez az összeadási feladathelyzet hatására hasonló elrendezésű, ám tovább erősödő lokális kapcsolatokra utal.

A BC minden egyes csomópontra külön értelmezhető mutató és az adott csúcs gráfon belül betöltött szerepéről ad képet, a távoli kapcsolatok tekintetbevételével. A gráfon belül lehetnek felértékeltebb szerepű, „nagy forgalmú” csomópontok, (úgynevezett „hubok”), melyek az egymástól távolabb eső régiók összekapcsolásáért felelnek, melyekre ez a mutató jól reflektál. A központiságot tekintve szignifikáns területi főhatást találtunk, amelynek során az occipitalis régióban jóval maga-

sabb BC-értékeket mértünk, mint a többi területnek megfelelően. Az occipitalisan jelentkező BC-többlet a vizuális feladatmegoldás (arab számok feldolgozása) folyamataira reflektálhat (például¹), mely csak a számolási helyzetben csökkent számottevően. Utóbbi csökkenés viszont nem alulműködést jelöl, hanem a frontális túlsúlyra, melyre a gráf ilyen módon, a súlyozás megváltoztatásával reflektált. A számolási feladatok végzése során megjelenő frontális túlsúlyt már több közlemény is tárgyalta, mely a vizsgálat típusától függően jelentkezhett EEG-teljesítménytöbbletben¹⁰, vagy aktivációnövekedésben is¹.

A fokszám az egyes csomópontok szomszédjainak számát adja meg, mely így lokális összeköttetésekre reflektál. A fokszám a BC-értékét jól kiegészíti, a két mutató együtt értelmezhető. A minimális feszítőfára vetített fokszámot tekintve szignifikáns területi főhatást tapasztaltunk. Ezt tovább elemezve azt találtuk, hogy a centrális és parietális régiókhoz képest a fokszám jelentősen nőtt a frontális, temporális és occipitalis területeken. A frontális és temporális területeken észlelt fokszámemelkedés a (munkamemóriát igénybe vevő) feladat által kiváltott lokális klaszterek létrejöttére utal, mely végső soron szinkronizációnak tekinthető. *Langer* és munkatársai³ a munkamemóriával összefüggő frontoparietális aktivációváltozásokról számoltak be, mely folyamatok hatása e feladatokban, illetve az eredményekben is valószínűleg megjelenik.

Az átmérő alatt itt a teljes hálózatot értelmeztük, legtöbb élből álló legrövidebb utat értjük, arányosítva az összes csúcs számához. Ez a gráf legtávolabbi pontjai közötti távolságok mérőszáma, ahol a távolság az ugrások számát jelöli, és nem valódi hossz mérték. Az ugrásokat itt azon éleknek kell tekintenünk, amelyeken keresztül haladva elérünk a gráf egyik csomópontjából a másikba. Ha tehát egy gráfban az átmérő egyik feladathelyzetről a másikra csökken, akkor ez azt jelenti, hogy olyan utakon keresztül vált elérhetővé egy távoli csúcs, melyek korábban nem álltak rendelkezésre (tehát a feladatvégzésbe köztes területek is beléptek, vagy közvetlen huzalozottság jött létre). A kontroll- és a számfelismerési helyzethez képest is szignifikánsan csökkent az átmérő a feladathelyzet során. Ez utal a rendezettség „small world” típusú hálózatok irányába való eltolódására, mely itt a korábbi eredményekhez hasonlóan, a feladathelyzet során igénybe vett nagyobb erőforrások feladatvégzésbe való bekapcsolódásának hatása. Emellett a csökkenés a számolási feladattal megjelenő nagyobb mentális igénybevétellel volt párhuzamba állítható, mely megfeleltethető a korábbi irodalmi adatoknak.⁹

Az excentricitás egy rögzített csúcshoz képest adja meg a legtöbb élből álló legrövidebb utak éleinek számát. Ez a mérőszám az átmérő kiegészítője, ugyanis ott a leghosszabb utat vizsgáltuk, míg az excentricitás minden csomópontra megadja a hozzá képest legmesszebb eső másik csomópontba jutás úthosszát. A mutató vizsgálata során kisebb mértékű excentricitást találtunk a feladathelyzetben, mint a passzív megtekintés, vagy a számfelismerés során. Ez azt jelenti, hogy a gráf minden csomópontján rövidült a tőle legtávolabbi másik pontba vezető út, esetleg nőtt az egy csomópont köré csoportosuló levelek száma. Mindkettő önmagában is növekvő szinkronizációt és „small world” jellegű karakterisztikát jelent¹⁰.

A hálózaton belül a leveleken azokat a csomópontokat értjük, melyeknek pontosan egy olyan szomszédjuk van, amellyel összeköttetésben állnak. Ha egy hálózatban nő a levelek aránya, az azt jelenti, hogy csoportosulás alakul ki bizonyos csomópontok körül, mely a hálózat szinkronizációjának erősödésére utalhat. A levelek aránya a számolási feladathelyzet során ugrásszerűen növekedett meg a passzív és a számfelismerési helyzethez képest, mely valószínűleg a feladathelyzet hatására bekövetkező szinkronizációnövekedés következménye^{9, 10}.

Természetesen az alkalmazott feladatok több más funkció működését is indukálják, ilyenek a vizuális percepció, a döntéshozatal, vagy a motoros képességek. Kísérleti elrendezéseinkkel és az elemzett szakaszok, valamint a vizsgálati paraméterek megválasztásával igyekeztük ezek hatásait minimálisra csökkenteni. Elemzésünk kiterjeszhető volna több más frekvenciatartományra is (például β , γ) és a köztük fennálló interakciók tekintetbevételére.

Eredményeinkből kitűnik, hogy az MFF módszere hatékonyan képes reprezentálni olyan kismértékű hálózati állapotváltozásokat is, amelyet például a nehezedő feladathelyzet okozott. Valószínűsíthető ezért, hogy – megfelelő kontrollkörülmenyek biztosításának függvényében – a módszer alkalmas lehet olyan klinikai jellegű kérdések elemzésére, mint például demenciával járó kórképek esetén a folyamat progressziójával járó hálózati átrendeződések követése. A hálózati struktúra átrendeződésének elemzése nagy jelentőséggel bírhat olyan neurológiai betegségek követésénél, mint például az Alzheimer-kór⁸. Az MFF-módszerrel nyert adatok használhatók lehetnek olyan állapotok vizsgálatakor, amikor a demenciára utaló panaszok még csak szubjektív zavaró elemként jelennek meg, de kórfolyamat irányára még eldöntetlen. Ilyen kérdéseket vet fel az enyhe kognitív zavar stabil, illet-

ve Alzheimer-kórba konvertáló formájának potenciális korai elkülönítésének lehetősége, melyben a gráfelméleti EEG-elemzés eredménye esetleges biomarkerként értékesíthető adatokkal szolgálhat¹⁴. Mindemellett a regionálisan elkülöníthető változások követése használhatóvá teszi például az epilepsziás góckutatás során¹⁵, melyet a módszer kis szá-

mítási igénye mellett könnyen értelmezhető formában megjelenített eredményei is elősegítenek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A tanulmány az OTKA 77750 és az OTKA K104332 támogatásával készült. A szerzők köszönik Várkonyi Emese asszisztensi munkáját.

IRODALOM

1. Dehaene S, Molko N, Cohen L, Wilson AJ. Arithmetic and the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14(2):218-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.008>.
2. Rosenberg-Lee M, Chang TT, Young CB, Wu S, Menon V. Functional dissociations between four basic arithmetic operations in the human posterior parietal cortex: a cytoarchitectonic mapping study. *Neuropsychologia* 2011;49(9):2592-608. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.035>.
3. Langer N, von Bastian CC, Wirz H, Oberauer K, Jäncke L. The effects of working memory training on functional brain network efficiency. *Cortex* 2013;49:2424-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.008>.
4. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29(2-3):169-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
5. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(4):229-39. <http://dx.doi.org/10.1038/35067550>.
6. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 2007;28(11):1178-93. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20346>.
7. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 1998;393(6684):440-2. <http://dx.doi.org/10.1038/30918>
8. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132(Pt 1):213-24. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn262>.
9. Dimitriadis S, Laskaris N, Tsirka V, Vourkas M, Michaloyannis S. What does delta band tell us about cognitive processes: a mental calculation study. *Neurosci Lett* 2010;483(1):11-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.034>.
10. Boha R, Tóth B, Gaál Zs A, Kardos Z, File B, Molnár M. Számolási teljesítmény spektrális, fázisszinkronizációs és gráfelméleti EEG-jellemzői. *Ideggyogy Sz* 2013;66:175-83.
11. Tewarie P, Hillebrand A, Schoonheim MM, et al. Functional brain network analysis using minimum spanning trees in Multiple Sclerosis: an MEG source-space study. *Neuroimage* 2014;88:308-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.022>.
12. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134(1):9-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>.
13. Mognon A, Jovicich J, Bruzzone L, Buiatti M. ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology* 2010;1-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01061.x>.
14. Tóth B, File B, Boha R, et al. EEG network connectivity changes in mild cognitive impairment – Preliminary results. *Int J Psychophysiol* 2014;92(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.001>
15. Horstmann MT, Bialonski S, Noennig N, et al. State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol* 2010;121(2):172-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.013>.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM CHOLESTEROL AND VERBAL MEMORY MAY BE INFLUENCED BY BODY MASS INDEX (BMI) IN YOUNG HEALTHY WOMEN

Gergely DARNAI¹, Enikő PLÓZER¹, Anna ALTBÄCKER¹, Gábor PERLAKI^{1,2,3}, Gergely ORSI^{1,2,3}, Tamás KŐSZEGI⁴, Szilvia Anett NAGY², Tivadar LUCZA⁵, Norbert KOVÁCS¹, József JANSZKY^{1,3}, Zsófia CLEMENS^{1,6}

¹Department of Neurology, University of Pécs, Pécs

²Pécs Diagnostic Centre, Pécs

³MTA-PTE Clinical Neuroscience MR Research Group, Pécs

⁴Institute of Laboratory Medicine, University of Pécs, Pécs

⁵Department of Behavioural Sciences, University of Pécs, Pécs

⁶National Institute of Neuroscience, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0177> | www.elitmed.hu

A SZÉRUMKOLESZTERIN-SZINT ÉS A VERBÁLIS MEMÓRIA KAPCSOLATÁNAK VIZSGÁLATA A TESTTÖMEGINDEX TÜKRÉBEN

Darnai G, MD; Plózer E, MD; Altbäcker A, MD; Perlaki G, MD; Orsi G, MD; Kőszegi T, MD; Nagy SzA, MD; Lucza T, MD; Kovács N, MD; Janszky J, MD, PhD; Clemens Zs, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(5-6):177-182.

The objective of this study was to examine the relationship between verbal memory and total cholesterol (TC) levels related to body mass index (BMI) in healthy young women. Verbal memory was assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) while total serum cholesterol was measured by enzymatic colorimetric test. In order to analyze the potential significance of BMI subjects were divided into three groups according to their calculated BMI percentile values. No significant correlation was found when assessing the group as a whole. However a remarkable pattern of correlation emerged when assessing the BMI groups separately: a close-to-significant positive correlation was found for total learning score and TC in the low BMI group, no correlation emerged in the medium BMI group while a strong inverse correlation was found in the high BMI group. These findings indicate that the relationship between verbal memory and serum TC level is also influenced by BMI.

Keywords: total cholesterol, body mass index, verbal memory, cognitive processing

Tanulmányunk célja annak a feltárása volt, hogy a teljes szérumkoleszterin-szint és verbális memória között kimutatható kapcsolatot befolyásolja-e a testtömegindex (BMI) egészséges fiatal nőkben. A verbális emlékezet mérésére a Rey Auditoros Verbális Tanulási tesztet (RAVLT), a vérkoleszterinszint becsléséhez enzimátikus-kolometrikus tesztet használtunk. A BMI hatásának becslése miatt a mintánkat három csoportra bontottuk a BMI-értékek alapján. A teljes mintát elemezve nem találtunk szignifikáns korrelációt a szérumkoleszterin és a verbális memória között. A csoportbontás után azonban egy figyelemreméltó mintázatot rajzolt ki: közel szignifikáns pozitív tendenciát találtunk a koleszterinszint és verbális memória között az „alacsony BMI” csoportban, nem találtunk korrelációt a „közepes BMI csoportban” és erőteljes negatív korrelációt találtunk a „magas BMI csoportban”. Eredményeink azt jelzik, hogy a koleszterinszint és a verbális memória kapcsolatát a testtömegindex is befolyásolja.

Kulcsszavak: összkoleszterin, testtömegindex, verbális memória, kognitív feldolgozás

Correspondent: József JANSZKY, MD, PhD, Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika, 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: jozsef.janszky@aok.pte.hu

Érkezett: 2014. december 1. Elfogadva: 2015. április 9.

Cholesterol has multiple functions in the brain including forming and maintaining efficient synapses, determining biophysical properties of cell membranes, acting as a co-factor in trans-membrane signaling and it is also a precursor of neurosteroids including vitamin D¹. Cholesterol pools within and outside the nervous system are not directly interchangeable. However oxysterols, oxygenated derivatives of cholesterol, may cross the blood brain barrier and link the metabolism of the two cholesterol pools². Currently there is much debate how cholesterol is implicated in physiological and pathological functions of the brain. Both low³⁻⁵ and high⁶⁻⁸ TC levels have been linked with cognitive impairment. The relationship between cholesterol and cognition also changes as a function of age⁹. In elderly most studies indicate a positive association between cholesterol and cognitive functioning^{3, 4, 10} while results are mixed for middle-aged^{11, 12}. Nevertheless midlife hypercholesterinaemia as well as a decline in cholesterol levels through midlife have consistently been shown to predict cognitive impairment and increased risk for dementia in late life^{13, 14}. There are only a few studies assessing the association between cholesterol and cognition in young age. A study by *Perry, Stigger, Ainsworth, and Zhang*¹⁵ reported no correlation between academic performance and cognitive level at school-aged children. Another study in undergraduates indicated the speed of mental processing to be linearly related to cholesterol levels in women but not in men¹⁶. Elevated cholesterol correlates with several systemic disorders. For example, components of the metabolic syndrome including high body mass index (BMI), high blood pressure, high blood glucose levels are typically associated with elevated cholesterol as well as deterioration of cognitive performance and other neurological functions¹⁷. This aspect, however, is typically not taken into account when assessing the relation between cholesterol and memory in cross-sectional studies. Here we designed a study to assess the relationship between cholesterol and verbal memory and referred the data to BMI in healthy young women.

Methods

PARTICIPANTS

Fifty-six non-obese (BMI<25), healthy women aged between 18 and 30 (mean \pm SD: 22.7 \pm 2.0 years) were included. Volunteers were recruited through advertisements placed on notice boards.

Four subjects were excluded from the study because of chronic illnesses and neurological or psychiatric symptoms revealed by I. Self-evaluation questionnaires (STAI – State-Trait Anxiety Inventory and BDI – Beck Depression Inventory); II. Visual check of white matter lesions on structural MRI images (MPRAGE); III. Direct question in our lifestyle questionnaire (Do you suffer from any chronic illness? If yes, please specify them). Subjects were also controlled for eating disorders by the 64-item EDI (Eating Disorders Questionnaire). None of them reached the clinical range. Because stimulants have great impact on the performance on memory tasks subjects were asked not to eat or drink any alcoholic or caffeinated beverages on the day the study was conducted. The Local Ethical Committee approved the study and written informed consent was obtained from all participants.

MATERIALS

Determining total serum cholesterol (TC)

Venous blood samples were obtained after a 12-hour fasting period. Total serum cholesterol was measured by a routine automated enzymatic colorimetric test. Cholesterol esters are cleaved by cholesterol esterase, free cholesterol is oxidized by cholesterol oxidase resulting in H₂O₂ (equimolar amounts) and cholest-4-en-3-on. H₂O₂ is then oxidized by horseradish peroxidase (POD) in the presence of phenol and 4-amino-antipyrine. The developed red color is proportional to the original cholesterol concentration. All measurements were done using a fully automated Modular P Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Rey Auditory-Verbal Learning Test

The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) measures recent memory and verbal learning. It is a fast and straightforward test to administer, and its use has been widely recognized by the neuropsychological literature. The test was administered according to its original standards¹⁸. A list of 15 substantives (list A) is read aloud to the subject five consecutive times (attempts A1–A5). Each of the attempts is followed by a test of spontaneous retrieval. After the fifth attempt, a list of interference, also comprising 15 substantives (list B) is read to the subject, followed by its retrieval. After attempt B1, the examiner asks the individual to recall the words from list A, without reading it again (attempt A6). After a 30-

minute interval, the examiner asks the individual to remember the words from list A (attempt A7) without reading this list.

The following measures were analyzed in the present study:

1. Trial A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, B1 – the number of correctly recalled words in each of these learning trials.

2. Total Learning (TL) – the total number of correctly recalled words over the first five learning trials (sum of A1 to A5).

Body Mass Index

Participants filled out an anonymous questionnaire package including items about height and weight. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters. Subjects were divided into three groups according to their calculated BMI percentile values: low BMI group (BMI<33th percentile), medium BMI group (BMI>33th percentile and <66th percentile) and high BMI group (BMI>66 percentile). For descriptive statistics see **Table 1**.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL). The level of significance was set at $p<0.05$. As total level of cholesterol and BMI followed normal distribution, Pearson correlation analysis was performed. To compare groups for total level of cholesterol, one-way ANOVA was used. As distribution of most RAVLT parameters (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, TL) significantly differed from normal distribution, non-parametric Spearman rank correlation tests were used for calculating correlations. Results are presented as correlation coefficient (r) and p values.

Results

ANALYSES IN THE WHOLE GROUP

When the group was assessed as a whole, no significant correlation was found between the TC levels and any of the RAVLT parameters. Also, no significant correlation was found between TC and BMI ($r=-0.238$; $p=0.077$) in the whole group.

ANALYSES IN THE BMI SUBGROUPS

ANOVA indicated no significant differences between the three BMI groups in the total level of cho-

Table 1. Summary of descriptive statistics in the three BMI subgroups

| | N | Body Mass Index | | |
|------------|----|-----------------|------------|-----------|
| | | Mean age (SD) | Mean (SD) | Range |
| Low BMI | 19 | 22.6 (1.7) | 18.8 (0.7) | 17.6–19.7 |
| Medium BMI | 18 | 22.8 (2.3) | 20.5 (0.5) | 19.8–21.6 |
| High BMI | 19 | 22.5 (2.0) | 22.7 (0.8) | 21.7–24.6 |

lesterol ($F=2.499$; $p=0.92$). Analysis of the BMI groups separately for the correlation between cholesterol level and RAVLT scores revealed that in the low BMI group eight RAVLT parameters (of the nine) were positively related to TC with one parameter (A2) being significant. In the medium BMI group three positive and six negative correlations were observed with none of them reaching significance. In the high BMI group all nine correlations were inverse and five of them also reached significance (A1, A2, A3, A4, TL). The TL score, which as a summated score can be regarded as the most reliable measure, was similarly associated with TC in the three BMI groups: in the low BMI group the relationship was marginally insignificantly positive ($r=0.426$; $p=0.069$), there was no correlation in the medium BMI group ($r=0.018$; $p=0.945$) while the relationship was highly significantly negative in the high BMI group ($r=-0.647$; $p<0.01$). For all correlation coefficients see **Table 2 (Figure 1)**.

Discussion

To our knowledge, this is the first study exploring the relationship between total level of cholesterol and verbal memory in healthy young women also considering the effect of BMI. We found no significant correlation between cholesterol level and measures of verbal memory when analyzing the subject group as a whole. However correlation analysis carried out for the three BMI subgroups separately revealed a remarkable pattern of correlations with a positive correlation for total learning score close to significance in the low BMI group, no correlation in the medium BMI group and a strong inverse correlation in the high BMI group. A similar trend was noticed for the single RAVLT scores.

Cholesterol is essential to develop normal structure and proper functioning of the nervous system (fluidity of cell membranes, membrane permeability, transmembrane exchange, signal transmission etc.)¹⁹. Low level of naturally occurring cholesterol

Table 2. Spearman correlation coefficients between TC and AVLT scores in the three BMI subgroups

| | | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 | A6 | A7 | B1 | Total learning |
|----------------------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| Total level of cholesterol | Low BMI group | 0.247 | <i>0.479*</i> | 0.143 | 0.446 | 0.332 | 0.283 | 0.208 | -0.134 | 0.426 |
| | Medium BMI group | 0.180 | 0.107 | -0.059 | -0.339 | -0.009 | -0.032 | -0.051 | -0.025 | 0.018 |
| | High BMI group | <i>-0.541*</i> | <i>-0.527*</i> | <i>-0.594**</i> | <i>-0.536*</i> | -0.354 | -0.378 | -0.454 | -0.333 | <i>-0.647**</i> |

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (significant correlations are indicated in italic)

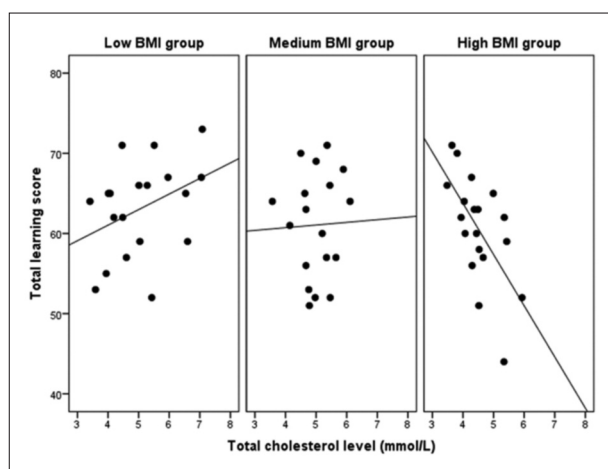


Figure 1. Scatterplots representing the relationship between TC and total learning score in the three BMI subgroups. Total learning scores were assessed as the summation of the correctly recalled words over the first five trials

has been reported to be associated with a deterioration of neurological function including depression and suicide²⁰ as well as aggressive behavior²¹. In some studies treatment with cholesterol-lowering drugs has also been reported to impair neurological functions²¹. Although central and peripheral cholesterol pools are not directly interchangeable, research in animals including nonhuman primates, suggests that circulating cholesterol may impact learning and memory, leading to speculations about the role of cholesterol, oxysterols and a range of other cholesterol-related molecules²². Cholesterol also acts as a precursor for the synthesis of vitamin D, a steroid hormone with diverse roles in the nervous system²³. Several studies have shown that low

level of vitamin D is associated with poorer learning performance^{24, 25}. Thus decreased availability of cholesterol for vitamin D synthesis may be a factor contributing to detrimental effects of suboptimal serum cholesterol.

Our data extends previous research on cholesterol and memory in showing that the relationship of these two is also influenced by BMI. Although BMI < 25 is usually regarded as normal there are indications that different values within this range carry different risk for a variety of pathological conditions. For example, in women a BMI of 25 represent more than 5-fold risk for type 2 diabetes as compared to BMI lower than 21²⁶. Similar results were obtained for cancer²⁷ and neurological conditions including Alzheimer disease²⁸. Given these striking differences it is worth evaluating this factor by creating subcategories within the non-obese BMI range. In our low BMI group, which thus can be regarded as the most “healthy” group, cholesterol tended to correlate positively with verbal memory indicating a possible positive effect of cholesterol on memory. Alternatively, high cholesterol can be regarded as an indicator of optimal cognitive functioning including superior verbal memory. In the high BMI group, on the contrary, cholesterol and verbal memory correlated inversely. It is reasonable to suppose that subjects in this group can be characterized by borderline metabolic syndrome where elevated cholesterol correlating with this underlying condition. Metabolic syndrome itself is also known to be associated with worse cognition¹⁷ and therefore elevated cholesterol which may designate the severity of this condition may be an indicator of worse verbal memory too.

A potential limitation of our study is that we did not enquire about diet habits and weight-reduction intentions. These factors may have notable influ-

ence on cholesterol level and cognitive performance.

Conclusion

In conclusion, our results indicate that cholesterol and verbal memory are linked differently in the low and high BMI groups. The different linkage can be explained parsimoniously by implying borderline metabolic syndrome and associated features coupled to larger BMI. Mixed results obtained in previ-

ous studies may also be explained by disregarding BMI when assessing the relationship between cholesterol and cognition.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors declare that they have no conflict of interest. This work was supported by grants SROP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002, SROP-4.2.2/A-11/1/KONV-2012-0017, PTE ÁOK-KA-2013/34039, KTIA-NAP-13 and Hungarian Brain Project grant No ktia_13_nap-a-ii/9. NK was supported by a grant of OTKAPD103964.

REFERENCES

1. Pfrieger FW. Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bio-membranes* 2003;1610(2):271-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736\(03\)00024-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0005-2736(03)00024-5)
2. Björkhem I. Crossing the barrier: oxysterols as cholesterol transporters and metabolic modulators in the brain. *Journal of Internal Medicine* 2006;260(6):493-508. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01725.x>
3. Cattin L, Bordin P, Fonda M, et al. Factors associated with cognitive impairment among older Italian inpatients. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA). *Journal of the American Geriatrics Society* 1997;45(11):1324. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb02931.x>
4. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosomatic Medicine* 2005;67(1):24-30. <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000151745.67285.c2>
5. West R, Beeri M S, Schmeidler J, et al. Better memory functioning associated with higher total and low-density lipoprotein cholesterol levels in very elderly subjects without the apolipoprotein e4 allele. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008;16(9):781-6. <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181812790>
6. Desmond D W, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Archives of Neurology* 1993;50(2):162. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1993.00540020040015>
7. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Archives of Neurology* 2002;59(3):378. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.3.378>
8. Károssy K, Kerekes Z, Horváth D, Gőcze P, Kállai J. Association of high and low density serum cholesterol, cognitive performance and emotional well-being in menopausal women. *Review of Psychology* 2007;14(1):13-23.
9. Martin M, Dotti CG, Ledesma MD. Brain cholesterol in normal and pathological aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2010;1801(8):934-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.011>
10. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005;64(10):1689-95. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000161870.78572.A5>
11. Muldoon MF, Ryan C M, Matthews KA, Manuck S B. Serum cholesterol and intellectual performance. *Psychosomatic Medicine* 1997;59(4):382-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-199707000-00008>
12. Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74(11):1530-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1530>
13. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment A population-based study. *Neurology* 2001;56(12):1683-9. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.56.12.1683>
14. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiology of Aging* 2009;30(6):1006-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.09.012>
15. Perry LA, Stigger C B, Ainsworth BE, Zhang J. No association between cognitive achievements, academic performance and serum cholesterol concentrations among school-aged children. *Nutritional Neuroscience* 2009;12(4):160-6. <http://dx.doi.org/10.1179/147683009X423328>
16. Benton D. Do low cholesterol levels slow mental processing? *Psychosomatic Medicine* 1995;57(1):50-3. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-199501000-00008>
17. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain A Selected Review of the Literature. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012;32(9):2060-7. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
18. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1958.
19. Ranieri R, Rozzini S, Franzoni P, Barbisoni M, Trabucchi P. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Experimental Aging Research* 1998;24(2):169-79. <http://dx.doi.org/10.1080/036107398244300>
20. Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR. Association of low serum total cholesterol with major depression and

- suicide. *The British Journal of Psychiatry* 1999;175(3):259-62.
<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.175.3.259>
21. *Golomb BA*. Cholesterol and violence: is there a connection? *Annals of Internal Medicine* 1998;128(6):478-87.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00009>
 22. *Schreurs BG*. The effects of cholesterol on learning and memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2010;34(8):1366-79.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.04.010>
 23. *Holick MF*. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79(3):362-71.
http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59259-740-6_25
 24. *Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G*. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behavioural Brain Research* 2005;161(2):306-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.015>
 25. *Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, Beauchet O*. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *European Journal of Neurology* 2009;16(10):1083-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02755.x>
 26. *Kopelman PG*. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-43.
 27. *Vucenik I, Stains JP*. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1271(1):37-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06750.x>
 28. *Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K*. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research* 2007;4(2):103-9.



DUCHENNE-FÉLE IZOMDISZTRÓFIÁVAL ÉLŐ BETEGEK ÉS GONDOZÓIK BETEGSÉGTERHEI

PÉNTEK Márta^{1, 2}, HERCZEGFALVI Ágnes³, MOLNÁR Mária Judit⁴, SZÓNYI László Pál⁵, KOSZTOLÁNYI György⁶, PFLIEGLER György⁷, MELEGH Béla⁶, BONCZ Imre⁸, BRODSZKY Valentin¹, BAJI Petra¹, SZEGEDI Márta⁹, POGÁNY Gábor¹⁰, GULÁCSI László¹

¹Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, Budapest

²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, Kistarcsa

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

⁷Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Ritka Betegségek Tanszék, Debrecen

⁸Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségbiztosítási Intézet, Pécs

⁹Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségpolitikai Főosztálya, Budapest

¹⁰Ritka és Veleszületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0183>

www.elitmed.hu

DISEASE BURDEN OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY PATIENTS AND THEIR CAREGIVERS

Péntek M, PhD, habil; Herczegfalvi Á, PhD; Molnár MJ, DSc; Szónyi L, PhD; Kosztolányi Gy, DSc; Pfliegler Gy, PhD, habil; Meleg B, DSc; Boncz I, PhD, habil; Brodszky V, PhD; Baji P, PhD; Szegedi M, MD; Pogány G, PhD; Gulácsi L, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(5-6):183-193.

Háttér és célkitűzés – Magyarországon kevésbé ismertek a Duchenne-féle izomdisztrófiával összefüggő betegségek. A kutatás célja a betegek és gondozók életminőségének és az egészségügyi ellátások felmérése volt.

Módszer – A BURQOL-RD európai kutatási program keretében keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk. Az életminőséget az EQ-5D-5L és Barthel Index kérdőívvel vizsgáltuk. Felmértük az igénybe vett egészségügyi szolgáltatásokat és a nem hivatásos gondozók tevékenységeit.

Eredmények – Egy szimptomatikus hordozó nő, 50 gyerek (fiú 94%) és hat felnőtt (öt férfi) beteg vett részt, ez utóbbi két csoport adatait elemeztük. Az átlagos életkor 9,7 (SD=4,6), illetve 24,3 (SD=9,8) év volt. A diagnózist medián hároméves korban állították fel. Az EQ-5D index átlaga gyermekeknél 0,198 (SD=0,417), felnőtteknél 0,244 (SD=0,322) volt, a Barthel Index 57,6 (SD=29,9), illetve 53,0 (SD=36,5). Az egészségügyi ellátással való elégedettség az 1–10-es Likert-skálán átlag 5,3 (SD=2,1), illetve 5,3 (SD=2,9) volt. Tizenöt gyermek feküdt kórházban az elmúlt 12 hónapban átlag 12,9 (SD=24,5) napot. Két beteget segített hivatásos gondozó az otthonában. Huszonöt gyermek (életkorátlag 11,1, SD=4,4 év) szülője töltötte ki az elsőszámú nem hivatásos gondozói kérdőívet, ők átlag heti 90,1 (SD=44,4) órában segítettek, felügyelték a gyermeket.

Background and purpose – Data on the disease burden of Duchenne Muscular Dystrophy are scarce in Hungary. The aim of this study was to assess patients' and their caregivers' health related quality of life and healthcare utilizations.

Methods – A cross sectional survey was performed as part of the European BURQOL-RD project. The EQ-5D-5L and Barthel Index questionnaires were applied, health care utilizations and patients' informal carers were surveyed.

Results – One symptomatic female carer, 50 children (boys 94%) and six adult patients (five males) participated in the study, the latter two subgroups were included in the analysis. The average age was 9.7 (SD=4.6) and 24.3 (SD=9.8) years, respectively. Median age at time of diagnosis was three years. The average EQ-5D score among children and adults was 0.198 (SD=0.417) and 0.244 (SD=0.322), respectively, the Barthel Index was 57.6 (SD=29.9) and 53.0 (SD=36.5). Score of satisfaction with healthcare (10-point Likert-scale) was mean 5.3 (SD=2.1) and 5.3 (SD=2.9). 15 children were hospitalised in the past 12 months for mean 12.9 (SD=24.5) days. Two patients received help from professional carer. 25 children (mean age 11.1, SD=4.4 years) were helped/supervised by principal informal carer (parent) for mean 90.1 (SD=44.4)

Levelező szerző (correspondent): Dr. PÉNTEK Márta,
Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék;

1093 Budapest, Fővám tér 8., 265-ös szoba. Telefon: (06-1) 482-5147, e-mail: marta.pentek@uni-corvinus.hu

Érkezett: 2015. január 19. Elfogadva: 2015. március 3.

Közülük 21 gyermeknél további családtag is részt vett az ellátásban. Az EQ-5D index szignifikáns erős korrelációt mutatott a Barthel Indexszel (0,731; $p < 0,01$) és a család nyújtotta gondozási idővel (-0,770; $p < 0,01$). E mércék és az egészségügyi ellátással való elégedettség kapcsolata nem szignifikáns (EQ-5D: 0,241; Barthel Index: 0,219; gondozás óra/hét: -0,142).

Következtetés – A Duchenne-féle izomdisztrófia-betegség jelentősen rontja a betegek életminőségét, a szülők szerepe az otthoni gondozásban meghatározó. A kutatás elsőként nyújt alapadatokat a közép-kelet-európai régióból a betegek és gondozóik életminőségéről további klinikai és egészség-gazdaságtani kutatásokhoz.

Kulcsszavak: Duchenne-féle izomdisztrófia, életminőség, EQ-5D, gondozók, betegségteher

hours/week and further family members helped in 21 cases. Correlation between EQ-5D and Barthel Index was strong and significant (0.731; $p < 0.01$) as well as with informal care time (-0.770; $p < 0.01$), but correlation with satisfaction with health care was not significant (EQ-5D: 0.241; Barthel Index: 0.219; informal care: -0.142).

Conclusion – Duchenne muscular dystrophy leads to a significant deterioration in the quality of life of patients. Parents play outstanding role in the care of affected children. This study is the first in the Central and Eastern European region that provides quality of life data in this rare disease for further health economic studies.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, quality of life, EQ-5D, caregivers, burden of illness

A Duchenne-féle izomdisztrófia (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) az X-kromoszómához kötötten recesszíven öröklődő, neurodegeneratív megbetegedés. A DMD ritka betegség, prevalenciája 4,78 (95% CI 1,94–11,81)/100 000 férfilakos, incidenciája 10,71–27,78/100 000, illetve 1/3500 élve született fiú¹. A 2012-es magyarországi lakossági adatokra vetítve ez évente 5–13 új DMD-fiúbeteget jelent. Bár a DMD-esetek túlnyomó többségben fiúkon/férfiakon jelentkeznek, de előfordul, hogy a betegséget hordozó nők a kórképre jellemző tüneteket mutatják. A diagnózis felállítása a családi anamnézis, klinikai tünetek, laborvizsgálatok és genetikai tesztek alapján történik. A betegséget a vázizomzat progresszív sorvadásával összefüggő súlyos mozgásproblémák, ortopédiai rendellenességek, légzési nehézség, szívelégtelenség és korai halálozás jellemzi. A DMD első tünetei általában 2–4 éves kor között jelentkeznek mozgási fejlődési rendellenességek formájában (guggolásból felálláshoz combokra támaszkodás – ez az úgynevezett Gowers-tünet, lépcsőzés és futás nehezített, gyakori elesések, járásproblémák). Kezelés nélkül a betegek tinédzserkoruk előtt járásképtelenné válnak és a várható élettartam átlagosan 19 év².

A DMD korai felismerésével megelőzhető a családon belüli ismétlődés, a korai komplex gondozással jobb életminőség érhető el és javítható a túlélés³.⁴. A betegség és szövődményeinek kezelése multidiszciplináris ismereteket feltételez – a szív- és tüdő-rendellenességek monitorozása és kezelése, a gyógyszeres terápia (glükokortikoidok, ataluren) és gyógyászati segédeszközök felírása mellett alapvető a mozgás- és járóképesség megtartását célzó beavatkozások, a gerincferdülés kezelése, a fizioterápia, a rehabilitáció, a beteg és a család pszichoszó-

ciális vezetése². DMD-ben, ahogy sok más krónikus gyermekkori betegségben, a családra jelentős többletfeladatok hárulnak. A rendszeres egészségügyi kontrollvizsgálatok és kezelések mellett a szülőknek meg kell tanulniuk és tartósan meg kell oldaniuk a beteg gyermek otthoni ellátását, esetenként állandó felügyeletét, speciális iskoláztatását, a segédeszközök kezelését. *Landfeldt* és munkatársai az Amerikai Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban, Németországban és Olaszországban végzett felmérése alapján (n=770) a DMD-betegséggel összefüggő költségek értéke átlagosan 42 000–76 000 US dollár/beteg/év, ebből az informális ellátás (a család által nyújtott segítség) költsége 18–22%⁵. Az egészségügyi ellátásokat, a munkaképesség-csökkenést, a beteg és gondozója életminőség-veszteségét is költségesítve a teljes betegségteher DMD-ben átlagosan 80 000–121 000 US dollár/beteg/év a vizsgált négy országban⁵.

Bár a betegségteher-adatok alapvetőek az egészségügyi ellátás tervezéséhez, ismereteink szerint Magyarországon eddig nem készült ilyen jellegű felmérés DMD-ben⁶. Vizsgálatunk célja a DMD-vel élő betegek és gondozóik életminőségének és egészségügyi ellátásának felmérése volt. Kutatásunk alapadatokat kíván nyújtani betegség-költség vizsgálatokhoz, klinikai és egészség-gazdaságtani elemzésekhez. A vizsgálat egy nyolcországos nemzetközi kérdőíves kutatás, a „Ritka betegséggel élők társadalmi, gazdasági terhei és egészséggel összefüggő életminősége Európában” (Social Economic Burden and Health Related Quality of Life in Patients with Rare Diseases in Europe – BURQOL-RD) keretében történt^{7, 8}. Közleményünkben a projekt DMD-re vonatkozó, magyarországi eredményeit mutatjuk be.

Módszerek

VIZSGÁLATI ELRENDEZÉS

Keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatot végeztünk 2012 folyamán 10 kiválasztott ritka betegségben, köztük DMD-ben, a BURQOL-RD európai projekt keretében. A vizsgálat módszereit máshol részletesen ismertettük, ezért itt csak röviden foglaljuk össze^{7, 8}. A BURQOL-RD munkacsoport által összeállított kérdéssort az európai projekt honlapján (<http://www.burqol-rd.com>) tettük közzé 2012-ben. A betegtoborzást a nemzetközi projekt kutatási tervének megfelelően a betegszervezetek végezték, Magyarországon a kérdőívet tartalmazó honlap terjesztése a Ritka és Veleszületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége (RIROSZ) betegszervezetein keresztül történt. A kérdőív kitöltése teljes mértékben önkéntes és anonim volt, betegazonosításra alkalmas adatokat nem tartalmazott.

KÉRDŐÍVES FELMÉRÉS

A BURQOL-RD kérdőív két változatban készült (18 év alatti és ≥ 18 éves betegek részére). A kérdőív törzse azonos volt mind a 10 kiválasztott betegségben, de egy-egy modulját az adott betegségre specifikusan alakítottuk ki (például alkalmazott gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök). A BURQOL-RD honlapon (<http://www.burqol-rd.com>) a betegek maguk választották ki, hogy melyik országhoz tartoznak, mi a betegségük, felnőttek vagy gyerekek, és ennek megfelelően töltötték ki a releváns elektronikus kérdőívet.

A kérdéssor demográfiai adatokra, egészségügyi és szociális ellátásokra kérdezett rá. A betegek általános egészségi állapotát az EQ-5D kérdőívcsalád EQ-5D-5L verziójával mértük fel⁹. A projekt azon országaiban, ahol a kérdőív gyermekekre validált változata, az EQ-5D-Youth (EQ-5D-Y) hozzáférhető volt, azt használták a 6–17 évesek felmérésére. Magyarországon helyi hasznosságértékek (egy adott egészségi állapot preferáltsága, az angol szakirodalomban használatos „utility” megfelelője) hiányában az Egyesült Királyság EQ-5D index értékeit alkalmaztuk (értéktartománya $-0,594-1$), a magasabb érték jobb állapotot jelent, ahogy a kérdőív egészséghőmérő (EQ VAS, tartomány 0–100) részében is.

A funkcionális képességeket a Barthel Indexszel (BI) vizsgáltuk¹⁰. Ismereteink szerint ezt a kérdőívet nem validálták Magyarországra, ezért az Egészségügyi Szakmai Kollégium Fizikális Medicina, Rehabilitáció és Gyógyászati Segédeszköz Tagozat és Tanács honlapján található BI-kérdőívet alkal-

maztuk¹¹. Az angol verzióval összevetve azt találtuk, hogy a „Járás sík talajon”, „Lépcsőn fel-, lemenetel”, „Öltözködés, vetkőzés” és „Széklettartás” kérdéseknél nincs 0 pontértékű válaszlehetőség, ami akadályozta volna az egységes nemzetközi adatbázisban való automatikus adatgyűjtést. Ezeket a kérdéseket ezért kiegészítettük az angol verzióból magyarra lefordított válaszokkal („Kerekesszéket sem tud hajtani”, „Képtelen lépcsőn járni”; „Nem tud egyáltalán”, illetve „Naponta baleset”). A BI értéktartománya 0–100, a magasabb érték jobb állapotot jelent.

Az egészségügyi ellátással való elégedettséget egy 10-fokozatú Likert-skálán mértük (1=egyáltalán nem elégedett, 10=nagyon elégedett).

A kérdőívben rákérdeztünk arra, hogy szükségük van-e nem hivatásos gondozóra (például családtag segítsége), és pozitív válasz esetén egy gondozói kérdőív jelent meg részükre, mely a gondozással összefüggő kérdéseket és a gondozók életminőségét (EQ-5D-5L) vizsgálta. A gondozói terheket a BURQOL-RD projekt más országaiban a Zarit Burden Interview (ZBI) kérdőívvel is mérték, magyarországi validált verzió hiányában ezt a hazai felmérésből ki kellett hagynunk.

STATISZTIKAI FELDOLGOZÁS

Az internetalapú kérdőívezés során az adatok közvetlenül a BURQOL-RD vizsgálatot vezető spanyolországi központ (Fundación Canaria de Investigación y Salud, FUNCIS) elektronikus adatbázisába érkeztek, melyből Excel formátumban kaptuk meg a magyarországi adatokat. Microsoft Excel 2007 és IBM SPSS Statistics 20 program segítségével leíró statisztikai elemzéseket végeztünk. Az életminőség-mércék, az egészségügyi ellátással való elégedettség, valamint a nem hivatásos gondozók által nyújtott segítség ideje közötti kapcsolatok erősségét Spearman-féle rangkorrelációs elemzéssel vizsgáltuk.

Eredmények

DEMOGRÁFIAI JELLEMZŐK

A vizsgálatban 57 DMD-beteg vett részt, 50 gyermek (88%) és hét (12%) felnőtt, az utóbbiak között egy felnőtt a „szimptomatikus forma női hordozókon” alcsoportba tartozott (életkora: >60 év), az ő eredményeit nem vettük figyelembe a további elemzésekben. A betegek főbb jellemzőit az **1. táblázatban** mutatjuk be. A legfiatalabb beteg két éves, a legidősebb 44 éves volt, egy beteg volt 40 éves-

1. táblázat. A Duchenne-féle izomdisztrófiás betegek főbb jellemzői

| Jellemzők | Betegszám (%) / Átlag (standard deviáció) (n=válaszadók száma) | |
|---|---|-----------------------|
| | Gyermekek, 0–17 évesek | Felnőttek, ≥18 évesek |
| betegszám | 50 | 6 |
| férfi | 47 (94%) | 5 (83%) |
| életkor, év | 9,7 (SD=4,6) (n=50) | 24,3 (SD=9,8) (n=6) |
| a beteggel egy háztartásban élő személyek száma | | |
| egy személy | 0 (0%) | 0 (0%) |
| két személy | 5 (10%) | 0 (0%) |
| három személy | 12 (24%) | 2 (33%) |
| négy vagy több személy | 31 (62%) | 3 (50%) |
| hiányzó adat | 2 (4%) | 1 (17%) |
| életkor a DMD diagnózisakor, év | | |
| ≤1 | 9 (18%) | 0 (0%) |
| 2 | 14 (28%) | 0 (0%) |
| 3 | 10 (20%) | 0 (0%) |
| ≥4 | 15 (30%) | 5 (83%) |
| hiányzó adat | 2 (4%) | 1 (17%) |
| DMD-betegségtartam, év | 6,0 (SD=4,0) (n=48) | 16,8 (SD=7,3) (n=5) |
| EQ-5D index* (-0,594–1) | 0,198 (SD=0,417) (n=33) | 0,244 (0,322) (n=6) |
| EQ VAS (0–100)* | 61,9 (SD=23,0) (n=33) | 59,2 (SD=18,0) (n=6) |
| Barthel Index (0–100)* | 57,6 (SD=29,9) (n=31) | 53,0 (SD=36,5) (n=5) |
| elégedettség az egészségügyi ellátással (1–10) | 5,3 (SD=2,1) (n=47) | 5,3 (SD=2,9) (n=6) |

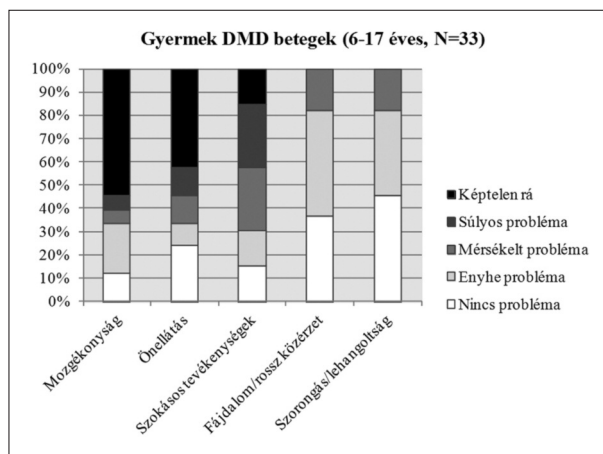
*Gyermekeknél az EQ-5D kérdőívet a 6–17 éves, a Barthel Indexet csak a 7–17 éves gyermekekre vettük fel.

nél idősebb. A felnőttek többsége egyedülálló volt (n=5), a legmagasabb iskolai végzettség általános iskola (n=1), illetve középiskola (n=5) volt. A felméréskor 1-1 felnőtt beteg dolgozott, tanult, illetve munkanélküli, három pedig rokkantnyugdíjas volt. A gyermekek (n=50) iskoláztatása következőképp alakult: 18 (36%) általános intézményben tanult, hat (12%) általános intézményben, de speciális gondozással, hat (12%) speciális oktatási intézménybe járt, négy (8%) magántanuló volt, 16 (32%) gyermek óvoda vagy bölcsőde volt.

KLINIKAI JELLEMZŐK ÉS EGÉSZSÉGI ÁLLAPOT

A betegek életkora a DMD-diagnózis felállítására idején medián három év volt, a gyermekeknél, illetve a felnőtteknél átlagosan 3,4 (SD=2,3), illetve 8,4 (SD=4,3) évesen diagnosztizálták a betegséget (**1. táblázat**). Gyermekeknél három beteg kivételével családtag válaszolta meg a kérdéseket a betegre vonatkozóan. Az EQ-5D index értéke gyermekeknél -0,142 és 1,0 között volt, azaz nagyon súlyos és nagyon jó általános egészségi állapotú gyermek is előfordult a mintában (**1. ábra**). A gyermek DMD-betegek BI-kérdéseire adott válaszok megoszlását a **2. ábrán** mutatjuk be.

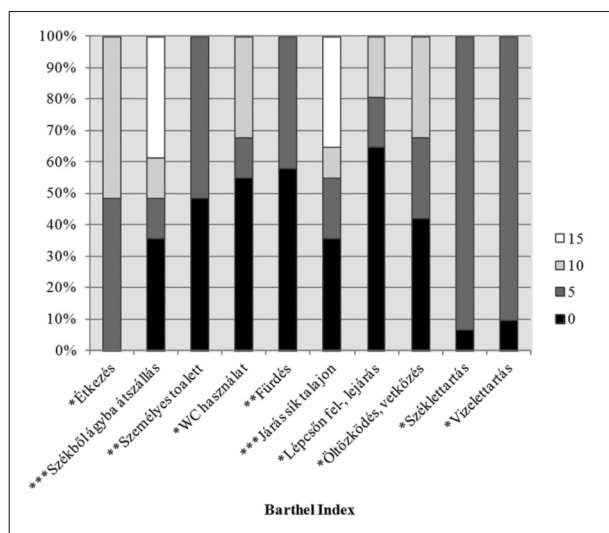
A felnőtt betegek EQ-5D index értéke -0,142 és 0,592 között volt. Felnőtt populációs EQ-5D nor-



1. ábra. Gyermek DMD-betegek EQ-5D-5L kérdőívre adott válaszok megoszlása a kérdőív öt dimenziójában

Megjegyzés: A fájdalom / rossz közérzet és a szorongás / lehangoltság dimenziókban a válaszok: nincs, enyhe, mérsékelt, súlyos, rendkívül erős.

maértékeléssel való összehasonlítást az alacsony betegszám (n=6) miatt nem tudunk végezni. A BI-t kitöltő felnőtt betegek (n=5) több mint a fele nem volt képes önállóan, segítség nélkül székéből az ágyba átszállni, tisztálkodni, megfürdeni, sík talajon vagy lépcsőn járni, öltözködni.



2. ábra. A Barthelemy Index kérdéseire adott válaszok szerinti megoszlása a gyermek DMD-betegeknél (7–17 évesek, n=31)

Megjegyzés: A magasabb érték jobb állapotra utal.

*három válaszlehetőség:

0=képtelen rá,

5=kis segítséget igényel,

10=teljesen önállóan végzi

(széklet- és vizelettartás:

0=naponta baleset,

5=időnként baleset, 10=teljes kontroll)

**két válaszlehetőség:

0=képtelen rá,

5=teljesen önállóan végzi

***négy válaszlehetőség:

0=képtelen rá,

5=jelentős segítséggel megy,

10=felügyeletet vagy kis segítséget igényel,

15=teljesen önállóan végzi

GYÓGYSZEREK, GYÓGYÁSZATI SEGÉDESZKÖZÖK, DIAGNOSZTIKUS ÉS ORVOSI ELLÁTÁSOK

A DMD miatt alkalmazott gyógyszereket és gyógyászati segédeszközöket a **2. táblázatban** soroltuk fel. Ezenkívül 1-1 gyermek szedett enalapril, carvedilol, salbutamol, ramipril, metoprolol készítményt. A diagnosztikus vizsgálatokat és szakorvosi járóbetegviziteket a **3. táblázatban** közöljük. Sürgősségi ellátást DMD miatt háziornál 25 gyermek és egy felnőtt beteg vett igénybe az elmúlt hat hónap folyamán, egyéb sürgősségi járóbeteg-ellátást pedig négy, illetve egy beteg. Kórházi felvétel DMD miatt csak a gyermekek között fordult elő az elmúlt 12 hónapban, 0–3 alkalommal. A kórházi ápolási napok száma a teljes gyermekmintára nézve átlagosan 4,0 (SD=14,7) nap volt, azok között pedig, akiket legalább egyszer kezeltek fekvőbetegként, átlagosan 12,9 (SD=24,5) nap. Volt egy olyan gyermek, aki 100 napot töltött kórházban az elmúlt 12 hónap során. Két beteget (egy gyermek és egy felnőtt)

hivatásos gondozó is segített otthonában, heti két, illetve 35 órában.

UTAZÁSRA, EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÁSRA, KEDVEZMÉNYEKRE JOGOSÍTÓ IGAZOLVÁNYOK

A betegek többsége (36 gyermek, két felnőtt) személyautóval utazott egészségügyi ellátásra, autóbust hét gyermek és egy felnőtt, taxit két gyermek vett igénybe, betegszállítás egy gyermek, mentőszállítás három gyereknél fordult elő. A személyautóval való közlekedés (n=38) költségeihez 21 beteg (55%) nem kapott tb-támogatást. Parkolási igazolvánnyal vagy egyéb kedvezményre jogosító igazolvánnyal két felnőtt rendelkezett, egy szándékozta, egy nem is szándékozta megigényelni, egy beteg nem válaszolta meg ezt a kérdést. Kedvezményekre jogosító igazolványa a gyermekek közül 26-nak volt (52%), öt (10%) szándékozta megkérvenyézni, három (6%) esetben folyamatban volt, kettő (4%) nem is szándékozta megigényelni, 14 (28%) esetben nem kaptunk erre a kérdésre választ.

A NEM HIVATÁSOS GONDOZÓK JELLEMZŐI ÉS A GONDOZÁSRA FORDÍTOTT IDŐ

A felnőttek közül összesen négyen jelezték, hogy gondozásra szorulnak, de a nem hivatásos gondozói kérdőívet csak egy betegnél töltötték ki. Részletes elemzést a gyermekekre végeztünk (**4. táblázat**). Huszonnyolc gyermeknél jelölték, hogy gondozóra szorul, de csak 25 gyermek (az összes gyermek 50%-a) esetén töltötte ki az elsőszámú nem hivatásos gondozó a gondozói kérdőívet. Közülük 21 gyermeknél más családtag is részt vett a gyermek gondozásában. Az aktívan dolgozók közül ketten vettek ki szabadságot a beteg ellátása miatt az elmúlt 12 hónap során (négy, illetve öt napot). Egy gondozó félállásba és egy pedig korai nyugdíjba ment a DMD-s gyermek gondozása miatt. Az 50 fős gyermekmintára nézve az egy főre eső átlagos családi gondozási idő 69,4 (SD=89,3) óra/hét volt.

GONDOZÁSI TEVÉKENYSÉGEK

A 25 gyermek (életkorátlag 11,1, SD=4,4 év) esetén, akiknél kitöltötték a gondozói kérdőívet, az elsődleges gondozó szülő a mindennapi tevékenységekre átlagosan napi 6,9 (SD=4,3) órát fordított (alaphigiéna, öltöztetés vagy ruhacsere: 1,1; fürdetés vagy zuhanyoztatás: 0,6; etetés: 0,5; mozgásban való segítség: 2,8; főzés és ételkészítés: 1,5; gyógyszerek adása: 0,3 óra/nap átlagosan). A heti tevékenységekre fordított idő átlagosan heti 41,9 (SD=35,5) óra volt (házimunkák 6,6; utazás: 4,5;

2. táblázat. Duchenne-féle izomdisztrófia miatt alkalmazott gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök (betegszám, %)

| Jelentősebb terápiák | Gyermekek, 0–17 évesek (n=50) | Felnőttek, ≥18 évesek (n=6) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| gyógyszerek (az elmúlt egy hónapban) | | |
| deflazacort | 11 (22%) | 0 (0%) |
| metylprednisolon | 4 (8%) | 0 (0%) |
| ubidecarenon | 4 (8%) | 0 (0%) |
| kálium | 7 (14%) | 0 (0%) |
| kalcium | 7 (14%) | 1 (17%) |
| vitaminok, étrend-kiegészítők | 6 (12%) | 2 (33%) |
| famotidin | 5 (10%) | 0 (0%) |
| pentoxifyllin | 2 (4%) | 0 (0%) |
| metoprolol | 1 (2%) | 1 (17%) |
| nem szed gyógyszert | 30 (60%) | 3 (50%) |
| gyógyászati segédeszközök | | |
| lakásátalakítás | 2 (4%) | 1 (17%) |
| átalakított autó (adaptált) | 1 (2%) | 0 (0%) |
| állítható ágy | 3 (6%) | 0 (0%) |
| emelő (daru jellegű eszköz a beteg megemeléséhez) | 5 (10%) | 1 (17%) |
| ízületvédők (például térdrogzító, ortézis) | 14 (28%) | 0 (0%) |
| protézis | 1 (2%) | 0 (0%) |
| kerekesszék | 19 (38%) | 3 (50%) |
| nem invazív mechanikus lélegeztető | 1 (2%) | 0 (0%) |
| egyéb eszközök (támbot, járókeret, gerincfűző, inhalátor, gyógycipő) | 12 (24%) | 0 (0%) |
| nem használ semmilyen segédeszközt | 16 (32%) | 3 (50%) |

vásárlás: 3,0; ügyintézés: 1,2; társasági és szabadidős tevékenységek: 5,7; felügyelet: 21,0 óra/hét (átlagosan) az önkitöltős kérdőív alapján. Két betegnél volt az összes gondozási idő némileg több mint 168 óra/hét, ezt 168 órára maximálva a napi és heti gondozási tevékenységek ideje együtt átlagosan 90,1 (SD=44,4) óra, a 25 gyermekre vonatkoztatva. Ha heti 126 órára (napi 18 órára) maximáljuk az elsődleges gondozó szülő által gondozásra fordítható időt, akkor az betegenként átlagosan 83,7 (SD=34,8) óra hetente. Ha ezt kiegészítjük azzal, hogy a napi tisztálkodásra, öltöztetésre, etetésre és az ételek elkészítésére fordított időt csak a hatéves és idősebb gyerekek esetén vesszük figyelembe, akkor az egy betegre jutó heti gondozási idő csak kissé csökken, átlagosan 83,0 (SD=42,9) óra.

Huszonegy gyermek esetében további, nem hivatásos gondozó (például a másik szülő) is segített a mindennapi önellátásban, átlagosan heti 57,9 (SD=53,8) óra időtartamban. Összesen 10 gyermek esetén fordult elő, hogy a két gondozó idejét összeadva 168 óra/hétnél több (de kevesebb, mint 2×168 óra/hét) gondozási időtartamot kaptunk. Ez a valószínűségben úgy fordulhat elő, hogy két felnőtt párhuzamosan segít a gyermeknek, például amíg az egyik felügyeli, a másik ügyintéző, bevásárol. Ők igen

súlyos állapotú betegek voltak (életkor: 12,4, SD=3,2 év; betegségstartam: 7,5, SD=4,0 év; EQ-5D index: -0,165, SD=0,067; BI 32,8, SD=14,8).

ÉLETKOR ÉS EGÉSZSÉGI ÁLLAPOT, GONDOZÁSI IGÉNY

A hatéves és idősebb betegminta általános egészségi állapot (EQ-5D index), a funkcionális állapot (Barthel Index), az egészségügyi ellátással való elégedettség (Likert-skála) és az informális ellátás (óra/hét) korcsoportonkénti átlagát a **3. ábrán** szemléltetjük. A 15–17 éves korcsoportban az átlagérték javulását látjuk, amit azonban jelentős szórás kísér (EQ-5D: minimum-maximum -0,263–1,0, SD=0,449; BI: minimum-maximum 25–75, SD=26,4; családi gondozási idő: minimum-maximum 0–206; SD=85,4 óra/hét).

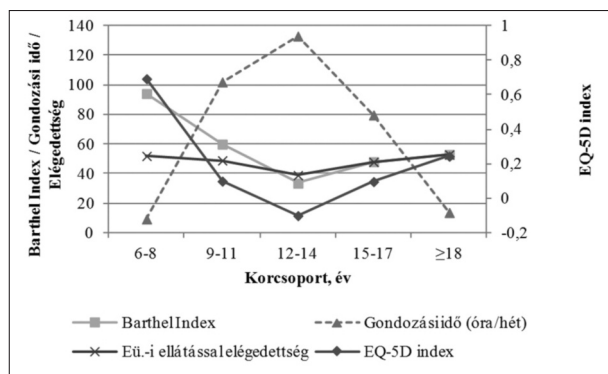
A BI szignifikáns erős korrelációt mutatott az informális ellátás időtartamával (-0,659; p<0,01) és az EQ-5D indexszel (0,731; p<0,01). Ez utóbbi kettő között is szignifikáns erős kapcsolat volt igazolható (-0,770; p<0,01). Az egészségügyi ellátással való elégedettség és az életminőség-mércék közötti kapcsolat azonban nem szignifikáns (BI: 0,219; p=0,200; EQ-5D: 0,241, p=0,140), a család által nyújtott gondozási idővel a kapcsolat nem szignifikáns (-0,142, p=0,369).

3. táblázat. Duchenne-féle izomdisztrófia betegség miatt igénybe vett vizsgálatok és orvosi ellátások (betegszám, %)

| Jelentősebb ellátások | Gyermekek, 0–17 évesek (n=50) | Felnőttek, ≥18 évesek (n=6) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| <i>vizsgálatok (az elmúlt hat hónapban)</i> | | |
| szívultrahang | 36 (72%) | 1 (17%) |
| vérvizsgálat | 33 (66%) | 3 (50%) |
| EKG (elektrokardiogram) | 25 (50%) | 2 (33%) |
| légzési teszt (spirometria) | 18 (36%) | 0 (0%) |
| vizeletvizsgálat | 15 (30%) | 0 (0%) |
| csontsűrűségmérés (csonttritkulás-vizsgálat, ODM) | 14 (28%) | 0 (0%) |
| mellesröntgen | 5 (10%) | 0 (0%) |
| Holter-monitor (szívűködés 24 órás vizsgálata) | 2 (4%) | 1 (17%) |
| izombiopszia | 2 (4%) | 0 (0%) |
| kar vagy láb MR-vizsgálata | 1 (2%) | 0 (0%) |
| egyéb orvosi vizsgálatok | 11 (22%) | 0 (0%) |
| egyik sem | 8 (16%) | 2 (33%) |
| <i>járóbeteg-ellátás (az elmúlt hat hónapban)</i> | | |
| idegyógyászat | 33 (66%) | 1 (17%) |
| kardiológia | 27 (54%) | 2 (33%) |
| tüdőgyógyász | 15 (30%) | 0 (0%) |
| szemészet | 13 (26%) | 0 (0%) |
| fogászat | 11 (22%) | 0 (0%) |
| pszichológia | 9 (18%) | 0 (0%) |
| fizioterápia | 8 (16%) | 0 (0%) |
| endokrinológia | 7 (14%) | 0 (0%) |
| ortopédia | 6 (12%) | 0 (0%) |
| nefrológia | 4 (8%) | 0 (0%) |
| fül-orr-gégészet | 4 (8%) | 0 (0%) |
| bőrgyógyászat | 3 (6%) | 0 (0%) |
| immunológia | 3 (6%) | 0 (0%) |
| sebészet | 2 (4%) | 0 (0%) |
| gasztroenterológia | 2 (4%) | 0 (0%) |
| podiatér (lábszakértő) | 2 (4%) | 0 (0%) |
| genetikai tanácsadás | 2 (4%) | 1 (17%) |
| logopédia | 1 (2%) | 0 (0%) |
| pszichiátria | 1 (2%) | 0 (0%) |
| nem volt szakorvosnál | 9 (18%) | 2 (33%) |
| kórházi felvétel (elmúlt 12 hónap) | 15 (30%) | 0 (0%) |

4. táblázat. A gyermek DMD-beteget segítő, elsődleges nem hivatásos gondozó felnőttek jellemzői

| A gondozó jellemzői, n=25 (n=válaszadók száma) | Gondozók száma (%) / Átlag (standard deviáció) |
|--|--|
| nő (n=25) | 21 (84%) |
| életkor, év (n=25) | 39,1 (SD=5,7) |
| családi állapot | |
| egyedülálló | 1 (4%) |
| házas vagy együtt él | 19 (76%) |
| elvált vagy külön él | 4 (16%) |
| özvegy | 1 (4%) |
| foglalkoztatottság (n=25) | |
| aktív dolgozó | 11 (44%) |
| nyugdíjas | 1 (4%) |
| háztartásbeli | 5 (20%) |
| egyéb | 8 (32%) |
| mióta gondozza a beteget, év (n=25) | 7,8 (SD=4,5) |
| egészségi állapot, EQ-5D index (n=22) | 0,769 (SD=0,216) |
| egészségi állapot, EQ VAS (n=25) | 76,8 (SD=15,2) |



3. ábra. Átlagos általános egészségi állapot (EQ-5D index) és funkcionális állapot (Barthel Index), a családtagok által nyújtott gondozás heti időtartama és az egészségügyi ellátással való elégedettség korcsoportonként a hatéves és idősebbek között

Megjegyzés – Betegszámok korcsoportonként: Barthel Index (n=37): 6, 10, 7, 8 és 5; Gondozási idő (n=46): 11, 10, 7, 11 és 6; Egészségügyi ellátással való elégedettség Likert-skála (n=43): 10, 10, 7, 9 és 6; EQ-5D (n=40): 8, 10, 7, 8 és 6.

Az egészségügyi ellátással való elégedettséget (1–10) megszoroztuk tízzel az átláthatóbb ábrázolás miatt.

A BI, EQ-5D index és az elégedettség skálán a magasabb érték jobb állapotot/elégedettséget jelent.

Megbeszélés

Keresztmetszeti felmérés keretében vizsgáltuk a DMD-betegek és gondozóik életminőségét, az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét és a betegek önellátását, mindennapi tevékenységét segítő családtagokra háruló terheket.

A betegség jellegével és a rendelkezésre álló gyógyszeres terápiákkal összhangban az egészségügyi ellátások között a gyógyszerek a terápia kisebb hányadát alkották, a gyógyászati segédeszközök közül elsősorban a mozgást elősegítő eszközök fordultak elő gyakrabban (**2. táblázat**). A járóbeteg szakorvosi és diagnosztikus vizsgálatok sokrétűek voltak. Kórházi felvételre a betegek közelítőleg harmada került a felmérést megelőző év során (**3. táblázat**). A diagnosztikus eszközök vonatkozásában egyre több szakirodalmi adat utal arra, hogy a végtag-MR-vizsgálatnak jelentős szerepe lehet a betegség felmérésében (különösen kisgyermeknél), monitorozásában és kimeneti mérceként is alkalmazható multicentrikus klinikai vizsgálatokban^{12–14}. Mintánkban mindössze egy gyermeknél történt végtag-MR-vizsgálat az elmúlt 12 hónap során, a háttérben szakmai és hozzáférési okok egyaránt állhatnak (**3. táblázat**). Az MR jelentőségének növekedésével a jövőben várhatóan egyre nagyobb igény lesz erre a képalkotó eljárásra a DMD-ellátásban.

A mindennapi tevékenységek nehezítettségét a Barthel Index (BI) kérdőívvel mértük, melyet több DMD-vizsgálatban is alkalmaztak, hazai felmérésről azonban nem tudunk. *Nair* és munkatársai (n=30, életkor 4 év, BI-átlag 70,8 SD=12,7) szoros kapcsolatot találtak a motorosfunkció-tesztek és a BI között¹⁵. *Brunherotti* és munkatársai elemzésükben (n=31) szoros korrelációt igazoltak a BI és a légzésfunkciós paraméterek között¹⁶. *Lue* és munkatársai ugyanakkor felhívták a figyelmet a BI validitásával kapcsolatban arra, hogy a skála DMD-ben úgynevezett padlóeffektust mutat (azaz a betegek jelentős hányada, 15–20%-a, a skála legkisebb értékére koncentrálódik), emiatt nem képes differenciálni a rossz állapotú betegek között¹⁷. Vizsgálatunkban a 7–17 évesek több mint 20%-a jelölt meg minimumértéket a BI sík talajon járás, lépcsőn járás, székből ágyba átszállás, személyes toalett, WC-használat, fürdés, illetve öltözködés/vetkőzés dimenzióiban (**2. ábra**). Szakirodalmi adatok alapján a hétéves életkor határpontnak tekinthető a betegség progressziója, a mozgásképesség rosszabbodása szempontjából¹⁸. Eredményeink egyrészt megerősítik a BI mércére vonatkozó padlóeffektust, másrészt rávilágítanak arra, hogy mennyire alapvető tevékenységekben lehet szüksége segítségre már akár hétéves kortól a súlyos állapotú DMD-betegeknek². *Uzark* és munkatársai azt találták, hogy az idősebb (13–18 évesek) fiúk pszichoszociális életminősége jobb volt, mint a fiatalabbaké (8–12 évesek)¹⁹. Vizsgálatunkban a 15–17 éves korcsoportban az életminőség-átlagértékek javulását láttuk jelentős szórás mellett (**3. ábra**), érdemes lenne nagyobb betegszám bevonásával célzottan vizsgálni a tinédzserkori életminőség-változásokat a hazai betegek körében.

Ismereteink szerint az EQ-5D általános egészségi állapot kérdőívvel korábban nem közöltek eredményeket DMD-ben. Ez az egyszerű, kétoldalas kérdőív kiemelt jelentőséggel bír egészség-gazdaságtani elemzésekben. A kérdésekre adott válaszokból számolt, társadalmi preferencián alapuló hasznosság értéket (EQ-5D indexet) ugyanis elterjedten alkalmazzák különböző beavatkozások eredményességének, a beavatkozások által megnyert jó egészségben eltöltött életevek (minőségi életevek, angolul: quality adjusted life years, QALYs) összehasonlítására és költség-hatékonysági elemzésekre. Betegeink körében az EQ-5D-5L elsősorban a mozgékony, önálló, szokásos tevékenységek területén mutatott problémákat (**1. ábra**), megerősítve ezzel a BI kérdőív eredményeit és szoros szignifikáns kapcsolatot igazoltunk a két kérdőív között (**3. ábra**). Fontos lenne tovább vizsgálni az EQ-5D alkalmazhatóságát DMD-ben, nagyobb betegszámú

felmérésben feltérképezni az „átjárhatóságot” a két kérdőív között, EQ-5D-értékek hiányában a BI-ből lehetne becslést végezni a hasznosság értékre QALY-számításokhoz, ahogy ez más betegségek-nél bevett gyakorlat²⁰. Szükséges lenne mielőbb Magyarországra is validálni a kérdőív gyermekkorra javasolt változatát, az EQ-5D-Y kérdőívet.

A krónikus gondozást igénylő beteg családtagjaira háruló fizikai, pszichés, társadalmi hatások, a gondozó(k) életminőségére gyakorolt hatások mérése rendkívül nehéz és kevés a validált módszer (például ZBI, Caregiver Strain Index, Self Rated Burden Scale, CarerQoL)^{21–23}. Vizsgálatunkban a gondozók demográfiai jellemzőire, egészségi állapotára (EQ-5D) és a családra háruló különböző gondozási tevékenységek feltérképezésére, azok időtartamára fókuszáltunk. Az 50 gyermek közül 25 esetben (50%) töltötték ki a gondozói kérdőívet (**4. táblázat**). Közülük a többség (n=19, 76%) párkapcsolatban vagy házasságban élt, szakértői tapasztalatok szerint ez az átlagosnál magasabb arány, sok DMD-gyermeket egyedülálló szülő nevel. A családi gondozási tevékenységek ideje a teljes gyermekmintára vetítve igen jelentős volt, átlagosan 69,4 (SD=89,3) óra/beteg/hét. Az informális ellátás mérésekor számos módszertani kérdés merül fel, és ez különösen igaz a gyermekkorra. A BURQOL-RD nemzetközi kutatásban ugyanazt a kérdéssort alkalmaztuk felnőtt és gyermek betegek gondozói részére mind a 10 vizsgált ritka betegségben. Gyermekkor esetén azonban nehéz eldönteni, hogy például az etetést, ételek elkészítését, fürdést hány éves kortól tekintünk a betegséggel összefüggő feladatnak? DMD-ben a felső végtagok gyengesége fokozatosan romlik, már 8–10 éves korban szükség lehet az etetésre, mert a kanalat sem tudja a szájához emelni a beteg gyermek. Megoszlanak az álláspontok arra vonatkozóan is, hogy napi hány óra gondozási idővel számolhatunk egy főre, hiszen a gondozónak önmagát is el kell látnia²⁴. Ugyanakkor számos munka párhuzamosan is végezhető (például a gyermek felügyelete és főzés), ezek idejét nehéz egybevonni²⁵. Szükség lenne mielőbb a felhasznált erőforrások (beleértve a nem hivatásos gondozók feladatait is) valid mérésére alkalmas kérdőív kifejlesztésére DMD-ben, hasonlóan, ahogy dementiában történt²⁶. Másrészt eredményeink megbízhatóságát erősíti, hogy a család által a beteg gondozására fordított idő szoros kapcsolatot mutatott a betegek általános egészségi állapotával (EQ-5D index) és funkcionális képességeivel (Barthel Index) (**3. ábra**). Az egészségügyi ellátással való elégedettség és az életminőség-mércék nem mutattak szoros összefüggést. Úgy tűnik, a betegek és gondozók ez irányú elégedettségét egyeb-

tényezők is jelentősen befolyásolják, érdemes lenne ezen a területen kvalitatív vizsgálatokat végezni.

A családra háruló gondozási terhek rávilágítanak arra is, hogy a DMD kezelésében kiemelt jelentőségű a mozgás- és önellátási képesség minél szélesebb körű, és minél további megtartása. A korszerű, sok esetben igen költséges gyógyászati segédeszközök kulcsfontosságúak az önellátás szempontjából és ez különösen igaz a felnőttkorra. Egy Dániában végzett felmérésben a felnőtt DMD-betegek (n=77) jelentős része nem tudott dolgozni (rokkantnyugdíjas volt), de négy kivétellel mindegyik egyedül élt és minden betegnek volt saját autója. A betegek jelentős többsége úgy érezte, képes részt venni az általa igényelt aktivitásokban, életminőségét jónak tartotta²⁷. DMD-ben a rendelkezésre álló gyógyszerek szükségessége miatt azok költsége elenyésző sok más ritka betegséghez képest, gyógyászati segédeszközökkel azonban, úgy tűnik, jelentős egészségnyereség érhető el. Érdemes lenne megvizsgálni a továbblépési lehetőségeket ez irányban a DMD-betegek ellátásában.

Kérdőíves felmérésünk korlátokkal bír, melyeket korábbi közleményünkben részletesen kifejtettünk⁸. Kiemelendőnek tartjuk, hogy az internetes önkitöltős kérdőíves felmérésbe a betegborzás betegszervezeteken keresztül történt, minden válasz, beleértve a DMD-diagnózist is, a betegek bevallásán alapult. A kérdőív, mivel egy több betegségre kiterjedő, nemzetközi vizsgálat része volt, csak részben volt adaptálható DMD-betegségre, illetve a hazai viszonyokra. Ugyanakkor felmérésünk – ismereteink szerint – elsőként nyújt széles körű, nemzetközi összehasonlításra alkalmas adatokat a hazai DMD-betegek életminőségéről, egészségügyi ellátásáról és a családra háruló terhekről. Eredményeink, meggyőződésünk szerint a betegséggel összefüggő egyéni és családi szintű problémák feltárása értékes adatokat szolgál a DMD-ellátásban dolgozók részére, és elősegíti a DMD-betegek ellátásának javítását az egészségügyi és szociális szférában egyaránt. A betegségteher társadalmi szintű megközelítése révén nélkülözhetetlen alapadatokat nyújt új, hatékony eljárások, terápiák egészség-gazdaságtani elemzéséhez és a társadalombiztosítási támogatási döntéshozatalhoz.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a betegeknek és hozzátartozóiknak a vizsgálatban való részvételért. Külön köszönet illeti a betegszervezeteket, akik aktív munkája nélkül a BURQOL-RD európai projekt hazai megvalósítása nem jött volna létre: Ritka és Velezületett Rendellenességgel élők Országos Szövetsége (RIROSZ); Gyógyító József

Alapítvány – Izombeteg Gyermek Alapítványa (Duchenne betegekért DMD), Misko Alapítvány. A kutatást értékes szakértői munkájával a BURQOL-RD magyarországi Tudományos Tanácsadói Tanácsadó testülete segítette, melynek tagjai: Boncz Imre dr., a testület elnöke (Pécsi Tudományegyetem, PTE), Czirják László dr. (PTE), Halász Adrienn dr. (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet), Kosztolányi György dr. (PTE), Melegh Béla dr. (PTE), Molnár Mária Judit dr. (Semmelweis Egyetem, SE), Mészáros Ágnes dr. (SE), Pfliegler György dr. (Debreceni Egyetem), Szegedi Márta dr. (Emberi Erőforrások Minisztériuma), Szőnyi László Pál dr. (SE). Köszönet illeti a BURQOL-RD kutatócsoportot a nemzetközi kutatásban végzett munkájáért: Pedro Serrano-Aguilar, Renata Linertová, Julio López-Bastida, Juan Oliva-

Moreno, Manuel Posada de la Paz, Manuel Hens Pérez, Ignacio Abaitua, Rosa Sánchez de Vega García, Claudia Delgado (Spanyolország); Domenica Taruscio, Yllka Kodra, Arrigo Schieppati, Giovanni Fattore, Marianna Cavazza (Olaszország); Rumen Stefanov, Georgi Iskrov (Bulgária); Panos Kanavos, Elena Nicod, Aris Angelis (Egyesült Királyság); Johann-Matthias Graf von der Schulenburg, Alexander Kuhlmann (Németország); Ulf Persson, Ola Ghatnekar (Svédország); Karine Chevreul, Karen Brigham (Franciaország). A kutatás az Európai Unió (EU) Health Programme (grant A101205) és a Közszolgáltatások közgazdasági és irányítási kérdéseinek (oktató, továbbképző és kutató) Központja Alapítvány támogatásával készült; az EU nem felel a jelen közleményben közölt információkért.

IRODALOM

- Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:482-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9:77-93. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70271-6)
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
- Moxley RT 3rd, Pandya S, Ciafaloni E, Fox DJ, Campbell K. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. *J Child Neurol* 2010;25:1116-29. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073810371004>
- Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy: An international, cross-sectional study. *Neurology* 2014;83:529-36. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000669>
- Kosztolányi G. Hungarian national plan and strategy for rare diseases. *Orv Hetil* 2014;155:325-8. [Hungarian] <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29820>
- Linertova R, Serrano-Aguilar P, Posada-De-La-Paz M, Hens-Perez M, Kanavos P, Taruscio D, et al. Delphi approach to select rare diseases for a European representative survey. The BURQOL-RD study. *Health Policy* 2012;108: 19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.08.001>
- Péntek M, Kosztolányi G, Melegh B, Halász A, Pogány G, Baji P, et al. Cystic fibrosis — disease burden and health-related quality of life of patients and their caregivers: results of the European BURQOL-RD survey in Hungary. *Orvosi Hetilap* 2014;155:1669-80. [Hungarian] <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.30016>
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-9903-x>
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
- Egészségügyi Szakmai Kollégium Fizikális Medicina Rehabilitáció és Gyógyászati Segédeszköz Tagozat és Tanács. [cited 2014; Available from: <http://www.rehab-kollegium.com/rehabilitacios-programok-es-rehabilitacios-ellatasi-protokollok/reszletes-resz/fueggelek#TOC-Barthel-Index>
- Forbes SC, Walter GA, Rooney WD, Wang DJ, Devos S, Pollaro J, et al. Skeletal muscles of ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: validation of multicenter study of evaluation with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2013;269:198-207. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.13121948>
- Forbes SC, Willcocks RJ, Triplett WT, Rooney WD, Lott DJ, Wang DJ, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy assessment of lower extremity skeletal muscles in boys with Duchenne muscular dystrophy: a multicenter cross sectional study. *PLoS One* 2014;9:e106435. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106435>
- Finanger EL, Russman B, Forbes SC, Rooney WD, Walter GA, Vandeborne K. Use of skeletal muscle MRI in diagnosis and monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23:1-10, ix. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2011.11.004>
- Nair KP, Vasanth A, Gourie-Devi M, Taly AB, Rao S, Gayathri N, et al. Disabilities in children with Duchenne muscular dystrophy: a profile. *J Rehabil Med* 2001;33:147-9. <http://dx.doi.org/10.1080/165019701750300591>
- Brunherotti MA, Sobreira C, Rodrigues-Junior AL, De Assis MR, Terra Filho J, Baddini Martinez JA. Correlations of Egen Klassifikation and Barthel Index scores with pulmonary function parameters in Duchenne muscular dystrophy. *Heart Lung* 2007;36:132-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2006.07.006>

17. *Lue YJ, Lin RF, Chen SS, Lu YM.* Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25:325-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70523-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70523-6)
18. *Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, A DA, et al.* Long term natural history data in ambulant boys with duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014;9:e108205. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108205>
19. *Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K, et al.* Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2012;130:e1559-66.
20. *Dakin H.* Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:151. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-11-151>
21. *Read J, Kinali M, Muntoni F, Garralda ME.* Psychosocial adjustment in siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:340-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.011>
22. *Pangalila RF, van Den Bos GA, Stam HJ, van Exel NJ, Brouwer WB, Roebroek ME.* Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* 2012;34:988-96. <http://dx.doi.org/10.3109/09638288.2011.628738>
23. *Thomas PT, Rajaram P, Nalini A.* Psychosocial challenges in family caregiving with children suffering from Duchenne muscular dystrophy. *Health Soc Work* 2014;39:144-52. <http://dx.doi.org/10.1093/hsw/hlu027>
24. *van Den Berg B, Brouwer WB, Koopmanschap MA.* Economic valuation of informal care. An overview of methods and applications. *Eur J Health Econ* 2004;5:36-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-003-0189-y>
25. *Koopmanschap MA, van Exel JN, van Den Berg B, Brouwer WB.* An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare. *Pharmacoeconomics* 2008;26:269-80. <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826040-00001>
26. *Wimo A, Gustavsson A, Jonsson L, Winblad B, Hsu MA, Gannon B.* Application of Resource Utilization in Dementia (RUD) instrument in a global setting. *Alzheimers Dement* 2013;9:429-435 e417.
27. *Madsen A, Rahbek J, Werge B, Marquardt J, Gredal O, Steffensen B.* Living conditions and quality of life in adults with Duchenne muscular dystrophy – A Danish survey. *Neuromuscular Disorders* 2014;24:913. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.06.394>

COMPARISON TACHOCOMB WITH SURGIWRAP, SURGICEL AND LYODURA IN EPIDURAL FIBROSIS: AN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Huseyin KARASU¹, Işıl GÜZEL²

¹Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş, Turkey
²Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0195> | www.elitmed.hu

Objectives – We designed this study to evaluate the effect of TachoComb and to compare it with SurgiWrap, Surgicel, and Lyodura in an experimental rat model for epidural fibrosis (EF).

Methods – This prospective and experimental rat model study was performed at Dicle University, School of Medicine, Department of Neurosurgery, in Diyarbakır, Turkey, between January 2005 and June 2005, using 50 Sprague Dawley rats (30 female and 20 male) with a mean weight of 290 g. The rats were divided into five groups: TachoComb, Surgicel, SurgiWrap, Lyodura, and control.

Results – Eight weeks after laminectomy, the rats were killed and EF was evaluated. EF was statistically different between the groups. The lowest EF score was in the TachoComb group ($F=6.915$, $p<0.001$).

Conclusions – According to this study, TachoComb was found to be a more effective agent in decreasing EF than Surgicel, SurgiWrap, or Lyodura.

Keywords: epidural fibrosis, TachoComb, SurgiWrap, Surgicel, Lyodura

A TACHOCOMB ÖSSZEHASONLÍTÁSA SURGIWRAPPAL, SURGICELLEL ÉS LYODURÁVAL EPIDURALIS FIBROSISBAN: KÍSÉRLETES PATKÁNYMODELL

Karasu H, MD; Güzel I, MD

Ideggyogy Sz 2016;69(5–6):195–200.

Célkitűzés – A TachoComb hatásának vizsgálata és összehasonlítása SurgiWrappal, SurgiCellel és Lyodurával az epiduralis fibrosis kísérletes patkánymodelljében.

Módszerek – A prospektív és kísérletes patkánymodell-vizsgálat Törökországban, Diyarbakırban, a Dicle Egyetem Orvosi Karának Idegsebészeti Tanszékén történt 2005. január és 2005. június között. Ötven Sprague–Dawley-patkányt (30 nőstény, 20 hím) vizsgáltak, átlagos súlyuk 290 g volt. A patkányokat öt csoportra osztották: TachoComb-, Surgicel-, SurgiWrap-, Lyodura- és kontroll-csoport.

Eredmények – A patkányok vizsgálata a laminectomia után nyolc héttel történt: az epiduralis fibrosis gyakorisága eltérő volt a különböző csoportok között. Az epiduralis fibrosis pontszáma a TachoComb-csoportban volt a legalacsonyabb ($F=6,915$, $p<0,001$).

Következtetés – A vizsgálat eredménye szerint a TachoComb hatékonyabb szer az epiduralis fibrosis csökkentésére, mint a Surgicel, SurgiWrap és a Lyodura.

Kulcsszavak: epiduralis fibrosis, TachoComb, SurgiWrap, Surgicel, Lyodura

Correspondent: Dr. Huseyin KARASU, Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Recep Tayyip Erdoğan Bulvarı (Gaziantep Kahramanmaraş Yolu) No:14, 46050 Kahramanmaraş Merkez, Turkey. Telephone: +90-532-3303666, fax: +90-412-248-8523. E-mail address: drhuseyinkarasu@gmail.com

Érkezett: 2014. augusztus 4. Elfogadva: 2015. február 24.

Failed back surgery syndrome (FBSS) is a serious complication that affects 13%–61% of patients undergoing spinal surgery. It presents with intractable pain and varying degrees of functional incapacity^{1,2}. The causes of this complication are inadequate surgery, recurrent herniation, and formation of epidural fibrosis (EF)³. Maroon et al. reported an association between EF and adverse clinical outcomes following spinal surgery⁴. After that, many researchers focused on preventing EF by applying various materials to the laminectomy area during surgery, such as cepa extract-allantoin and heparin mixture⁵; mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporine A⁶; nonsteroidal anti-inflammatory drugs⁷; and FloSeal (a gelatin-containing thrombin-based hemostatic agent)⁸.

TachoComb is a ready-to-use hemostatic agent consisting of a collagen sheet coated on one side with human fibrinogen, bovine thrombin, and bovine aprotinin⁹. TachoComb has also been reported to be hemostatic and to have potentially barrier-forming properties¹⁰. Surgicel and SurgiWrap have also been reported to be hemostatic and antifibrotic in different studies^{11,12}.

In this study, we aimed to evaluate the possible preventative effects of TachoComb, Surgicel, SurgiWrap, and Lyodura in EF in an experimental rat model.

Material and methods

SURGICAL PROCEDURE

We conducted this prospective rat model study at Dicle University, School of Medicine, Department of Neurosurgery, in Diyarbakir, Turkey, between January 2005 and June 2005. The study was approved by the animal research ethical committee of Dicle University (Ethical Approval Letter date: 08.03.2005; protocol no: 02-28). We used 50 Sprague Dawley rats (30 female and 20 male) with a mean weight of 290.2±35.4 g for this prospective experimental study. Fifty mg/kg ampicillin sodium (Duobactam, Eczaciba i-Istanbul-Turkey) was injected subcutaneously one hour prior to and after the surgical procedure. The rats were anesthetized with 35 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar®, Pfizer-Lüleburgaz-Turkey, 2003) and 5 mg/kg xylazine (Rompun®, Bayer-Istanbul-Turkey). The rats underwent laminectomy at the lumbar L2-L5 levels. The lumbar area was shaved and sterilized with povidone-iodine solution (Biocadin®, Kansuk-Istanbul-Turkey). A 4-cm longitudinal incision was made and homeostasis was maintained with surgi-

cal gauze. Bipolar cautery was not used. The paravertebral muscles were dissected, the spinous processes were exposed, and the laminectomy was performed. The procedure was the same in all rats. The rats were then divided into five groups of ten rats each: the TachoComb group, the SurgiWrap group, the Surgicel group, the Lyodura group, and the control group.

ADMINISTRATION OF ANTIFIBROTIC AGENTS

In the study groups, TachoComb, SurgiWrap, Surgicel, or Lyodura was applied to the laminectomy site; in the control group, no material was applied. The wounds were anatomically closed with the same suture material, with a mean surgery time of 30±2.8 minutes.

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

The rats were killed at eight weeks, as recommended by Cook et al., by means of an overdose of intravenous sodium pentobarbital (60 mg/kg). Each rat's lumbar spine was removed *en bloc* with the paraspinal musculature and fixed in 10% buffered formalin solution for 1 week and then placed in decalcifying solution until complete decalcification. The laminectomy site was identified and three 2-mm-thick sections were obtained. Each section was embedded in paraffin, and serial sections (5 mikrom) were cut with a microtome and stained with hematoxylin and eosin (HE) for examination. All sections were examined by a pathologist (SC) who was blinded to the groups.

EF was determined according to the system reported by He et al.¹²: Grade 0, the dura is free of scar tissue; Grade 1, only thin fibrous bands are observed between the scar tissue and the dura; Grade 2, continuous adherence is observed in less than two thirds of the laminectomy defect; and Grade 3, scar tissue adherence is large, affecting more than two-thirds of the laminectomy defect, or the adherence extends to the nerve roots. Another scoring system as stated in a previous report in the literature for gross evaluation of peridural fibrosis to investigate the quantity of the peridural fibrosis with another scoring system was used in this study¹³ (Table 1).

Statistical analysis

The data were analyzed using the Kruskal–Wallis nonparametric test. The chi-square test was used to compare the data between groups. The mean values

of the groups were analyzed by using one-way ANOVA followed by the post-hoc Bonferroni test for multiple comparison. $P < 0.05$ was deemed statistically significant. The statistical analysis was performed using SPSS software (version 15.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Superficial wound infection was seen only in three (6%) of the rats, and there were no other complications. The skin sutures were removed at postoperative day 10.

The EF score was found to be highest in the control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of rat gender ($p > 0.05$). The lowest score was in the TachoComb group, followed by the SurgiWrap, Surgicel, and Lyodura groups (**Table 2**). There was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). **Figure 1** summarizes the mean EF grade scores; the lowest score was in the TachoComb group and the highest was in the control group ($F = 6.915, p < 0.001$).

On the histopathological evaluation of the groups according to the grading system described in **Table 1**, there was a statistically significant difference between the groups (**Table 3**) and the highest EF scar score was in the control group in all sites (intramuscular scar, middle scar, deep scar, dural adhesion, and new bone formation) ($p < 0.001$) (**Figure 2**). The TachoComb group showed the lowest scar scores (**Figure 3**) and there was a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). There were no grade 3 scars in any sites in the TachoComb group.

Table 1. Scoring system for detailed evaluation of epidural fibrosis

| Score | Description |
|--------------------|------------------------------------|
| Intermuscular Scar | |
| 0 | No scar between paraspinal muscles |
| 1 | Minimal scar tissue |
| 2 | Moderate scar tissue |
| 3 | Thick scar tissue |
| Middle Scar | |
| 0 | No scar present |
| 1 | Thin layer of scar |
| 2 | Moderate scar tissue |
| 3 | Thick scar tissue |
| Deep Scar | |
| 0 | No scar present |
| 1 | Thin layer of scar |
| 2 | Moderate scar tissue |
| 3 | Thick scar tissue |
| Dural adhesion | |
| 0 | Absent with good anatomical plane |
| 1 | Moderate adhesion |
| 2 | Thick and tenacious |
| New bone formation | |
| 0 | None |
| 1 | Minimal |
| 2 | Moderate |
| 3 | Thick |

Discussion

FBSS is a clinical condition described as chronic, disabling and persistent symptoms following spine surgery that are non-responsive to treatment modalities¹⁴. The causes of FBSS may be classified as lat-

Table 2. Epidural fibrosis grade score of the groups

| Grade score (Rat no) | TachoComb group | SurgiWrap group | Surgicel group | Lyodura group | Control group |
|----------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|
| 1 | 1 | 0 | 2 | 3 | 3 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 5 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 6 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 7 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 8 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| 9 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 10 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 |

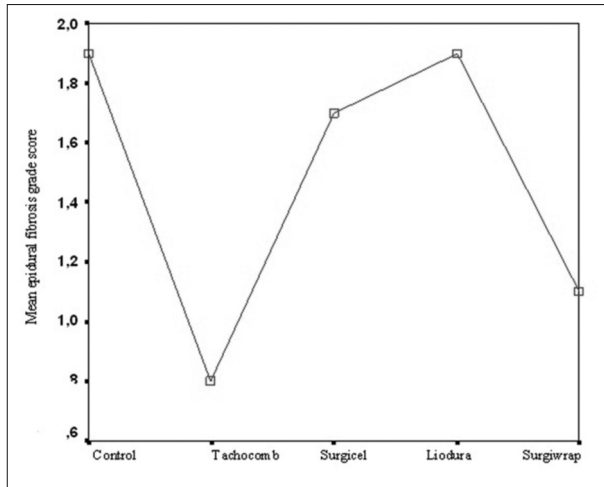


Figure 1. The mean epidural fibrosis score of the groups

eral recess syndrome, spinal stenosis, adhesive arachnoiditis, recurrent herniation, peridural fibrosis, and spinal instability. However, the main causes are still postoperative EF and adhesions¹⁵. After Maroon et al.⁴ reported an association between EF and adverse clinical outcomes following spinal surgery, many researchers have been focused on preventing postoperative EF^{5-9, 13}.

We designed this prospective and experimental rat model study to evaluate the antifibrotic effects of TachoComb, a ready-to-use hemostatic agent consisting of a collagen sheet coated on one side with human fibrinogen, bovine thrombin, and bovine aprotinin⁹. We also evaluated the effects of Surgicel, SurgiWrap, and Lyodura in EF and compared these materials with TachoComb and the control group. Postoperative EF scores were found to be statistically significantly lower in the TachoComb group, but applying TachoComb did not completely prevent EF. SurgiWrap was the second-most successful agent in preventing EF, followed by Surgicel and Lyodura. All of these materials were found to be more effective in preventing EF when compared with the control group. The limitation of our study may be the evaluation of the fibrosis score by only a single pathologist; if two independent pathologists had done the scoring on the histological evaluation of scar tissue deposits, the value of our study may have been higher.

Various barrier-forming materials have been used to prevent postoperative scar formation. These agents may have local or systemic effects. Systemic agents include nonsteroidal anti-inflammatory drugs and steroids^{15, 16}, and local agents include barrier-forming materials, such as DuraGen¹⁷, Adcon-L¹⁸, vicryl mesh¹⁹, Silastic²⁰, Gore-Tex²¹ and

Table 3. Description of scar site and comparison epidural fibrosis score of the study groups

| EF scar grade | Description of scar site and the study groups | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|---|---|----|---|----|---|---|----|----|----|---|---|----|---|----|---|-----|----|---|----|---|
| | IMS | | | | MS | | | | DS | | | | DA | | | | NBF | | | | |
| | C | T | SC | L | SW | C | T | SC | L | SW | C | T | SC | L | SW | C | T | SC | L | SW | |
| Grade 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 4 | 4 | 0 | 5 |
| Grade 1 | 1 | 5 | 3 | 0 | 4 | 1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 7 | 5 | 4 | 7 | 5 | 5 | 3 | 5 |
| Grade 2 | 0 | 2 | 5 | 4 | 4 | 3 | 5 | 6 | 3 | 5 | 2 | 4 | 4 | 3 | 0 | 6 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Grade 3 | 9 | 0 | 2 | 6 | 2 | 6 | 0 | 2 | 7 | 5 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

IMS: intramuscular scar; MS: middle scar; DS: deep scar; DA: dural adhesion; NBF: new bone formation; EF: epidural fibrosis; C: control group; T: TachoComb group; SC: Surgicel group; L: Lyodura group; SW: SurgiWrap group

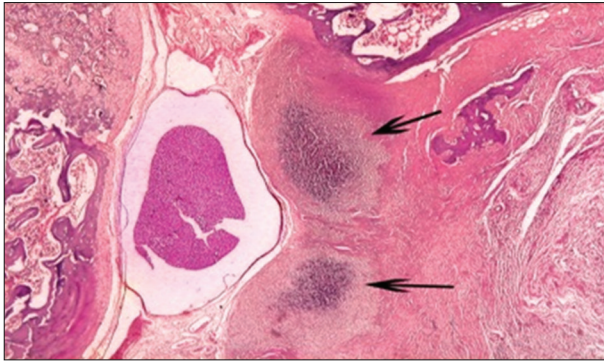


Figure 2. The arrows show the grade 3 intermuscular scar, deep scar and new bone formation in control group

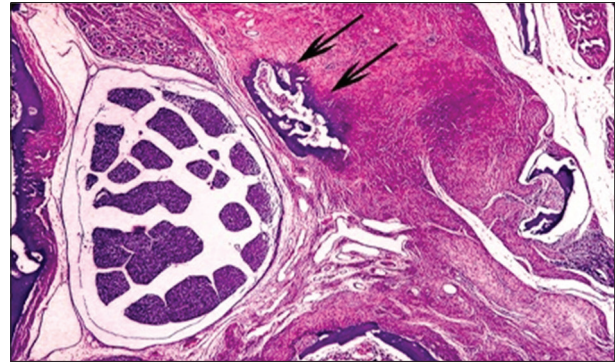


Figure 3. Photograph of grade 2 intermuscular score and new bone formation in Tachocomb group

GAO²². Brzezicki et al. (23) designed an experimental study similar to ours. They used TachoComb in a laminectomy rat model and found EF and postoperative somatosensory-evoked potentials in the medulla. They also found that EF was lower and somatosensory-evoked potentials were higher in the TachoComb group. Lee et al.¹⁰ reported the preventative effects of TachoComb in EF compared with

Spongostan and Tabotamp, finding that TachoComb was more effective in reducing EF than Spongostan and Tabotamp. Our findings were similar to these: TachoComb was better at preventing EF, but did not completely prevent it.

In conclusion, we think that TachoComb is an effective agent to reduce EF, and this effect is better than with Surgicel, SurgiWrap, or Lyodura.

REFERENCES

1. Duggal N, Mendiondo I, Pares HR, Jhavar BS, Das K, Kenny KJ, Dickman CA. Anterior lumbar interbody fusion for treatment of failed back surgery syndrome: an outcome analysis. *Neurosurgery* 2004;54:636-43. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000108423.87889.9E>.
2. Winkelmueller M, Winkelmueller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996;85:458-67. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1996.85.3.0458>.
3. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine* 1996;21:626-33. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199603010-00017>.
4. Maroon JC, Abla A, Bost J. Association between peridural scar and persistent low back pain after lumbar discectomy. *Neurol Res* 1999;21:S43-S46.
5. Temiz C, Temiz P, Sayin M, Ucar K. Effect of cepea extract-heparin and allantoin mixture on epidural fibrosis in a rat hemilaminectomy model. *Turk Neurosurg* 2009;19:387-92.
6. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16:1525-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-007-0344-8>.
7. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008;17:451-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-007-0580-y>.
8. Dogulu F, Durdag E, Cemil B, Kurt G, Ozgun G. The role of FloSeal in reducing epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Neurol Neurochir Pol* 2009;43:346-51.
9. Agus GB, Bono AV, Mira E, Olivero S, Peilowich A, Homdrum E, Benelli C. Haemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. Ready to use and rapid haemostatic agent. *Int Surg* 1996;81:316-9.
10. Lee JY, Ebel H, Friese M, et al. Influence of TachoComb in comparison to local hemostatic agents on epidural fibrosis in a rat laminectomy model. *Minim Invas Neurosurg* 2003;46:106-9.
11. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicel. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:12-7.
12. Schug-Pass C, Sommerer F, Tannapfel A, Lippert H, Köckerling F. Does the additional application of a polylactide film (SurgiWrap) to a lightweight mesh (TiMesh) reduce adhesions after laparoscopic intraperitoneal implantation procedures? Experimental results obtained with the laparoscopic porcine model. *Surg Endosc* 2008;22:2433-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-008-9876-1>.
13. Kemaloglu S, Ozkan U, Yilmaz F, Nas K, Gur A, Acemoglu

- H, et al.* Prevention of spinal epidural fibrosis by recombinant tissue plasminogen activator in rats. *Spinal Cord* 2003; 41(8):427-31.
14. *Hayek SM, Helm S, Benyamin RM, Singh V, Bryce DA, Smith HS.* Effectiveness of spinal endoscopic adhesiolysis in post lumbar surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician* 2009;12:419-35.
 15. *He Y, Revel M, Loty B.* A quantitative model of post-laminectomy scar formation: effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine* 1995;20:557-63. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199503010-00010>.
 16. *Nakano M, Matsui H, Miaki K, et al.* Postlaminectomy adhesion of the cauda equina-inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on cauda equine in rats. *Spine* 1998; 23:298-304. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199802010-00003>.
 17. *Tatsui CE, Martinez G, Li X, et al.* Evaluation of DuraGen in preventing peridural fibrosis in rabbits. *J Neurosurg (Spine)* 2006;4:51-9. <http://dx.doi.org/10.3171/spi.2006.4.1.51>.
 18. *de Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, et al.* Clinical assesment of a novel anti-adhesion barrier gel: Prospective, randomized, multi-center, clinical trial of ADCON-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop* 1998;27:111-20.
 19. *Akdemir H, Pasaoglu A, Selcuklu A, et al.* Prevention of adhesions after laminectomy: an experimental study in dogs. *Res Exp Med* 1993;193:39-46. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02576209>.
 20. *Barbera J, Gonzalez J, Esquerdo J, et al.* Prophylaxis of the laminectomy membrane-an experimental study in dogs. *J Neurosurg* 1978;49:419-24. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0419>.
 21. *Bora H, Aykol S, Akyurek N, et al.* Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external irradiation vs. spinal membrane application. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001;51:507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01647-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01647-9).
 22. *Liu S, Boutrand J.P, Tadie M.* Use of a collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2001;94(Suppl 1):61-7. <http://dx.doi.org/10.3171/spi.2001.94.1.0061>.
 23. *Cook SD, Prewett AB, Dalton JE, Whitecloud TS 3rd.* Reduction in perineural scar formation after laminectomy with Polyactive membrane sheets. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994;15;19(16):1815-25.

A DEGENERATÍV SPONDYLOLISTHESIS INSTRUMENTÁLT FÚZIÓS SEBÉSZI KEZELÉSÉNEK HATÁSA AZ ÉLETMINŐSÉGRE

SÁRÓ Enikő¹, MISIK Ferenc², BANCZEROWSKI Péter^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Idegsebészeti Tanszék, Budapest
²Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0203> | www.elitmed.hu

THE CHANGES IN QUALITY OF LIFE AFTER INSTRUMENTED SURGICAL FUSION OF DEGENERATIVE SPONDYLOLISTHESIS

Sáró E, MD; Misik F, MD; Banczerowski P, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(5-6):203-209.

Bevezetés – A spondylolisthesis kezelésével kapcsolatban a mai napig nincs egységes álláspont a nemzetközi irodalomban, ugyanakkor hosszú távon a kórkép kezelésére annak szociális és gazdasági vonatkozásai miatt is kiemelt figyelmet kell fordítani. Tanulmányok sora vizsgálta a különböző kezelési módok, többek között az instrumentált fúziós eljárás sikerességét, de egységes irányelv azóta sem született. Magyarországon nem áll rendelkezésre vizsgálat azzal kapcsolatban, hogy az instrumentált fúziós sebészeti eljárás hogyan befolyásolja a spondylolisthesisben szenvedő betegek életminőségét. A jelen felmérésben spondylolisthesis miatt fúziós sebészeti eljárással kezelt betegek életminőségét vizsgáltuk.

Módszer – Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben 2011. január 1. és 2012. június 30. között spondylolisthesis miatt fúziós műtéten átesett betegek csoportjait vizsgáltuk az Oswestry Low Back Disability Questionnaire segítségével. A betegek eredménytelen konzervatív kezelést követően kerültek műtéti beavatkozásra. Az értékelés során arra kerestük a választ, hogy a betegek állapota, életminősége hogyan változott a műtétet követően. Az eredmények értékelésekor páros mintás t-próbát alkalmaztunk.

Eredmények – Az általunk vizsgált 97 beteg közül 88 számolt be különböző mértékű állapotjavulásról átlagosan egy évvel a műtét után, két beteg állapota a műtét ellenére nem változott, hét beteg állapota pedig romlott. A vizsgált paraméterek közül a fájdalom csökkenése volt a legkifejezettebb (55,5%) ($p < 0,0001$). Az Oswestry életminőség-skála szerint szigorúbb kritériumot (mérsékeltnél nagyobb mértékű korlátozottság) meghatározó 16 pontos határt figyelembe véve 50 beteg állapota javult (51,5%). Ezen kritériumok szerint a férfiak 77,41%-ánál, a nőbetegek

Objective – There is no internationally accepted guideline for treatment of spondylolisthesis in the literature, otherwise this degenerative disease has great social and economical impact. There is no Hungarian study examining the efficacy of instrumented fusion procedure in surgical treatment of spondylolisthesis. In current study we examined the effectiveness of fusion technique focusing on the impact of quality of life.

Methods – Between 1st January, 2011 and 30th June, 2012 we examined a group of patients – who were operated on by instrumented fusion technique because of spondylolisthesis –, in the National Institute of Clinical Neurosciences, using the Oswestry Low Back Disability Questionnaire. All patients were treated after ineffective conservative treatment. The question was whether how has changed the patients' quality of life after the operation. Paired-sample t-test was used in this study.

Results – Eighty-eight of the 97 examined patients reported different levels of improvement in the postoperative period, two patient's condition has not changed in spite of the surgery, seven patient's condition showed progression in average one year after the surgery. The pain improved most significantly (55.5%) ($p < 0.0001$). Using the 16 point borderline according to the Questionnaire (over moderate disability), significant improvement was detected in 50 patients (51.5%). Successful surgical result – according to the quality of life – was seen in 77.41% of male and in 50.98% of female patients. According to the different age groups, 72.72% of the younger (before retirement), and 53.06% of the retired patients belonged to this group. At least 15 point improvement was detected 35.05% of the patients, the overall improvement was 10.5 point.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BANCZEROWSKI Péter, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet & SE, ÁOK, Idegsebészeti Tanszék; 1145 Budapest, Amerikai út 57. Telefon: (06-1) 251-2999, fax: (06-1) 251-5678, e-mail: banczerowski.peter@med.semmelweis-univ.hu, bancpet@gmail.com

Érkezett: 2014. november 19. Elfogadva: 2015. február 20.

50,98%-ánál volt a műtét sikeresnek tekinthető a betegek életminőség-javulása szempontjából. Életkor szerint a fiatalabb (nyugdíjaskor előtti) betegek 72,72%-a, míg a nyugdíjas betegek 53,06%-a tartozott ebbe a kategóriába. Legalább 15 pont javulás az összes beteg 35,05%-ánál volt észlelhető, a kategóriákat egybevetve átlagosan 10,5 pontos javulás történt.

Megbeszélés – Eredményeink az eszközös fúziós sebészi eljárás eredményességét igazolják a degeneratív spondylolisthesis kezelésében. A felmérés alapján a kifejezettebb panaszokkal rendelkező fiatalabb (öregségi nyugdíj előtti) férfiak tekinthetők olyan betegcsoportnak, akiknél a legnagyobb a várható életminőség-javulás esélye a műtétet követően.

Következtetés – A spondylolisthesis sebészi kezelésében az instrumentált fúziós sebészi technika hatékony és ajánlható eljárás, amely jelentős életminőségbeli javulást eredményezhet a betegek számára. Pontosabb indikációfelállítás és az optimális kezelés meghatározása céljából azonban további vizsgálatok szükségesek.

Kulcsszavak: spondylolisthesis, fúzió, dekompreszió, életminőség

Discussion – Our results proved effectiveness of instrumented surgical fusion procedure in the treatment of degenerative spondylolisthesis. According to our results the younger male population with significant symptoms is the group, where improvement in quality of life is more pronounced after the surgical procedure.

Conclusion – The instrumented fusion surgical technique provides successful clinical and surgical outcome in patients with degenerative spondylolisthesis. It could improve the quality of life. Although multicentre follow-up studies are needed to determine the exact indication and optimal therapy.

Keywords: spondylolisthesis, fusion, decompression, quality of life

Az emberi evolúciós fejlődés egyik meghatározó szakasza a felegyenesedés, a két lábra állás volt. Ezt a speciális tartást részben a gerincoszlop és a hozzá tartozó izmok, ízületek, szalagok felépítése tette lehetővé. Az egyes csigolyák elmozdulási lehetőségeit az ízületi felszínek síkja és azok csigolyatesteken áthaladó képzeletbeli hossz tengelyhez viszonyított elhelyezkedése határozza meg. A mozgásszegmentum stabilitásának kritériuma szerint a szomszédos csigolyák között a kohézió minden fiziológiás testtartásban és elmozdulásban megtartott. Amennyiben ez a kapcsolat megbomlik – a többletterhelés részben az izomzatra hárul –, annak következtében az esetek egy részében hát- és derékfájdalmak alakulhatnak ki.

Olmaker szerint a népesség mintegy 80%-a szenved élete során hát- és derékfájdalomtól¹. A kórokok között a gerinc degeneratív elváltozásai játsszák a fő szerepet, melyek között szerepel a spondylolisthesis. Az idősebb korosztályt – kifejezetten a 60 év feletti nőket – érinti nagyobb mértékben a degeneratív gerincbetegségek valamelyik formája. A fiatalabb korosztályban a sportolók, a nehéz fizikai munkát végzők és az aktívabb életmódot folytatók érintettebbek degeneratív gerincbetegségekben. A jellemző tünet a deréktáji fájdalom, melyhez társulhat radiculopathia, neurogén claudicatio, ritkábban gyöki kiesési tünet. A konzervatív kezelés ellenére a nem kellő mértékben enyhülő panaszok miatt jelentősen korlátozódhat a beteg élettere, életminősége; munkaképtelenség, a pszichés állapot romlása, depresszió jelentkezik. Ezen

okok következtében a betegek szociális, pszichés és gazdasági degradációja következhet be.

A degeneratív spondylolisthesis kezelésének a mai napig nincs egységesen elfogadott protokollja a hazai és nemzetközi irodalomban. Ennek oka részben a betegségcsoport sokszínűsége, a változatos klinikai megjelenés, a többféle kezelési eljárás, a kezelésre adott eltérő reakció, a társuló megbetegedések, illetve a vizsgálatok során az egységes kutatási feltételek kialakítási nehézsége.

A North American Spine Society (NASS) által összeállított gyakorlati tapasztalatokon alapuló irányelv-gyűjtemény segítséget nyújt a degeneratív spondylolisthesis diagnózisának felállításában, illetve a terápia megválasztásában². Az irányelvet a 2007-ig megjelent nemzetközi szakirodalom összegzése és elemzése, metaanalízise alapján fogalmazták meg.

Az esetek döntő többségében azon betegeknél kerül sor műtéti beavatkozásra, akik kimerítették az orvostudomány által nyújtott egyéb kezelési lehetőségeket. A sebészi kezelés szempontjából leggyakoribb eljárás a gerinc elmerevítésével (fúziójával) blokkcsigolya létrehozása. Ezen eljárás tartható a „gold standard” sebészi kezelési módnak, melyet követően a rögzített szakasszal szomszédos szegmentumok kompenzálni tudják a merev rész mozgáshiányát (egyúttal ezen szegmentumok fokozottabban használódhatnak el). E mellett használatosak félig merev szerkezetek, mely módszereknél az érintett szegmentumra eső terhelés csökkentése a cél.³

A Cochrane Collaboration munkájában számos tanulmány szerepel, melyek az instrumentált fúzióval kapcsolatos kérdéseket tanulmányozzák⁴. *Bridewell* (1993) és *Grob* (1995) tanulmányai az elsők között mutattak ki szignifikáns különbséget a dekompreszió és fúzió versus csak dekompreszió között, vizsgálataikban a fúzióval kiegészített dekompreszió során jobb eredményt értek el a dekompreszióval szemben, a csúszás a csak dekompresziót követően progressziót mutatott az utánkötés során^{5,6}. *Kurz* és *Fischgrund* degeneratív spondylolisthesishez társult gerinccsatorna-szűkületben szenvedő betegeket vizsgáltak, eredményeik szerint az instrumentált rögzítés magasabb fúziós rátát eredményez a betegek körében, mint az eszköz nélküli dekompreszió, viszont a posztoperatív fájdalom esetén nincs szignifikáns különbség a két eljárás között⁷. *McGuire* (1993), *Carragee* (1997) és *Moller* (2005) tanulmányaiban az isthmicus spondylolisthesis a patológiai háttér, és egységesen a fúziót tartották sikeresebb terápiának⁸⁻¹⁰. A svéd *Fritzell* tanulmányának (2001) olyan személyek a vizsgálati alanyai, akiknek degeneratív porckorong-elváltozás áll a krónikus derékfájdalmuk hátterében, és kizárja azokat, akiknél degeneratív spondylolisthesis és/vagy stenosis is találtak. Eredményei alapján a fúziós stabilizálás hatékony, a posztoperatív fájdalmat csökkentő és életminőséget javító eljárás¹¹. *Keller* (2003) a degeneratív porckorong-elváltozás miatti derékfájdalomban szenvedő betegek állapotát vizsgálta a fúziós műtétet követően¹². Négy további tanulmány pedig (*Zdeblick*, 1993; *Thomsen*, 1997; *France*, 1999; *Christensen*, 2002) azt vizsgálta, hogy különböző kórereditű derékfájdalomban szenvedő betegek hogyan reagáltak a fúziós műtétre¹³⁻¹⁶. A tanulmányok, tekintettel a nagyobb vérvesztésre, a hosszabb műtéti időre, a hosszabb rehabilitációra és a magasabb szövődmenyi rátára, nem állnak ki egységesen az instrumentált fúziós eljárás használat mellett.

A fenti tanulmányok továbbra sem bizonyították, hogy a fúzió lenne a degeneratív gerincbetegségek, beleértve a spondylolisthesis optimális terápiája. Az okok között szerepelt, hogy klinikailag, patológiailag és statisztikailag heterogén spektrumot öleltek fel. A különböző csoportok különböző eszközöket használtak, különböző műtéti technikákkal. Számos tanulmány alacsony statisztikai szignifikanciával dolgozott, beleértve az inadekvát randomizációt, a vak vizsgálatok hiányát, az elfogult értékelés lehetőségét. A legtöbb ismertetett vizsgálat sebészeti szempontokat vett figyelembe, kevés volt a betegközpontú eredmény.

Ennek ellenére a felsorolt kutatások eredménye-

it figyelembe véve és a hiányosságoktól eltekintve a posterolateralis fúzió vezetett a legmagasabb fúziós rátához. Ettől függetlenül úgy tűnt, hogy a klinikai sikeresség a határvonalon mozog. Nem lehetett egyértelműen meghatározni, hogy van-e olyan kórfolyamat, és ha igen, melyik, ahol a fúzió mint terápia egyértelműen létjogosult, valamint arról, hogy melyik eszközkombinációval és technikával érhető el a legmagasabb sikerességi arány.

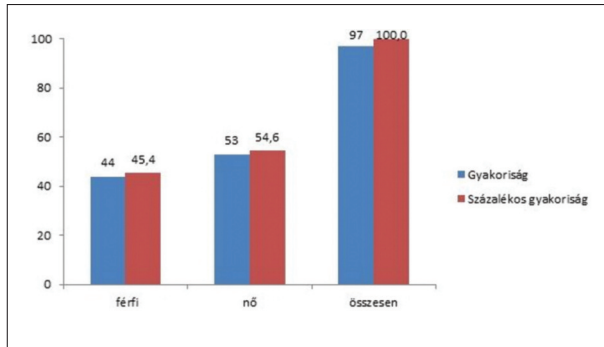
Több más tanulmány is készült a fúziós eljárás használatával kapcsolatban. Ez elsősorban *C. Ryan Martin* és *Adam T. Gruszczynski* nevéhez fűződik¹⁷. Nyolc tanulmányban keresték a választ arra, hogy a fúzió előnyösebb-e a dekompreszióval^{5,18-24}. Nyolcból hét tanulmány arra az eredményre jutott, hogy a fúzióval kiegészített dekompreszió nagyobb valószínűséggel ér el jobb klinikai eredményt, a dekompreszióval ellentétben.

Magyarországon nem érhetőek el olyan tanulmányok, amelyek a degeneratív spondylolisthesis sebészi kezelésének hatékonyságát vizsgálták az életminőség-változás tekintetében. A degeneratív spondylolisthesis kezelésében az instrumentált fúzió gyakran alkalmazott, elterjedt sebészi eljárás. Ezen betegség az idősödő korosztályt érinti elsősorban, s mivel Magyarország öregedő társadalom, ezáltal fokozottan érintett. A fiatalabb korosztályban kisebb az előfordulás gyakorisága, ugyanakkor e betegek szempontjából súlyosabb következményekkel járhat a munka- és keresőképtelenség.

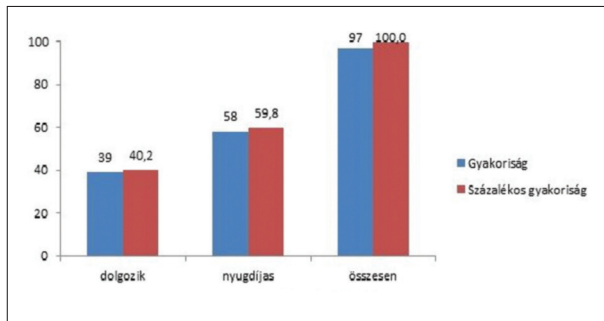
A jelen felmérésünkben arra kerestük a választ, hogy a betegek a saját megítélésük alapján az instrumentált fúziós eljárás után milyennek ítélték meg a sebészi beavatkozás hatékonyságát, jelentkező-e számottevő változás állapotukban, életminőségükben. Választ kerestünk egyúttal arra nézve, hogy az életkor, a nem befolyásolja-e a terápiás hatást.

Módszerek

Az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Gerincsebészeti Osztályán retrospektív felmérést végeztünk. A 2011. január 1. és 2012. június 30. között degeneratív spondylolisthesis miatt eszközös fúziós műtéten átesett betegek csoportját vizsgáltuk. Kilencvenhét beteg került a csoportba, közülük 53 nő és 44 férfi volt, 36–86 éves kor között, ahol az átlagéletkor 65,5 év volt (**1. ábra**). Minden műtétre kerülő beteg degeneratív spondylolisthesisben szenvedett és eredménytelen konzervatív kezelésen esett át. Az ugyanazon sebészi módszert és eszközöket használó idegsebészek betegek kerültek a vizsgált csoportba. A 2012-ben Magyarországon törvényes öregségi nyugdíjkorhatárt figyelembe



1. ábra. Nemek aránya



2. ábra. Nyugdíjasok, nem nyugdíjasok aránya

véve, ami nőknél 62 évet, férfiaknál 65 évet jelentett, a nyugdíjasok és nem nyugdíjasok csoportját alakítottuk ki (2. ábra).

Az adatgyűjtés telefonos interjúk során történt az Oswestry Low Back Disability Questionnaire segítségével. Minden betegre két értékelés vonatkozik: egy a műtét előtti, egy a műtét utáni állapotot méri fel. A műtét után legalább egy év (átlagosan 13,4 hónap) telt el az állapotfelmérés időpontjáig. Maga a kérdőív 10 szempont alapján ítéli meg a fájdalom, valamint a korlátozottság mértékét: 1. fájdalom intenzitása, 2. önellátás képessége, 3. terhek emelése, szállítása, 4. járási távolság, 5. ülés maximális időtartama, 6. állás maximális időtartama, 7. éjszakai alvás időtartama, 8. szexuális aktivitás, 9. társasági életben való részvétel, 10. járművel való közlekedés képessége²⁵. A 3. és 8. kérdéstől eltekintettünk az értékelés során mivel a betegek többsége a 8. kérdésre elutasítóan válaszolt, valamint, a beavatkozás után nem javasoltuk nehéz súlyok emelését. A módosítást a pontszámítás során figyelembe vettük. Minden csoporton belül 0–5 pontot lehetett elérni és minél magasabb pontszámot ért el valaki, annál súlyosabb volt az állapota, annál alacsonyabb életminőségen élt.

Az értékelés során választ kerestünk arra a kérdésre, hogy al csoporttól függetlenül történt-e állapotukban szignifikáns változás az életminőség

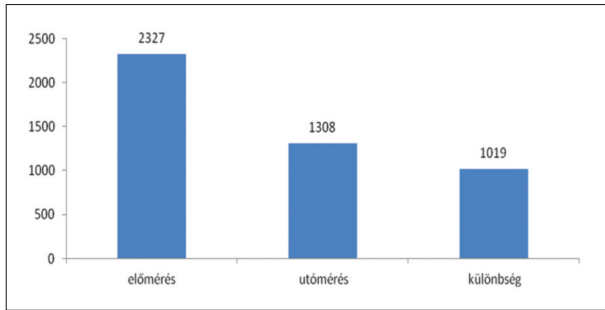
tekintetében a preoperatív állapothoz képest, alcsoportonként volt-e különbség, ez megalapozhatja-e a felmérés folytatását, kiegészítését, valamint melyik az a panasz, amelyben a legnagyobb mértékű változás tapasztalható. Vizsgálatunk során páros mintás t-próbát alkalmaztunk, 1%-os szignifikanciaszint mellett. A pontszámok, és az Oswestry kérdőív által meghatározott csoportosítás alapján határt húztunk (40-ből 16 pont), amely érték felett a mérsékeltnél nagyobb mértékű a korlátozottság. A végeredmény magában foglalja, hogy az ebbe a sávba tartozó betegek létszáma hogyan változott. Nehézséget jelenthet, hogy a vizsgálat retrospektív, mivel az eltelt idő megváltoztathatja a tünetek intenzitásának értékelését. Nem vettük figyelembe a vizsgálatban részt vevők egyéb megbetegedéseit azok heterogén volta miatt (az idős betegek jelentős részét képviselték a vizsgálatnak), mely torzíthatja a megítélést.

Eredmények

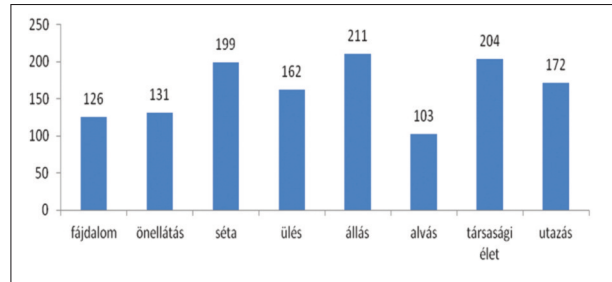
Vizsgálatunk során arra voltunk kíváncsiak, hogy az instrumentált fúzió átesett betegek hogyan értékelik az állapotuk változását, az operáció hatását, és az egész vizsgálati populációra vonatkoztatva milyen irányú, illetve mértékű változás történt.

A 3. és 4. ábra mutatja az eredményeket, mely szerint a különböző előjelű változásokat összeadva a 97 személynek összesen 1019 ponttal javult az állapota. Százalékosan kifejezve 26,26% javulás volt mérhető az egész csoportra vonatkozóan. Ezen belül hét személynek rosszabbodott az állapota, két személynek stagnált és 88-nak javult különböző mértékben.

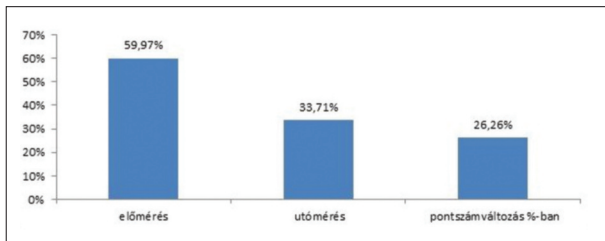
A továbbiakban arra kerestük a választ, hogy melyik vizsgált kategóriában történt a legnagyobb mértékű változás, valamint ez milyen irányú volt. Erre vonatkozóan az 5., 6., 7. és 8. ábra tartalmazza az adatokat. Látható, hogy a legkifejezettebb panaszt a derék- és/vagy alsó végtagba sugárzó fájdalom okozta a kiindulási állapotban, azonban a műtéti sikeresség is ebből a szempontból a legszembetűnőbb, amellyel, hogy mindegyik vizsgált kategóriában összességében javulás volt tapasztalható a betegek megítélése szerint. A vizsgált paraméterek közül a fájdalom 55,5%-os csökkenéssel az első helyen áll ($p < 0,0001$). Az előmérések alapján a második legkifejezettebb panaszt az jelentette, hogy a betegek 10–20 percnél tovább nem tudtak egy helyben állni. Ebből a szempontból 26%-os javulás tapasztalható a betegpopuláción belül ($p < 0,0001$). A séta (3. hely) ($p < 0,0001$), valamint az utazás (5. hely) ($p < 0,0001$) nagyszámú betegnek okozott jelentős korlátozottságot, mindkét paramé-



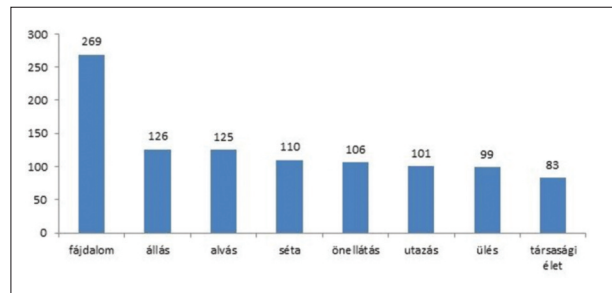
3. ábra. Elő- és utómérések összpontszámkülönbsége



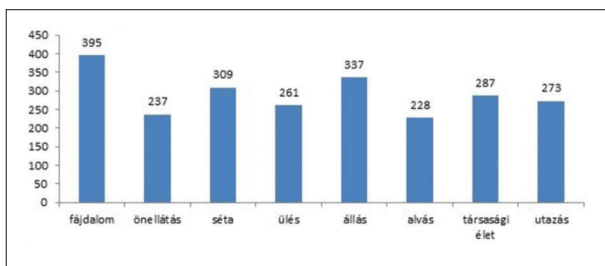
6. ábra. Kategóriánkénti összpontszám/utómérés



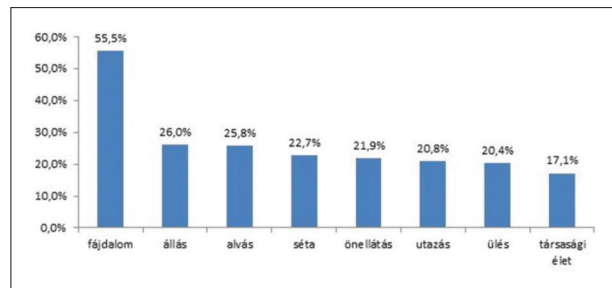
4. ábra. Elő- és utómérések összpontszámkülönbsége százalékban



7. ábra. Elő- és utómérés különbsége sorrendben



5. ábra. Kategóriánkénti összpontszám/előmérés

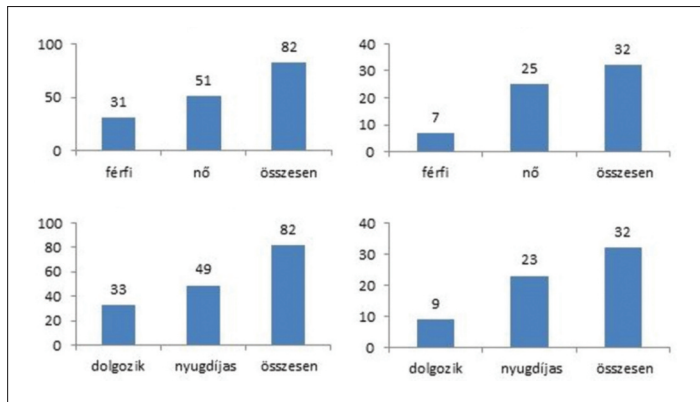


8. ábra. Elő- és utómérés különbsége (százalékban) sorrendben

ter javulást mutat. Ezzel szemben a harmadik legjelentősebb javulást az éjszakai pihenési időtartam meghosszabbodása mutatja 25,8%-kal, ugyanakkor a beavatkozást megelőzően ez csak a nyolcadiknak rangsorolt zavaró tünet volt ($p < 0,0001$). A negyedik legnagyobb panaszt a betegek szociális és társasági életterének beszűkülése jelentette. Ennek ellenére a műtét előtti és utáni állapot közötti különbség csak 17,1%, ami az utolsó helyen áll a sorban ($p < 0,0001$). A betegeknél az ülési nehezítettség a hatodik a panaszok sorában, a javulási arány 20,4%-kal az utolsó előtti helyen áll. Az önellátás hetedik a sorban, 21,9%-os javulás párosítható hozzá ($p < 0,0001$).

Ezek után arra kerestük a választ, hány beteg helyezkedik el abban a tartományban, ahol mérsékeltnél nagyobb mértékű korlátozottság észlel-

tő az Oswestry kérdőív figyelembevételével (16 feletti ponthatár). A műtét előtt 82 fő tartozott ebbe az intervallumba, a beavatkozás után 32 fő. Egyúttal a 16 pontos határ jelentette a vizsgálat során azt, hogy hány személy esetében lehet sikeresnek tekinteni a fúziós sebészi terápiát az életminőség szempontjából. Ez 50 fő esetében valósult meg. Az FDA (U.S. Food and Drug Administration) legalább 15 pont javulást tart meghatározónak betegenként az Oswestry kérdőív használatakor. Ezt szem előtt tartva az összes beteg 35,05%-ánál, tehát 34 személynél volt 16–31 pont közötti javulás mérhető. A kategóriákat egybevetve átlagosan 10,5 pontos változás (csökkenés) történt. Arra vonatkozóan is kerestük a választ, hogy a sikerességi arány hogyan oszlik meg nemek és kor szerint. A 9. ábrán látható, hogy a nők közül 26-an, a férfiak



9. ábra. Tizenhat pontos elő- és utómérés nem és dolgozó/nyugdíjas arányaival

közül pedig 24-en tartoztak ebbe a csoportba. Százalékosan a férfiak 77,41%-ánál, míg a nők 50,98%-ánál volt a műtét sikeresnek tekinthető a betegek életminőség-javulása szempontjából.

Vizsgálatunk során kérdésként merült fel a kor szerepe az instrumentált fúzió sikerességében. A fiatalabb korosztályban 24 beteg, míg a nyugdíjas, idősebb korcsoportban 26 beteg került a 16 pont feletti sávba (9. ábra). Százalékosan a fiatalok 72,72%-a, míg a nyugdíjasok 53,06%-a tartozott ebbe a csoportba.

Megbeszélés

Az irodalom alapján nincs egységes irányelv a degeneratív spondylolisthesis kezelésével kapcsolatban. Tanulmányok sora vizsgálta e kérdéskört az utóbbi évtizedekben, választ keresve arra, hogy milyen terápia tekinthető előnyösebbnek a beteg számára, figyelembe véve a beteg életkorát, általános állapotát, egyéb megbetegedéseit. A tanulmányok többsége a fúzióval kiegészített eszközös dekompressziós eljárást találta a hatásosabb technikának a dekompresszióval szemben, ugyanakkor továbbra sincs egyértelmű válasz arra, hogy az enyhe, valamint a súlyos fokú spondylolisthesis során minden esetben szükséges-e, illetve előnyös-e a fúziós technika alkalmazása. A betegek teljesen véletlenszerű kiválasztása nehezen valósítható meg, így minden tanulmányba bizonyos szempontok alapján válogatott betegpopuláció kerül, ami nehezíti az eredmények értékelhetőségét.

Arra kerestük a választ, hogy saját gyakorlatunkban az eszközös fúziós terápia mennyire tekinthető eredményes műtéti eljárásnak a degeneratív

spondylolisthesis kezelésében, milyen mértékű életminőségbeli változás várható a betegeknél a műtétet követően. Magyarországon ilyen jellegű felmérés eredménye széles körben nem érhető el.

Olyan betegek kerültek műtéti kezelésre, akik sikertelen konzervatív terápián estek át. Az Oswestry Low Back Disability Questionnaire segítségével egy elő-, illetve egy késői utómérést követően a betegek állapotváltozását mértük fel. Eredményeink alátámasztják, hogy betegeink többsége állapot-, illetve életminőségbeli javulásról számolt be. Az általunk operált és kérdezett 97 beteg közül 88 beteg javulást tapasztalt állapotában a preoperatív időszakhoz képest, két beteg állapotában érdemi változás nem történt, ugyanakkor hét beteg számolt be állapotromlásról a beavatkozást követően. Az erősebb kritériumként meghatározott 16 pontos határt figyelembe véve a javulás 50 beteg esetében valósult meg (51,5%). A 16 pont feletti férfiak 77,41%-ának, a nők 50,98%-ának az állapota javult. Ezen kritérium szerint a fiatalok 72,72%-a, míg a nyugdíjasok 53,06%-a észlelt állapotában javulást. Az FDA által meghatározónak tekintett legalább 15 pont javulás az összes beteg 35,05%-ánál volt észlelhető, a kategóriákat egybevetve átlagosan 10,5 pontos javulás történt. Ennek értelmében az eredmény a határozott állapotjavulást mutat, ugyanakkor a meghatározónak tartott határértéket nem éri el.

Az általunk végzett vizsgálatok az eszközös fúzió eredményességét támasztják alá, ennek alapján a kifejezettebb panaszokkal rendelkező fiatalabb (öregségi nyugdíj előtti) férfiak tekinthetők olyan betegcsoportnak, akiknél a legnagyobb a várható életminőség-javulás esélye a műtétet követően.

A korábban említett vizsgálati hiányosságok miatt további hosszú távú vizsgálatok, összehasonlítások, multicentrikus felmérések szükségesek a spondylolisthesis kezelésének pontosabb indikációja és az optimális kezelés meghatározása céljából.

Következtetések

Összesítve eredményeinket látható, hogy a spondylolisthesis sebészi kezelésében az instrumentált fúziós technika hatékony és javasolható eljárás, mely jelentős életminőségbeli javulást eredményezhet a betegek számára. Pontosabb indikáció felállítása és az optimális kezelés meghatározása céljából további vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM

1. *Olmarker K.* Causes and cure of low back pain and sciatica. *Orthopaedic Clinics of North America* 1991;22(2):223-34.
2. *Watters WC, Bono CM, Gilbert TJ, Kreiner DS, Mazanec DJ, Shaffer WO, et al.* Toton: An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spondylolisthesis: *The Spine Journal* 2009;9:609-14.
3. *Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C.* Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop* 1986;203:7-17.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003086-198602000-00003>
4. *Gibson JNA, Waddel G.* Surgery for degenerative lumbar spondylolisthesis (Review), *The Cochrane Library*, 2008, Issue 4.
5. *Bridwell KH, Sedgewick TA, O'Brien MF, Lenke LG, Baldus C.* The role of fusion and instrumentation in the treatment of degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *J Spinal Disord* 1993;6(6):461-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/00002517-199306060-00001>
6. *Grob D, Humke T, Dvorak J.* Degenerative lumbar spinal stenosis. Decompression with and without arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(7):1036-41.
7. *Fischgrund JS, Mackay M, Herkowitz HN, Brower R, Montgomery DM, Kurz LT.* Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: A prospective, randomized study comparing decompressive laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. *Spine* 1997;22:2807-12.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199712150-00003>
8. *McGuire RA, Amundson GM.* The use of primary internal fixation in spondylolisthesis. *Spine* 1993;18(12):1662-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199309000-00015>
9. *Carragee EJ.* Single-level posterolateral arthrodesis, with or without posterior decompression, for the treatment of isthmic spondylolisthesis in adults. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg* 1997;79-A:1175-80.
10. *Moller H, Hedlund R.* Surgery versus conservative management in adult isthmic spondylolisthesis. *Spine* 2000;25(13):1711-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200007010-00016>
11. *Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, Nordwall A.* 2001 Volvo award winner in clinical studies: Lumbar fusion versus nonsurgical treatment for chronic low back pain: A multicentre randomized controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine* 2001;26:2521-34.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200112010-00002>
12. *Keller A, Brox JI, Gunderson R, Holm I, Friis A, Reikeras O.* Trunk muscle strength, cross-sectional area and density in patients with chronic low back pain randomized to lumbar fusion or cognitive intervention and exercises. *Spine* 2004;29(1):3-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.BRS.0000103946.26548.EB>
13. *Zdeblick TA.* A prospective, randomized study of lumbar fusion. Preliminary results. *Spine* 1993;18(8):983-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199306150-00006>
14. *Thomsen K, Christensen FB, Eiskjaer SP, Hansen ES, Fruensgaard S, Bunger CE.* The effect of pedicle screw instrumentation on functional outcome and fusion rates in posterolateral lumbar spinal fusion. A prospective randomized clinical study. *Spine* 1997;22:2813-22.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199712150-00004>
15. *France JC, Yaszemski MJ, Lauerman WC, Cain JE, Glover JM, Lawson KJ, et al.* A randomized prospective study of posterolateral lumbar fusion: Outcomes with and without pedicle screw instrumentation. *Spine* 1999;24:553-60.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199903150-00010>
16. *Christensen FB, Hansen ES, Eiskjaer SP, Hoy K, Helmig P, Neumann P, et al.* Circumferential lumbar spinal fusion with ALIF Brantigan cage versus posterolateral fusion with titanium CD-Horizon: a prospective, randomized, clinical study of 146 patients. *Spine* 2002;27(23):2674-83.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200212010-00006>
17. *Martin CR, Gruszczynski AT, Braunsfurth HA, Fallatah SM, O'Neil J, Wai EK.* The Surgical Management of Degenerative Lumbar Spondylolisthesis (A Systematic Review). *Spine* 2007;32(16):1791-8.
18. *Herkowitz HN, Kurz LT.* Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:802-8.
19. *Feffer HL, Wiesel SW, Cuckler JM, et al.* Degenerative spondylolisthesis: to fuse or not to fuse. *Spine* 1985;10: 287-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-198504000-00018>
20. *Lombardi JS, Wiltse LL, Reynolds J, et al.* Treatment of degenerative spondylolisthesis. *Spine* 1985;10:821-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-198511000-00008>
21. *Satomi K, Hirabayashi K, Toyama Y, et al.* A clinical study of degenerative spondylolisthesis: radiographic analysis and choice of treatment. *Spine* 1992;17:1329-36.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199211000-00012>
22. *Yone K, Sakou T, Kawauchi Y, et al.* Indication of fusion for lumbar spinal stenosis in elderly patients and its significance. *Spine* 1996;21:242-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199601150-00016>
23. *Ghogawala Z, Benzel EC, Amin-Hanjani S, et al.* Prospective outcomes evaluation after decompression with or without instrumented fusion for lumbar stenosis and degenerative Grade I spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine* 2004;1:267-72.
<http://dx.doi.org/10.3171/spi.2004.1.3.0267>
24. *Matsudaira K, Yamazaki T, Seichi A, et al.* Spinal stenosis in grade I degenerative lumbar spondylolisthesis: a comparative study of outcomes following laminoplasty and laminectomy with instrumented spinal fusion. *J Orthop Sci* 2005;10:270-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00776-005-0887-7>
25. *Fairbank JC, Pynsent PB.* The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000;25(22):2940-52; discussion 52.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200011150-00017>

NASOCRANIALIS FISTULÁK ZÁRÁSA „KÁDDUGÓ” TECHNIKÁVAL ÉS TÖBBRÉTEGŰ REKONSTRUKCIÓVAL

PISKI Zalán¹, BÜKI András², NEPP Nelli¹, BURIÁN András¹, RÉVÉSZ Péter¹, GERLINGER Imre¹

¹Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Fül-, orr-, gégészeti és Fej-, nyaksebészeti Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0211>

www.elitmed.hu

CLOSURE OF NASOCRANIAL FISTULAS WITH “BATH-PLUG” TECHNIQUE AND MULTILAYER RECONSTRUCTION

Piski Z, MD, PhD; Büki A, MD; Nepp N, MD; Burián A, MD; Révész P, MD; Gerlinger I, MD, PhD

Ideggogy Sz 2016;69(5–6):211–216.

Célok – A koponyaalapon létrejövő folytonosság megszakadások eseteiben, a fenyegető letális szövődmények kivédése szempontjából az orrreg és a liquor tér közötti kommunikáció mielőbbi szivárgásmentes zárása elengedhetetlen. Az endoszkópos melléküreg-sebészet fejlődése során az utóbbi évtizedekben lehetővé vált ezen esetek transnasalis ellátása.

Módszerek – Klinikánkon a közelmúltban operált két betegünk kapcsán mutatjuk be a gyakorlatunkban alkalmazott sebészi módszereket. A zárási technika kiválasztását alapvetően a defektus mérete és lokalizációja határozza meg. Az 5 mm-es átmérőt meg nem haladó csonthiányok az úgynevezett „káddugó” módszer segítségével zárhatóak, míg a kiterjedtebb csontdefektusok, ahol a zsírdugónak a csonthiányba történő befeszülése a kívánt mértékben nem érhető el, többrétegű rekonstrukcióval oldhatók meg. Mindkét esetben saját fascia, zsír és mucoperiosteum felhasználásával zárjuk a defektust.

Eredmények – Az említett két módszerrel operált betegeink közül a „káddugó” technikával műtött beteg néhány napos zavartalan posztoperatív periódust követően emittálható volt. Tíz hónap követési idő mellett a fistula ismételt megjelenését nem tapasztaltuk. A többrétegű fistulazáráson átesett beteg esetében a posztoperatív szakban észlelt meningitis antibiotikus kezelésre gyógyult. Tizenhét hónap követési idő mellett ismételt liquorfolyást nem tapasztaltunk.

Konklúzió – A megfelelő műszerpark és endoszkópos training birtokában az elülső koponyabázis fistuláinak transnasalis rekonstrukciója eredményesen és alacsony szövődményrátaival végezhető. A minimálisan invazív eljárások csekély műtéti terheléssel, rövidebb hospitalizációval és alacsonyabb morbiditással járnak, így a tárgyalt technikákat költséghatékonyak és a betegek számára is jól tolerálhatónak tekinthetjük.

Kulcsszavak: elülső koponyabázis, endoszkóp, ESS, fistula, liquor cerebrospinalis, liquorrhoea

Background and purpose – In case of dehiscences developing on the anterior skull base, complete closure resulting in the cessation of the communication between the nasal cavity and the intracranial space is mandatory as soon as possible, in order to prevent serious complications. With the development of the endoscopic techniques, the endonasal management for the reconstruction has become available in recent decades.

Methods – We aim to present the reconstruction techniques applied in our department in the cases of two patients recently operated at our institute. The choice of methods primarily depends on the size and the localization of the defect. Dehiscences under 5 mm of diameter can be closed with the so called “bath-plug” technique, while bigger defects, where the required closure of the plug is not possible, can be solved with multilayer reconstruction. We use autogenous fascia, fat and muco-periosteum in both cases.

Results – Our patient, who underwent the aforementioned “bath-plug” procedure, could be discharged after a few days of uneventful postoperative period. During a ten-month follow-up period new fistula formation was not observed. In the case of a patient who underwent multilayer reconstruction, meningitis occurred postoperatively, which was resolved after antibiotic therapy. During a 17-month follow-up period recurrent liquorrhoea did not occur.

Conclusion – With suitable technical background and appropriate endoscopic skills the surgeries of the anterior skull base cerebrospinal fluid fistulas can be performed efficiently and with low complication rate. These are minimally invasive procedures accompanied by less surgical trauma, morbidity and shorter hospitalization, hence these techniques are considered to be cost-effective and well-tolerated for the patients.

Keywords: *scala anterior, endoscope, ESS, fistula, liquor cerebrospinalis, liquorrhoea*

Levelezési cím: Dr. PISKI Zalán, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Fül-, orr-, gégészeti és Fej-, nyaksebészeti Klinika; 7621 Pécs, Munkácsy M. u. 2. Telefon: (06-72) 507-370, e-mail: zpiski@gmail.com

Érkezett: 2015. február 3.

Elfogadva: 2015. július 2.

A koponyaalapon spontán, vagy ismert kiváltó tényező okozta folytonosságmegszakadások fordulhatnak elő, melyek jelentős része az elülső koponyagödör területén jön létre. Az ebben a lokalizációban kialakult elváltozások a betegek számára gyakran súlyos szövődményekkel fenyegető nasalis liquorfolyást eredményeznek. A jelenség kórokát illetően trauma okozta, iatrogén, congenitalis, neoplasztikus eredetű, illetve idiopathiás formákat különböztetünk meg¹. A külső kiváltó tényezők közül a traumatizáció során létrejövő koponyaalap törés a leggyakoribb oka a kórképnek, mely jellemzően autóbalesetek következtében, illetve zuhanásos mechanizmusú sérülések vagy erőszakos cselekmények eredményeképpen alakul ki. Sajnos gyakori a sebészi ténykedés során létrejövő, jellemzően a fossa olfactoria rendkívül vékony, verticalis lemezének véletlen sértését követően kialakuló nasocranialis fistula is. Az utóbbi lokalizációban a koponyaalaphoz szorosabban tapadó dura mater a csont törésekor azzal együtt szakad, így ezen a területen különösen gyakran alakul ki liquorrhoea².

A vezető panasz leggyakrabban vízszerű orrfolyás, de esetenként csak az ismétlődő meningitisek keltik fel a koponyaalapi dehiscentia gyanúját. Nasalis liquorcsorgás esetén a meningitis kockázata egyes adatok szerint 19% is lehet. Bár az etiológiától és a kórokozótól az erősen függ, de e szövődmény mortalitása napjainkban is közel 9%-ra tehető³. Ezen komplikációk megelőzése céljából a koponyaalap csontdefektusait lehetőleg két héten belül be kell zárni, mert a kóros állapot spontán gyógyulására kizárólag poszttraumatikus esetekben számíthatunk, akkor is legfeljebb 7–10 napon belül⁴.

A liquorfistulák ellátásának gyakran legproblematikusabb lépése a szivárgás pontos helyének tisztázása, különösen, ha a liquorrhoea intermittáló jellegű. Durva sérülések, nagyobb meningokelék vagy bő liquorrhoeával járó fistulák esetében általában jól vizualizálható a defektus, mind a CT-és/vagy MR-felvételen, mind a műtéti feltárás során⁵. Míg az előbbi a csonthiányt, az utóbbi eljárás a fistulakörnyéki szöveti reakciót is jelezheti. Komoly nehézségeket okozhat azonban a lokalizáció szempontjából egy diszkrét koponyaalapi sérülés, ahol gyakran intraoperatíván sem jelentkezik liquorrhoea. Ilyen esetekben sokszor a jó felbontású, vékony szeletes CT (HRCT) -felvétel vagy MR-vizsgálat sem nyújt elegendő segítséget és a műtéti tájékozódást segítő intrathecalis fluoreszcein adása válik szükségessé. Az utóbbi megoldás még napjainkban is igen ellentmondásos és „off label” alkalmazásnak tekintett módszer, a legtöbb ilyen célra alkalmazható anyag leírása ugyanis kizárja az intrathecalis alkalmazást⁶.

Amennyiben a fistula egy hét alatt nem záródott spontán, a meningitis valószínűségének szignifikáns emelkedése miatt műtéti megoldás javasolt. A koponyaalapon identifikált defektust a terület megfelelő előkészítésével az esetek döntő többségében az orrüreg felől zárni lehet. A műtéti feltárás kapcsán a lehető legkisebb mértékű invazivitásra törekszünk, így amennyiben a sérülés jellege megengedi, a transnasalis, endoszkóppal asszisztált zárás választandó a külső feltárásból végzett transcranialis műtétekkel szemben. A klinikai tapasztalatok szerint az utóbbi eljárások magasabb morbiditással járnak, s nem feltétlenül garantálják a defektusok magasabb záródási arányát⁵.

Az elülső koponyagödör csontdefektusainak ellátása céljából napjainkig számos megoldás látott napvilágot. Korábban az alloplastikus, vagy állati eredetű anyagokkal történő zárás, napjainkban inkább a saját szövetek (fascia, zsír, porc, csont, mucoperiosteum) használata tűnik népszerűbb megoldásnak. A defektust záró anyagokat a koponyacsontozó való viszonyuk alapján „underlaid” vagy „overlaid”, összetételük alapján egy- vagy többretegű graftokként osztályozhatjuk^{7,8}.

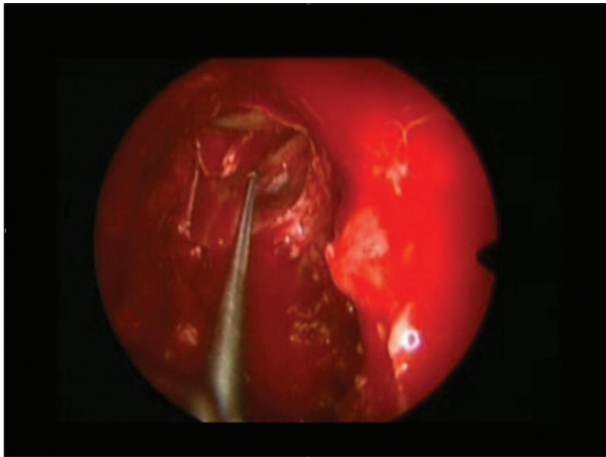
A koponyabázis csontdefektusainak helyreállítását célzó első műtéti megoldásokat Dandy közölte 1926-ban, frontális craniotomiából feltárva a koponyaalapot⁹. Az akkoriban még számtalan szövődménnyel járó, gyakran sikertelen technika a 20. század során sokat fejlődött, azonban az 1952-ben Hirsch által végrehajtott első sikeres transnasalis zárás óta a minimálisan invazív beavatkozások kerültek előtérbe¹⁰.

Klinikánk gyakorlatában az endoszkópos műszerezettségünk fejlődése során vált lehetővé bázisdefektusokkal járó esetek transnasalis ellátása. A koponyaalapi sérülés zárása céljából alapvetően a saját szövetek felhasználásával végzett, többretegű „underlaid” rekonstrukciót, illetve az úgynevezett „kádugó” technikát¹¹ részesítjük előnyben, melyek közül a defektus pontos feltérképezését követően választunk.

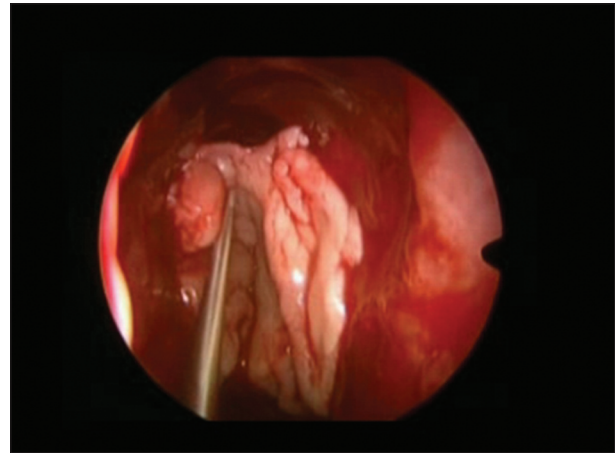
A közelmúltban klinikánkon operált két betegünk esete kapcsán mutatjuk be az intézményünkben alkalmazott sebészi módszereket.

Esetismertetés 1.

A 46 éves nőbeteg 10 éve történt autóbaleset következtében szenvedett el koponyaalapi sérülést. Az elülső koponyagödör területén létrejött nasocranialis fistulát több ízben kísérelték meg transcranialis módon zárni. A beavatkozások ellenére ismételtén visszatérő liquorrhoea további ellátást tett szüksé-

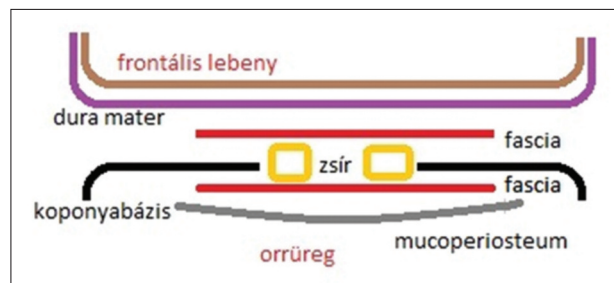


1. ábra. A fascialemez intracranialis pozícióba helyezése intraoperatív felvételen



2. ábra. A többrétegű rekonstrukció legkülső, nyálkahártyarétege intraoperatív felvételen

gessé, ezért az idegsebész kollégákkal történt konzultációt követően klinikánkon endoszkóppal aszisztált műtéti megoldás mellett döntöttünk. A preoperatív vizsgálatok során a már közel 1,5 cm átmérőjű csontiányt hagyományos CT-vizsgálattal is egyértelműen lokalizálni lehetett. A csaknem folyamatos nasalis liquorfolyás már a műtét előtti orrendoszkópia során is pontosan jelezte a defektus elhelyezkedését. A rostasejtrendszer középső harmadában a koponyabázison közel kör alakú, mintegy 1,5 cm átmérőjű csontiány volt megfigyelhető. A defektus környezetének nyálkahártyától való megtisztítása után egyértelművé vált, hogy a csontiány mérete nem teszi lehetővé a kisebb lyukak esetén eredményes „káddugó módszert”, ezért a többrétegű „underlaid” rekonstrukció mellett döntöttünk. Műtéttechnikai szempontból rendkívül fontos a megbízható zárás érdekében egyenletes felszín létrehozni a defektus körül, ezért a középső orrkagylót eltávolítottuk. Ügyelve a további csontsérülések elkerülésére, fokozott óvatossággal alápreparáltuk a durát, hogy az intracranialis záróréteget minden oldalon jól rögzítse majd az agyhártya és a csont az ezen struktúrák között kialakított résben. Az így kialakított területre tehát az intracranialis-extraduralis réteg került elsőként, mely anyagát tekintve autológ fascia lata volt (**1. ábra**). Ennek mérete harmadával kell, hogy meghaladja a zárni kívánt defektus átmérőjét. A befektetett fascia és a csontperem közti szintkülönbséget a periumbilicális régióból vett zsírszövettel egyenlítettük ki. Az így kialakított első réteget szövetragasztóval fixáltuk (Tissucol, Baxter, Utrecht, Hollandia), majd ezt követően az intracranialissal hozzávetőleg megegyező méretű saját fascia lata lemezzel extracranialisan is fedtük a defektust. Ezt követően ismét szövetragasztót tettünk a műtéti

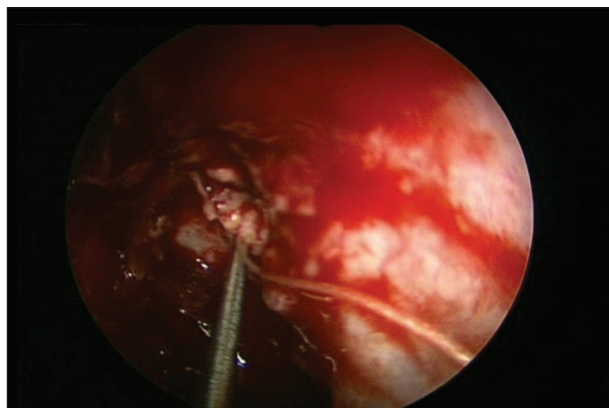


3. ábra. A többrétegű underlaid technika sémás ábrája

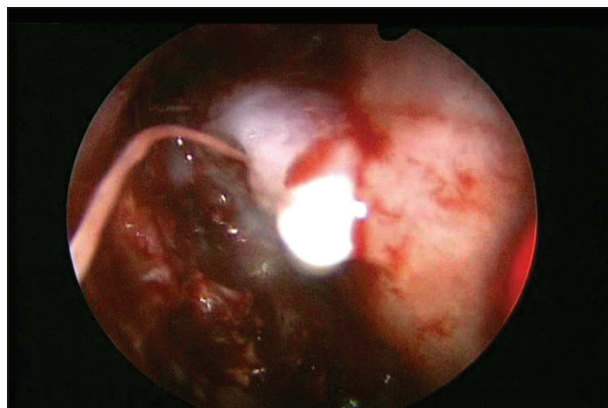
területre, majd a műtét korábbi lépésekor eltávolított, a középső orrkagylóról lefejtett mucoperiostealis lebenyt fektettük a fascia latára. Ezzel kialakítottuk a rekonstrukció legdistalisabb rétegét, s végeredményben orrüregi nyálkahártyával fedtük be a defektust (**2., 3. ábra**). A rekonstruált terület alátámasztásának céljából, illetve az orrüreg tamponálásaként felszívódó szivacsokat alkalmaztunk (Spongostan, Johnson and Johnson, Somerville, USA; Nasopore, Polygenics, Gröningen, Hollandia). Zavartalan ébredés után a preventíven alkalmazott 3×750 mg intravénás cefuroxim és 3×500 mg intravénás metronidazol, majd 1×2 g intravénás ceftriaxont adása ellenére a harmadik posztoperatív nap után bakteriális meningitis alakult ki betegünk-nél. Állapota kéthetes hospitalizáció során rendeződött és az opus óta eltelt 17 hónapos követési idő óta panaszmentes, ellenőrzéseink során liquorfolyást nem észleltünk.

Esetismertetés 2.

A 60 éves férfi betegben más intézményben, krónikus melléküreg-gyulladás szanálása céljából endosz-



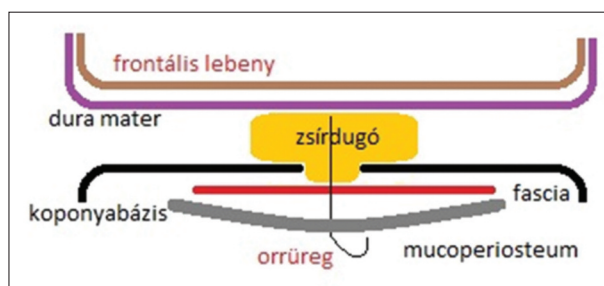
4. ábra. A zsírdugó felvezetése intraoperatív felvételen



5. ábra. A kész rekonstrukció szövetragasztóval fedve intraoperatív felvételen

kópos orrmelléküreg-műtétet végeztek. A posztoperatív időszakban az orrtamponok eltávolítása után észlelték a nasalis liquorrhoea megjelenését. Az intézetünkbe irányított beteg endoszkópos vizsgálatánál az elülső rostasejtek területéről származó liquorrhoea volt látható, illetve a posztoperatív CT-felvételen pneumocephalos és a fossa olfactoria jobb oldali vertikális lemezének sérülése igazolódott.

Endoszkópos műtéti megoldás mellett döntöttünk, mely során az említett régióban a nyálkahártya eltávolítása után hamar rátaláltunk a koponya-alapi defektusra. A liquorszivárgás helye egy egyértelműen detektálható, mintegy 5 mm kiterjedésű csontdefektus volt a fossa olfactoria függőleges lemezének megfelelően. Tekintettel a lokalizációra, ahol minden további manipuláció további csontsérülést okozhat, illetve a defektus kis méretére, az úgynevezett „káddugó” módszer mellett döntöttünk. A középső orrkagyló eredése általában nehezíti a defektus feltárását és annak a környékén akadályozza a záráshoz használt elemek felfekvését, ezért a középső orrkagylót valamilyen mértékben reszekálni kellett. Ezzel a lépéssel saját mucoperiosteumot is nyertünk. Saját zsírból, melyet a beteg fülcimpájából vettünk, 10×10 mm-es hengert készítettünk, melynek felső pólusába 4.0 felszívódó, sodrott varróanyagot (Vicryl, Ethicon, Johnson and Johnson, Somerville, USA) csomóztunk, majd a henger teljes hosszán keresztül átfűztük azt. A zsírdugót finom manipulációval, gombos szonda segítségével átvezettük a defektuson, majd amikor az az intracranialis térségbe került, a kilógó fonal meghúzásával belefeszítettük a csonthiányba (4. ábra). A fonal végén meghagyott atraumatikus türe ezek után felfűzhattük a rekonstrukcióhoz használt további két réteget, nevezetesen a saját musculus temporalisról nyert fasciát és az ablált középső orrkagyló mucoperiosteumát (5., 6. ábra). A dugó lát-



6. ábra. A „káddugó” technika sémás ábrája

hatóan megszüntette a liquorrhoeát, ezután a zsírdugó alá felszívódó tamponálást (Spongostan, Johnson and Johnson, Somerville, USA) helyezünk be mintegy alátámasztásként. A zsírdugónak a defektusba való folyamatos feszülését úgy értük el, hogy a fonal tüvel ellátott végét a felső laterális orrporc és az orrszárnyporc laterális szárnya között az orrhát bőrére vezettük ki és ott egy szilikonlemez felett megcsomóztuk. A fonalat hét nap után eltávolítottuk, az orrüregben átvágva azt. Ajánlatos az orrháti rögzítést gondosan fedőkötés alá rejteni, hiszen az ébredő, öntudatlan beteg a csomót piszkálva, húzogatva, egy erősebb mozdulattal kiránthatja a defektust záró dugót.

Betegünket zavartalan posztoperatív időszakot követően a harmadik műtét utáni napon emittáltuk. Három napig 1×2 g ceftriaxont intravénás adása történt. A műtét óta eltelt 10 hónapos követési idő alatt betegünk panaszmentes volt, ismételt liquorrhoea nem lépett fel.

Megbeszélés

Bármilyen eredetű nasalis liquorfolyás mielőbbi szivárgásmentes zárása, a fenyegető letális szövődmé-

nyek kivédése szempontjából minden esetben elengedhetetlen. A kórtörténet, illetve a beteg panaszainak részletes felvétele általában egyértelművé teszik a liquorrhoea diagnózisát, azonban kérdéses esetben ajánlatos mintát vételezni az orrváladékból. Annak összetétele és a β_2 -transzferrin-teszt pozitívítása általában kellő biztonsággal igazolja nasalis liquorfolyás meglétét¹². Újabb irodalmi adatok alapján a legszenzitívebb és legspecifikusabb indikátor a β -trace protein lehet, mely a liquor cerebrospinalisban magas koncentrációt érhet el, azonban a szérumban gyakorlatilag nincs jelen¹³. A defektus lokalizációja szempontjából a gyakran nem eléggé érzékeny CT- és MR-ciszternográfia helyett a 84–95% szenzitivitású és 57–100% specificitású HRCT-t részesítjük előnyben, mely az eddigi betegeinknél mindig pontosan jelezte a csonthiány helyzetét¹⁴. Az eddigi eseteink során intrathecalis fluoreszcien alkalmazására nem volt szükségünk, a defektus endoszkópos ellenőrzés mellett identifikálni tudtuk. A sikeres műtét elengedhetetlen feltétele a lehető legjobb vizualizációt biztosító endoszkópos rendszer, és a precíz manipulációt lehetővé tevő finom kézi eszközök alkalmazása. A szerzők HD rendszerű endoszkóp, kamera és monitor használatát javasolják, hiszen a liquorfolyás azonosítása nagyságrendileg nehezebb, ha csak rossz felbontású optikai rendszer áll rendelkezésre. A koponyaalon végzett operáció nem tekinthető biztonságosnak megfelelő technikai háttér híján. Bizonyos esetekben nélkülözhetetlen az endoszkópos melléküregsebészet hagyományos eszközein túl a microdebrider, a fúró és az endoszkópos bipoláris csipesz használata. A zárási technika kiválasztását alapvetően a defektus mérete és lokalizációja határozza meg. Az 5 mm-es átmérőt lényegesen meg nem haladó csonthiányok jó eredménnyel zárhatóak a „káddugó” módszer segítségével. Különösen előnyös a technika, ha a defektus környezete nehezen feltárható, a környező felszín egyenetlen, vagy ha a több manipulációt igénylő, kiterjedtebb feltárás további sérülés veszélyével járna, mint például a fossa olfactoria környezetében. Biztonsággal nem oldhatóak meg azonban a nagyobb méretű kiterjedtebb defektusok, ahol a zsírdugó befejezése nem érhető el a kívánt mértékben, így ezekben az esetekben a többrétegű „underlaid” rekonstrukciót indikáljuk¹⁵. A szendvicsgraft összetételét inkább a defektus lokalizációjában várható liquornyomás határozza meg, mintsem a csonthiány mérete. Az elülső koponyagödör esetében egészen nagy defektusoknál is megfelelő a fascia lata használata, míg a scala mediában már kisebb csonthiányok zárása céljából is porcelemez

használata válhat szükségessé. Az orrüreg tamponálását végezzük a beavatkozást követően, azonban a rekonstruált területtel közvetlenül csak felszívódó anyag vagy szilikonfóliával burkolt tampon érintkezhet, hiszen az eltávolítandó orrtamponok kihúzása az abba esetlegesen beleragadó graftok kirántásának veszélyét hordozza. Bár a profilaktikus antibiotikum adásával kapcsolatban nincs egyértelmű állásfoglalás, egyes szerzőkkel egyetértve, javasoljuk annak gyakorlatát⁷. A külvilággal kommunikáló intracraniumot ugyanis a folyamatos liquorrhoea még valamelyest megvédheti az aszcendáló infekciótól, ez a jelenség a zárással azonban megszűnik, és az anatómiai okokból sohasem igazán steril orrműtét körülményei között kontaminálódhat a dura, s ez, mint első esetünkben is láthattuk, meningitises szövődéshez vezethet. A beteg szigorú fektetést igényel az első 72 órában 20–25%-os emelt fejhelyzetben (anti-Trendelenburg-pozíció), miközben a köhögés és orrfújás tilalma, valamint székletlazítók adása ajánlott az intracranialis nyomás alacsonyan tartása céljából. Lumbaldrént rutinszerűen nem alkalmazunk, annak szükségességéről az irodalomban sem található egységes állásfoglalás, azonban válogatott esetekben (spontán magas liquornyomás) előnyös lehet az alkalmazása. A betegkövetés tekintetében, a más endoszkópos orrműtétéknél is alkalmazott protokoll szerint járunk el. A műtét utáni első és negyedik napon, illetve az első és negyedik hét után endoszkópos ellenőrzés és orrüregi pörk-, váladékeltávolítás javasolt. Képkalkotó vizsgálatokat az endoszkópos ellenőrzés során épnek talált orrüregi viszonyok és panaszmentesség esetében nem kérünk, azokat a recidív esetek tisztázására tartjuk fenn.

Konklúzió

Klinikánk gyakorlatában a nasalis liquorfolyást eredményező koponyabázis-defektusok műtéti megoldását a tárgyalat eljárások segítségével eredményesen és a nemzetközi irodalommal összevethető szövődésmérsékletével végezzük. A megfelelő műszerpark és endoszkópos tréning birtokában a transnasalis koponyaalapi rekonstrukciókat elsődlegesen választható terápiás eszközöknek tartjuk csaknem bármilyen kóreredetű és méretű koponyaalapi csontdefektus esetében. A minimálisan invazív szemléletet követve ezen eljárások csekély műtéti terheléssel járnak, rövidebb hospitalizációt, alacsonyabb morbiditást és mérsékeltebb kezelési költségeket jelentenek betegeinknek.

IRODALOM

1. *Aarabi B, Leibrock LG.* Neurosurgical approaches to cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Ear Nose Throat J* 1992; 71:300-5.
2. *Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, Bignami M, De Bernardi F, Castelnovo P.* Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006;58:246-56. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000193924.65297.3f>
3. *Santos LC, Simoes J, Severo M, Vazquez J, Lecour H.* Bacterial meningitis in an urban area: etiologic study and prognostic factors. *Infection* 2007;35:406-13. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-007-7035-6>
4. *Kerr JT, Chu FWK, Bayles SW.* Cerebrospinal fluid rhinorrhea: Diagnosis and management. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2005;38:597-611. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2005.03.011>
5. *Schoentgen C, Henaux PL, Godey B, Jegoux F.* Management of post-traumatic cerebrospinal fluid (CSF) leak of anterior skull base: 10 years experience. *Acta Oto-Laryngologica* 2013;133:944-50. <http://dx.doi.org/10.3109/00016489.2013.793821>
6. *Keerl R, Weber RK, Draf W, Wienke A, Schaefer SD.* Use of sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistulas: An analysis of 420 administrations and reported complications in Europe and the United States. *Laryngoscope* 2004;114:266-72. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200402000-00016>
7. *Saafan ME, Albirmawy OA, Tomoum MO.* Sandwich grafting technique for endoscopic endonasal repair of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2014;271:1073-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-013-2674-y>
8. *Hegazy HM, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam A, Zweig J.* Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2000;110:1166-72. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200007000-00019>
9. *Dandy WE.* Pneumocephalus (intracranial pneumatocele or arocele). *Arch Surg* 1926;12:949-82. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1926.01130050003001>
10. *Hirsch O.* Successful closure of cere brospinal fluid rhinorrhea by endonasal surgery. *AMA Arch Otolaryngol* 1952;56:1-12. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1952.00710020018001>
11. *Wormald PJ, McDonogh M.* The bath-plug closure of anterior skull base cerebrospinal fluid leaks. *American Journal of Rhinology* 2003;17:299-305.
12. *Fransen P, Sindic CJM, Thauvoy C, Laterre C, Stroobandt G.* Highly sensitive detection of beta-2 transferrin in rhinorrhea and otorrhea as a marker for cerebrospinal-fluid (CSF) leakage. *Acta Neurochirurgica* 1991;109:98-101. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01403002>
13. *Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W.* β -Trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chem* 2002;48:939-41.
14. *Algin O, Hakyemez B, Gokalp G, Ozcan T, Korfali E, Parlak M.* The contribution of 3D-CISS and contrast-enhanced MR cisternography in detecting cerebrospinal fluid leak in patients with rhinorrhoea. *Br J Radiol* 2010; 83:225-32. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/56838652>
15. *Lee TJ, Huang CC, Chuang CC, Huang SF.* Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea and skull base defect: Ten-year experience. *Laryngoscope* 2004;114:1475-81. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200408000-00029>

A HYPOTHALAMUSHAMARTOMA MŰTÉTI ELLÁTÁSA SORÁN SZERZETT TAPASZTALATAINK

NOVÁK László¹, KISS Máté Tamás¹, KLEKNER Álmos¹, NAGY Andrea³, FEDORCSÁK Imre²,
BOGNÁR László¹

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Debrecen

²Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E032> | www.elitmed.hu

EXPERIENCES OF HYPOTHALAMIC HAMARTOMA SURGERIES

Novák L, MD, PhD; Kiss MT, MD; Klekner Á, MD, PhD; Nagy A, MD; Fedorcsák I, MD; Bognár L, MD, PhD
Idegyogy Sz 2016;69(5–6):E032–E041.

Háttér és célkitűzés – A hypothalamushamartomák fokálisan megjelenő, benignus fejlődési rendellenességek, amelyek az esetek többségében gelasztikus epilepsziás rohamokkal járnak. Viselkedészavarokat, intelligenciacsökkenést, valamint pubertas praecox megjelenését is megfigyelhetjük. A kialakult tünetek mérséklésének leghatékonyabb módja a hamartoma és hypothalamus közötti kapcsolat megszüntetése direkt műtéti beavatkozással. Retrospektív klinikai vizsgálatunk során elemeztük az egyes műtéti kezelési eljárások indikációit, valamint eredményességét.

Betegek és módszerek – 1996 és 2014 között 10 hypothalamushamartoma ellátását végeztük el. Három betegen endoszkópasszisztált reszekciót hajtottunk végre, hat betegnél direkt műtéti eltávolítás történt különböző feltárásokból, illetve egy beteget kezeltünk gamma-késsel.

Eredmények – A különböző epilepsziatípusokkal megjelenő betegek mindegyikénél jelentős rohamszámcsökkenést értünk el. A műtéti eltávolítás hatékonyan állítja meg az extrém korán kezdődő pubertást is, de az elváltozás speciális lokalizációja magában hordozza az endokrinológiai növmok kialakulásának veszélyét. Megfigyeléseink alapján a pszichiátriai tünetek javulását a műtét kevésbé hatékonyan befolyásolja.

Konklúzió – A műtéti beavatkozás hatékony a kezdeti tünetek mérséklésében és nem járt mortalitással. Elemzéseink alapján egészségnyereség várható, de tünetmentesség nem érhető el minden esetben. Első beavatkozásként a műtéti megoldás ajánlott, melynek típusát egyedi elbírálás alapján kell meghatározni.

Kulcsszavak: hypothalamushamartoma, gelasztikus epilepszia, sebészi kezelés

Background and purpose – Hypothalamic hamartomas are focal, benign congenital malformations that frequently associated with gelastic seizures. Behavioural disturbances, cognitive decline and the appearance of precocious puberty can also be observed. The most effective way to relieve the symptoms is the surgical disconnection between the hamartoma and the hypothalamus. In our study, we retrospectively analyzed the surgical indications and effectiveness of each approach.

Methods – Between 1996 and 2014 we operated on 10 hypothalamic hamartomas. Endoscopic assisted resection was performed in three patients. Six patients underwent direct microsurgical resection in various approaches and one patient was treated with Gamma Knife.

Results – We achieved significant decrease in the number of seizures in every patient presenting with various seizure types. The surgical resection was effective in the arresting of the puberty praecox as well. However the surgery of these lesions at their special location holds the danger of the appearance of new endocrinological symptoms. According to our observations the operation on hamartoma less effectively ameliorates the psychiatric symptoms than the others.

Conclusion – The surgical treatment is effective in the reduction of the initial symptoms and we had no mortality. According to our analysis therapeutic success is anticipated but we couldn't archive total symptomatic relief in every case. The first approach to these lesions should be the surgery which type must be tailored to each patient.

Keywords: hypothalamic hamartoma, gelastic seizure, surgical treatment

Levelező szerző (correspondent): Dr. BOGNÁR László, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

Telefon: (06-52) 419-418, fax: (06-52) 419-418, e-mail: bognarlaszlo@t-email.hu

Érkezett: 2015. február 17. Elfogadva: 2015. április 28.

A hamartoma elnevezés a görög hamartia (hiba, Azavar) szóból származik és olyan fokálisan megjelenő benignus, congenitalis malformációt jelent, amely a normálszövetek hibás kialakulása miatt jön létre a szervezetben változatos lokalizációban. Az intracranialis elhelyezkedő hamartómák leggyakrabban megjelenő típusa a hypothalamusból ered. Szöveti szerkezete hasonlít az egészséges szürkeállományéra, alakilag normális sejtekből épül fel, azonban ezek elhelyezkedése és megoszlása abnormális¹. A hypothalamushamartómák képalkotó vizsgálattal és makroszkóposan is hasonlíthatnak a központi idegrendszer tumoros folyamataira, azonban a többi hamartomatípushoz hasonlóan nem rendelkeznek neoplasztikus fejlődési tendenciákkal. Növekedésük üteme megegyezik az őket körülvevő szövetekével. A harmadik agykamra alajából erednek és kapcsolatba kerülhetnek a tuber cinereummal, illetve a corpus mamillarával is. A tüneteket okozó esetek gyakran járnak együtt különböző neurológiai, pszichiátriai, valamint endokrinológiai zavarokkal. A valós előfordulási gyakorisága nem ismert, a betegség prevalenciáját, valamint az okozott epilepszia gyakoriságát egyes tanulmányok 0,5–2/100 000 körül határozzák meg^{2,3}.

A hypothalamushamartómák morfológiai kapcsolatban vannak a hypothalamusszal, valamint a környező struktúrákkal. A kiváltott jellegzetes tünetek eredete erre a szoros kapcsolatra vezethető vissza. Az esetek döntő hányadában megjelenő gelasztikus epilepszia mellett a hamartómák gyakran járnak együtt más, esetenként generalizált epilepsziás szindrómákkal, amelyek idővel további típusokká alakulhatnak⁴. A görcsrohamok mellett, az esetek egy részében pubertás praecox, viselkedészavarok, valamint a kognitív teljesítmény progresszív csökkenése is megfigyelhető. A hypothalamushamartómák idegsebészeti jelentősége abban áll, hogy a sebészi vagy más, például sztereotaxiás sugársebészeti beavatkozás sok esetben megszünteti a kialakult tüneteket vagy csökkenti a súlyosságukat^{5,6}.

Az irodalomban fellelhető sebészi klasszifikációk közül a *Delalande* és *Fohlen* által megalkotott beosztást részesítjük előnyben, amely négy típust különböztet meg a hypothalamushoz való illeszkedés síkjai, illetve a sebészi feltárások különbözőségei alapján⁵.

Az I. típus horizontális síkban kapcsolódik a hypothalamushoz és lateralizálhat az egyik oldalra, a II. típus vertikális síkban kapcsolódik és intraventricularisan helyezkedik el. A III. típus az I. típus és a II. típus keveréke, míg a IV. típus magában foglalja az összes óriás méretű hamartómát.

Tekintettel a ritka betegség által előidézett klinikai szempontból súlyos tünetekre, összegyűjtöttük a nagy gyermek- és epilepsziasebészeti tapasztalattal rendelkező klinikánk műtéti anyagát. Közleményünkben az elmúlt 16 évben általunk operált hypothalamushamartomás beteg retrospektív klinikai adatait dolgoztuk fel.

Betegek és módszerek

1998 és 2014 között 11 műtéti beavatkozást végeztünk 10 betegen (hat nő és négy férfi) különböző feltárásokból és egy gamma-késkezelés történt. A kezelt hypothalamushamartoma kilenc esetben sporadikus megjelenésű volt, egy esetben pedig Pallister–Hall-szindróma részjelenségeként került felfedezésre. A betegek életkora a műtét idején egy és 30 év között oszlott meg (átlag: 10,9 év, SD \pm 7,9 év). A beavatkozás előtt minden esetben részletes neurológiai vizsgálat, rutin-EEG- és képalkotó vizsgálat történt (MR, illetve CT). Az első tünetek újszülöttkor és 14 éves kor között jelentek meg (átlag: 4,4 év, SD \pm 4,8 év). A betegek klinikai adatait az **1. táblázat** tartalmazza.

A különböző típusú epilepsziával diagnosztizált betegeknél gelasztikus rohamot (7/10 eset), komplex parciális roszullétet (4/10 eset), fokális rohamot (3/10 eset), grand mal típusú roszullétet (3/10 eset), valamint infantilis spasmust (egy esetben) figyeltünk meg. Hét betegnél két különböző típusú epilepszia alakult ki. Egy betegnél, a betegség lefolyása során epilepsziás roszullét nem jelentkezett. Ebben az esetben a Pallister–Hall-szindróma részjelenségeként (2. eset) posztaxiális polydactylia is észlelhető volt.

A 10 vizsgált betegből hétnél különböző pszichiátriai betegségek társultak az epilepsziához. Ötnél magatartás zavarok is felléptek, amelyek közül négy betegnél hiperaktivitás, egynél pedig súlyos agresszivitás volt megfigyelhető. Három esetben kényszerbetegség alakult ki. Hat esetben egyidejűleg legalább két különböző pszichiátriai probléma szerepelt a kórtörténetben.

Pubertás praecox három betegnél jelentkezett. Egyiküknél hét éves korban mellnövekedés, a második esetben két évesen vaginális vérzés indult meg. A harmadik betegnél egy éves korában kezdődő hirsutismus hívta fel a figyelmet az endokrin diszfunkcióra.

A preoperatív MR-, illetve CT-vizsgálatok a hypothalamushamartómát kontrasztot nem halmozó elváltozásként tüntették fel. Az MR-vizsgálatokon T1-szekvencián az elváltozás izointenz, T2-szekvencián izo- vagy hiperintenz képletként ábr-

1. táblázat. Hypotalamushamartomás betegek klinikai adatainak összefoglalása

| Eset száma | Nem | Életkor az első tünetek jelentkezésekor (év) | Epilepszia típusa: rohamgyakoriság | Endokrin tünetek | Pszichiátriai zavarok | Klasszifikáció (Delalande) |
|------------|-----|--|--|------------------------------|--|----------------------------|
| 1. | F | újszülöttkor | G: 30/nap, KPR: 1–2/éj | – | kognitív teljesítmény csökkenése, hiperaktivitás | II. |
| 2. | N | 7 | nem észlelték | mellnövekedés (hétévesen) | – | I. |
| 3. | F | 14 | fokális, GM: hetente | – | – | I. |
| 4. | N | újszülöttkor | G: 5/nap, fokális: 4–5/nap | vaginális vérzés (kétévesen) | kognitív teljesítmény csökkenése, hiperaktivitás, kényszerbetegség | III. |
| 5. | N | 11 | fokális: 2–3/hét | – | kognitív teljesítmény csökkenése | I. |
| 6. | N | 3 | G: 10–15/nap infantiliss spasmus: 100/nap | – | kognitív teljesítmény csökkenése, hiperaktivitás | II. |
| 7. | N | újszülöttkor | G: 1–2/hó KPR, GM: 1–2/hó | – | – | II. |
| 8. | N | 4 | G: 20–25/nap KPR: naponta | – | kognitív teljesítmény csökkenése, hiperaktivitás | II. |
| 9. | F | 2 | G: 5–6/nap KPR, GM: 5–6/nap | – | kognitív teljesítmény csökkenése, hiperaktivitás | III. |
| 10. | F | 3 | G: 10–20/nap | hirsutismus (egyévesen) | kognitív teljesítmény csökkenése, kényszerbetegség | III. |

F: férfi, N: nő, G: gelasztikus roham, GM: grand mal, KPR: komplex parciális roham

rázolódt a hamartoma. A műtét előtt végzett képalkotó vizsgálatok egyikén sem figyeltük meg a hamartoma méretének progresszióját a legelőször elkészült felvételhez képest, illetve a műtétek után sem jelentkezett a reziduumnövekedés a követés során. Három I. típusú, négy II. típusú és három III. típusú beteget operáltunk. IV. típusú hamartomás beteg klinikai anyagunkban nem fordult elő.

A műtéti megoldásokat és azok eredményeit a **2. táblázat** tartalmazza. Tizenegy műtéti beavatkozást végeztünk kilenc betegen. Egy beteg kizárólag gamma-sugárkezelésben részesült egy külföldi centrumban. A Delalande- és Fohlen-klasszifikációnak⁵ megfelelően a kilenc operált betegből hétnél csak egy műtét történt (három supraciliaris feltárás, egy transcallosus feltárás, három endoszkópos transventricularis eltávolítás). Két esetben végeztünk két műtétet, először supraciliaris feltárából reszekáltuk a hamartoma interpeduncularis komponensét, majd egy éven belül, egy második ülésben transcallosus, interfornicealis, transventricularis úton eltávolítottuk a harmadik kamrában található hamartomareziduomot.

Eredmények

A különböző epilepsziatípusokkal jelentkező, műtéti beavatkozásban részesülő kilenc beteg közül három rohammentessé vált minden előzőleg megfigyelt epilepsziatípusban (1., 3., 7. eset). További négy beteg esetében rohammentességet értünk el a gelasztikus epilepszia tekintetében, emellett a megjelenő más típusok (fokális, infantilis spasmus, komplex parciális) rohamszáma csökkent (4., 6., 7., 8. eset). A fennmaradó három beteg epilepsziás roszullétei nem múltak el, de két esetben a rohamok ritkulását, illetve a roszullétek hosszának rövidülését is megfigyelhettük (5., 9. eset). Egy betegnél a terápiás beavatkozás nem változtatott a kezdetben meglévő súlyos epilepsziabetegségen (10. eset).

A beavatkozásokat megelőzően három betegnél tapasztaltunk pubertas praecoxra jellemző tüneteket, de ezek két esetben a műtétet követően javultak (2., 4. eset). A gamma-késkezelést követően pozitív klinikai változást nem tapasztaltunk (10. eset).

A kognitív hanyatlással jelentkező hét beteg közül három esetben javulást érzekeltünk, négy esetben nem történt változás. A magatartászavarokkal (hiperaktivitás, agresszivitás) küzdő öt beteg közül mindössze kettőnél vettünk észre javulást a beavatkozás előtti állapothoz képest. Két betegnél nem történt érdemi javulás, egynél pedig az agresszivi-

tás súlyosbodását figyeltük meg, valamint ebben az esetben egy új pszichiátriai tünet is jelentkezett (kleptománia). A műtét előtt kényszerbetegség tüneteit mutató három beteg állapota ebből a szempontból nem változott a beavatkozást követően. A műtétek után három esetben léptek fel műtéti szövődménynek tekinthető endokrinológiai tünetek. Két betegnél figyeltünk meg hyperphagia miatt kialakult obesitast a posztoperatív időszakban, egy betegnél pedig átmeneti diabetes insipidus tünete jelentkeztek, amely miatt hormonpótló kezelést indítottunk. Ezekon kívül más műtéti szövődményt nem tapasztaltunk. A vizsgált betegek egyikénél sem jelentkezett neurológiai deficit a követési időszakban (0,5–16 év).

Megbeszélés

A nevetőgörcsökkel járó epilepsziabetegséget először *Trousseau* írta le 1873-ban mint „erős nevetési kényszert”⁷. A gelasztikus epilepsziát, amit a hypothalamushamartomák által okozott legjellegzetesebb tünetnek tartunk *Daly* és *Mulder* kapcsolta össze a betegséggel 1957-ben⁸. A kifejezés a görög gelos (öröm) szóból származik. A nevetőrohamok jellegzetesen a korai gyermekkorban alakulnak ki, gyakran a neonatalis időszakban és minden esetben együtt járnak gyógyszerrezisztens, katasztrófális súlyosságú epilepsziabetegség kialakulásával. A gelasztikus rohamok jellegzetesen rövid, gyakran visszatérő roszullétek, amelyeket örömtelen nevetés és grimaszolás kísér⁹. Ritkán a nevetés helyett sírásra emlékeztető vokalizáció jelenik meg a grimaszolás mellett. A nevetés és a sírás egyszerre is megjelenhet ugyanazon betegnél, akár egy rohamon belül is. Ezek a rohamtípusok születéskor differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthetnek, mivel könnyen összetéveszthetők a csecsemő egészséges nevetésével, vagy egyes hasi kórképekkel¹⁰. A gelasztikus epilepszia nem patognomikus a hypothalamushamartomákra. Megjelenését egyes frontális, illetve temporális lebenyből kiinduló epilepsziabetegségek során is leírták^{10–15}. Ezek mellett megfigyeltek roham alatti nevetést corticalis dysplasia, sclerosis tuberosa, hypophysistumorok, gliómák, meningeomák részjelenségeként is^{16–18}. Más rohamtípusok is előfordulhatnak a betegség lefolyása során, amelyek súlyosabb következményekkel is járhatnak. Az irodalomban fellelhető beszámolók generalizált tónusos-clonusos, komplex parciális, absence, valamint atípusos absence rohamok megjelenéséről is^{4, 19–21}. Ezek a rohamtípusok azonban szinte soha nem jelennek meg a betegség bevezetéséig. Azokban az esetekben, amikor egy ilyen

2. táblázat. A hypothalamushamartomás betegeken végzett műtétek eredményei

| Eset száma | Műtét típusa | Életkor a műtét idején (év) | Epilepszia a műtétet követően | Endokrinológiai változások | Pszichiátriai változások | Követés ideje (év) |
|------------|--|-----------------------------|--|---|--|--------------------|
| 1. | transcallosus reszekció | 5 | rohammentesség minden epilepsziatípusban | nincs változás | kognitív javulás, magatartászavar mérséklődött | 14 |
| 2. | supraciliaris reszekció | 8 | – | pubertás praecox megállt | – | 16 |
| 3. | supraciliaris reszekció | 16 | rohammentesség minden epilepsziatípusban | nincs változás | – | 8 |
| 4. | supraciliaris, transcallosus reszekció | 1, illetve 2 | G elmúlt, a többi típus rohamszáma csökkent | pubertás praecox megállt, diabetes insipidus (1. műtét) | kognitív javulás, kényszerbetegség változatlan | 13 |
| 5. | supraciliaris reszekció | 16 | rohamok gyakorisága és hossza csökkent | hízás, 20 kg | kognitív javulás | 1 |
| 6. | endoszkópos reszekció | 11 | G elmúlt, a többi típus rohamszáma csökkent | nincs változás | javulás nem észlelhető | 0,5 |
| 7. | endoszkópos reszekció | 30 | rohammentesség minden epilepsziatípusban | nincs változás | – | 0,5 |
| 8. | endoszkópos reszekció | 9 | G elmúlt, KPR száma mérséklődött, egyszerű GM rohamszám csökkentés minden epilepsziatípusban | nincs változás | kognitív javulás, hiperaktivitás mérséklődése | 4 |
| 9. | supraciliaris, transcallosus reszekció | 10, illetve 11 | rohamszám csökkentés minden epilepsziatípusban | hízás, 12 kg | javulás nem észlelhető | 14 |
| 10. | gamma-kés | 12 | javulás nem észlelhető | nincs változás | javulás nem észlelhető | 12 |

G: gelasztikus roham, GM: grand mal, KPR: komplex parciális roham

rosszullét után kerül felfedezésre az elváltozás, már valószínűleg volt a betegnek nem diagnosztizált gelasztikus roham. A hypothalamushamartoma által kiváltott komplex parciális rohamokra jellemző az epigastriális diszkomfort, félelemérzés, egyszerű automatizmusok kialakulása, axiális mozgások vagy végtagrágások megjelenése¹⁰.

A gelasztikus rohamok alatt vagy a rohamok között végzett skalp-EEG-vizsgálatok egyáltalán nem, vagy mindössze aspecifikus elváltozásokat mutatnak azokban az esetekben, amikor ez az egyetlen megjelenő rohamtípus. Az irodalomban fellelhető, hypothalamushamartomás betegeken végzett mélyelektrodás vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a gelasztikus epilepszia kiindulási góca a hamartomán belül található^{22, 23}. Ezenfelül egyes betegeknél sikerült nevető rohamokat provokálni a hamartoma direkt mélyelektrodás ingerlésével, amely további bizonyítékot szolgáltatott az intrinsic epileptogenezisre^{24, 25}. A komplex parciális, illetve a generalizált rohamok kialakulása valószínűleg a kisülések, a hypothalamus kiterjedt kapcsolatrendszerén keresztül a frontális, illetve a temporalis lebenyekre való ráterjedésével jönnek létre. Ezen rohamok motoros elemei, illetve az interictalis EEG-elváltozások az esetek többségében az egyik oldalon elhelyezkedő hamartoma felé lateralizálnak¹⁰.

A gelasztikus roham alatt végzett FDG-PET-vizsgálatok fokális, corticalis hipometabolizmust mutatnak a hamartoma epilepsziás hálózatát érintő lokalizációkban^{26, 27}. Emellett a hamartomán belül a gelasztikus rohamok alatt glükóz-hipermetabolizmus figyelhető meg, amely önmagában is megerősítette ezen epilepsziatípus hamartomán belüli eredetét^{27–29}. További bizonyítékot szolgáltatottak a Tc-HMPAO-, illetve a Tc-ECD jelölővel végzett SPECT-vizsgálatok, amelyek kifejezett hiperperfúziót mutattak a hamartoma területén a gelasztikus rohamok után^{5, 30–32}.

A gyermekkori esetek gyakran járnak súlyos epilepsziás encephalopathia kialakulásával, amelyet szinte mindig súlyos viselkedészavarok megjelenése és a kognitív teljesítmény progresszív csökkenése kísér. Az érintett gyermekek egy részénél megfigyelhető leggyakoribb zavarok a hiperaktivitás, dühkitörések, valamint az agresszív viselkedés³³. A nevető rohamok alatt jelentkező pszichózist gyakran tévesen primer pszichiátriai betegségként azonosítják³⁴. A deviáns viselkedés és az agresszió mellett megfigyelhető a lassan, de progresszíven romló kognitív teljesítmény is^{4, 20, 35}. A viselkedésszerű és a kognitív hanyatlás általában korrelál az epilepsziabetegség fejlődésével.

Mindezek mellett előfordulhatnak pszichiátriai

komorbiditások is az érintett gyermekekénél³⁶. A leggyakrabban megjelenő betegségek a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar, a major depresszió, illetve különböző szociális fóbiák és magatartászavarok³.

Szoros kapcsolat van a hypothalamushamartomák és a pubertas praecox között³⁷. A harmadik agykamra fenekéhez nyíllal kapcsolódó hamartomák ritkán járnak együtt epilepsziával, ezekre az elváltozásokra jellemző a pubertas praecox. A jellemző hormonális változások az esetek 80%-ában már 2–3 éves kor előtt megjelennek³⁸. A hamartomát alkotó sejtek olyan transzkripciós és jelátviteli útvonalakkal rendelkeznek, amelyek hajlamosak elindítani és fenntartani a pubertás kialakulását okozó GnRH-kibocsátást. Lehetséges továbbá, hogy a pubertas praecoxot olyan sporadikus génhibák okozzák, amelyek a hamartoma előidézése mellett zavart okoznak a ventralis hypothalamus és a harmadik agykamra fenekének normál embriológiai fejlődésében is³⁹.

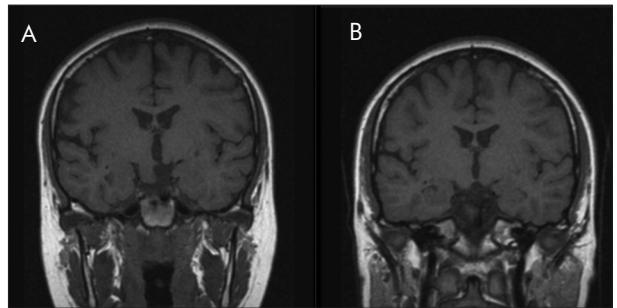
A hypothalamusban kifejlődő hamartomák hisztopatológiai tulajdonságairól a korai vizsgálatok mindössze annyit állapítottak meg, hogy a hamartomák neuronok és az őket támasztó sejtek szabálytalan hálózatából állnak, ami nagyfokú hasonlóságot mutat epilepszia kialakulásával járó más strukturális elváltozásokkal (például fokális corticalis dysplasia)⁴⁰. Az immunhisztokémiai módszerek fejlődésével sikerült kimutatni, hogy ezek a neuronok erősen festődnek NeuN-nel, ami az idegrendszerben található érett neuronok markere, továbbá azt, hogy egy ép fibrillaris mátrixba ágyazódnak, amely pozitív szinaptofizinfestésre. A GFAP immunfestéssel alacsony számban jelenlévő astrocyták és oligodendrocyták váltak láthatóvá, amelyek nem mutattak neoplasztikus differenciálódást⁴¹. Megfigyelték továbbá azt is, hogy a hamartomákat alkotó sejtek astrocytákban gazdag mátrixba ágyazódó változó méretű, egymástól különálló nodulusokba rendeződnek, amelyeket főként nagyméretű (18–22 μm) piramisneuronokkal körülhatárolt kisméretű (6–9 μm) bipoláris neuronok alkotnak¹. Annak ellenére, hogy mindkét sejtípus egyedi alkotója a hamartomáknak, az epilepsziás rohamok kialakulásáért csak a kisméretű neuronok felelősek⁴². Ezen sejtek elektrofiziológiai tulajdonságának vizsgálata során akciós potenciálok pacemaker-szerű spontán tüzelését fedezték fel, ami nem volt kimutatható a nagyméretű sejtekben⁴³. A két sejtpopuláció különbözik továbbá a szinapszisprofiljukban is. A Barrow-csoport patch-clamp vizsgálatokkal igazolta, hogy a GABA_A-receptorok aktiválódása ingerelte a nagy sejteket és gátolta a kisebb méretűeket⁴⁴. Az általuk gyűjtött elektrofiziológiai és szövettani vizsgálatokból származó adatokból felállítottak egy

modell, ami szerint a klaszterekbe rendeződött kisméretű GABAerg interneuronok spontán, ritmikus aktivitást generálnak, ami GABA-kibocsátást eredményez a nagyméretű neuronok felé. Ez a szinkronizált működés a nagy sejtek aktivációját váltja ki, ami rajtuk keresztül továbbítódik az extrahypothalamicus struktúrák felé, amelyek szerepet játszanak a limbicus rendszert érintő epilepsziák kialakulásában⁴⁵.

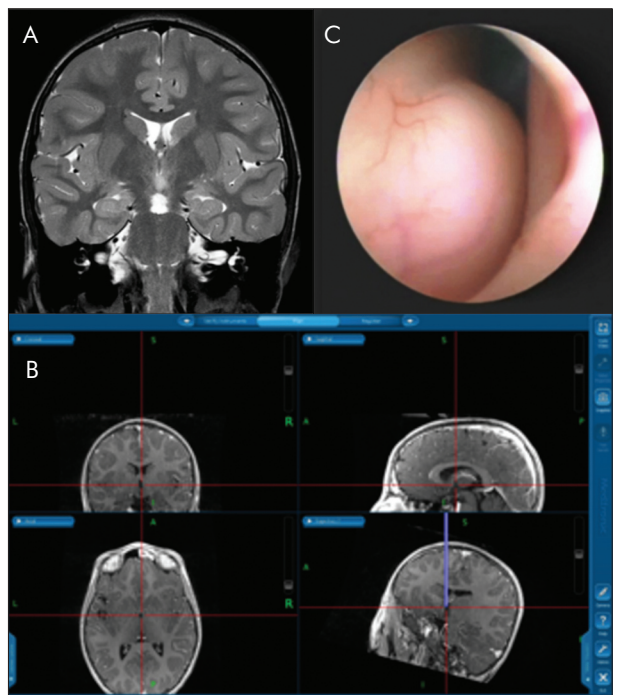
A hypothalamushamartomák reszekciójára három különböző műtéti technikát használtunk. A Delalande és Fohlen által megalkotott beosztás meghatározta a sebészi feltárás módját^{5, 46}, de a megfelelő kezelés kiválasztását befolyásolta a beteg életkora, általános állapota, valamint az operáló sebész tapasztalata. Az irodalomban fellelhető adatok is azt mutatják, hogy érdemes többszintű parciális reszekciót tervezni attól függően, hogy a beteg tünetei milyen mértékben csökkennek a kezdeti terápiára. A sztereotaxiás sugársebészet önálló beavatkozásként, vagy a reziduális hamartomák kezelésekként is használható eljárás az arra alkalmas betegek esetében⁶.

Az I. típusú hamartomák esetében a hypothalamushoz történő kapcsolódás síkja horizontális, illetve az egyik oldalra lateralizálhat. Ezekben az esetekben a pterionalis, illetve supraciliaris helyzetből végzett mikrosebészeti feltárás lehetővé teszi a teljes elválasztást (2., 3., 5. eset). A feltárást követően a nervus opticus és a carotis interna között érhető el a hamartoma elülső felszíne. A hypophysis nyelének azonosítása után medialisan reszekáljuk a hamartomát a harmadik kamrába való bejutásig (**1. ábra**). Bilaterálisan illeszkedő laesio esetén a hamartoma ellenkező oldali felszínét borító pia mater eléréséig reszekálhatunk, elkerülve a tractus opticus sérülését. Az eltávolítás hátsó határát a corpus mamillare helyzete határozza meg. Amennyiben a hamartoma magába foglalja a corpora mamillariát, a reszekció kiterjeszhető hátsó irányba a cisterna interpeduncularis eléréséig.

A II. típusban a hamartoma vertikális síkban kapcsolódik és intraventricularisan helyezkedik el. Ezekben az esetekben transcallosus feltárással az intraventricularis komponens elérhető, illetve endoszkópos beavatkozással is reszekálható (1., 6., 7., 8. eset). Utóbbi módszer biztonsággal ismételhető. A III. típus az I. típus és a II. típus keveréke. Ezekben az esetekben két lépésben történő eltávolítás javasolt. Először az extraventricularis részek reszekciója, majd második lépésben az intraventricularis rész elválasztása ajánlható (4., 9. eset). Az endoszkópos, transventricularis reszekció önállóan alkalmazható műtéti eljárás a kisméretű Delalande II. és III. típusú hamartomák esetében.

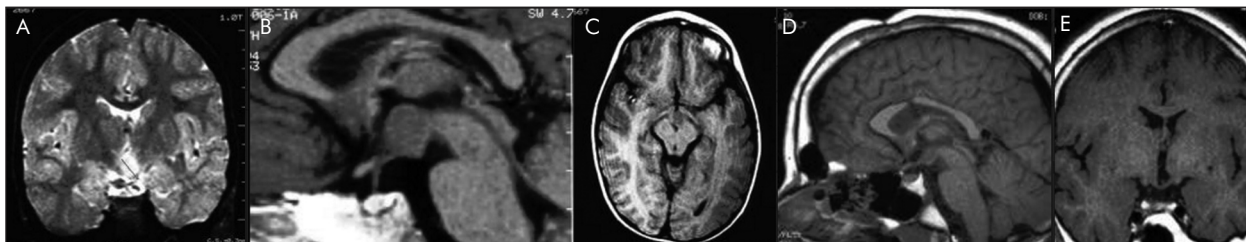


1. ábra. A: Jobb oldali hypothalamus I. típusú hamartoma coronalis T1-súlyozott natív MR-felvétele. B: A hamartoma elválasztását követően készült posztoperatív coronalis T1-súlyozott natív MRI



2. ábra. A: Bal oldali II. típusú hamartoma T2-súlyozott coronalis MR-felvétele. B: Az endoszkópos trajektor meghatározása neuronavigációval posztkontrasztos T1-súlyozott MR-felvételek felhasználásával. C: A harmadik kamrában lévő hamartoma endoszkópos műtéti képe

Az intraventricularisan elhelyezkedő II. típusú hamartoma általában nem okoz liquorkeringési zavart, így a szűk kamrák endoszkópos eléréséhez a neuronavigáció felbecsülhetetlen segítséget nyújt. Biztonságosan meghatározható a behatolás pontos helye, amit a hamartomából kiinduló, az ellenoldali foramen Monroe elülső szélé mögött átmenő egyenes skalpra vetülése határoz meg. Endoszkópos műtét során a hamartomát az ellenoldal felől közelítjük meg. Az oldalkamrából a foramen Monroe-n keresztül jutunk be a harmadik kamrába.



3. ábra. A: Bal oldali III. típusú hamartoma preoperatív coronalis FLAIR MR-felvétele. B: Preoperatív natív sagittalis T1-súlyozott MRI. C: Preoperatív natív axiális T1-súlyozott MRI. D: Posztoperatív (supraciliaris és transcavus feltárás) sagittalis natív T1-súlyozott MRI. E: Posztoperatív (supraciliaris és transcavus feltárás) coronalis natív T1-súlyozott MRI

Az egyenes meghatározása azért is fontos, mert a harmadik kamrába történő behatolás után az endoszkóp mögött lévő, a foramen Monroe elülső-felső részét alkotó fornix sérülhet. A látótérbe kerülő, a kamra falából kiemelkedő hypothalamushamartoma nem különíthető el az egészséges hypothalamustól a színe vagy a konzisztenciája alapján (2. ábra). Az eltávolítás során követnünk kell a hamartoma illeszkedési síkját és a kamra falát borító vékony ependymaréteget. Így elkerülhetjük a tractus opticus és a perforáló erek sérülését. Ennek ellenére néha előfordul a perforáló artériák enyhe sérülése, amely mikroinfarktuszok kialakulásához vezethet a bazális ganglionok területén és a capsula internában. Ezek az infarktuszok az esetek többségében azonban nem okoznak neurológiai tüneteket. Abban az esetben, ha a hamartoma a corpora mamillaria fölött helyezkedik el az eltávolítás síkjának nem szabad azokat meghaladnia.

A nagyméretű, jelentős intraventricularis komponenssel rendelkező hamartomák esetén a transcavus, interseptalis, interfornicealis eltávolítás a legmegfelelőbb feltárás (3. ábra). Önmagában alkalmazható nagyméretű Delalande II. típusú hamartomák eltávolítására, illetve kombináltan használható más feltárásokkal a III., illetve a IV. típusú hamartomák többlépcsős eltávolításában. Ennek a feltárásnak az alkalmazását nagyban befolyásolja páciens életkora, mivel tapasztalataink szerint a fiatal gyermekeknél a septum pellucidum két lemeze még könnyen preparálható, ami megkönnyíti

a fornixok elválasztását is. A beteg életkorának növekedésével az interfornicealis behatolás is egyre nehezebbé válik. A nagyméretű frontális hídvénák sérülését a feltárás helyének neuronavigáció segítségével végzett kijelölésével kerülhetjük el. Az eltávolítás síkja meghatározásának elvei megegyeznek az endoszkópos műtétek során alkalmazottakkal.

A IV. típus magában foglalja az összes óriás méretű hamartomát, amelyekre nincs ajánlott specifikus sebészeti eljárás, ilyen típusú hamartoma anyagunkban nem szerepelt.

Következtetések

A hamartomák okozta jelentős életminőség-csökkenést okozó tünetek miatt műtéti kezelés javasolt. Az irodalomban fellelhető, illetve saját eredményeink alapján kijelenthető, hogy a hamartomák sebészeti reszekciója alacsony morbiditású beavatkozás, amely a betegek tüneteit egyértelműen mérsékelni képes.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0025 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. Dr. Klekner Álmost az MTA Bolyai János-ösztöndíja támogatja.

IRODALOM

1. Coons SW, ReKate HL, Prenger EC, Wang N, Drees C, Ng YT, et al. The histopathology of hypothalamic hamartomas: study of 57 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:131-41. <http://dx.doi.org/10.1097/nen.0b013e3180302090>
2. Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:35-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2003.10.003>

3. *Weissenberger AA, Dell ML, Liow K, Theodore W, Frattali, Hernandez D, et al.* Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:696-703. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200106000-00015>
4. *Arzimanoglou AA, Hirsch E, Aicardi J.* Hypothalamic hamartoma and epilepsy in children: illustrative cases of possible evolutions. *Epileptic Disord* 2003;5:187-99.
5. *Delalande O, Fohlen M.* Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43:61-8. <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.43.61>
6. *Régis J, Scavarda D, Tamura M, Nagaya M, Villeneuve N, Bartolomei F, et al.* Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006;22:881-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-006-0139-y>
7. *Trousseau A.* Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, ed 4. Paris: J-B Baillière et fils; 1873.
8. *Daly DD, Mulder DW.* Gelastic epilepsy. *Neurology* 1957;7:189-92. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.7.3.189>
9. *Gascon GG, Lombroso CT.* Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia* 1971;12:63-76. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1971.tb03916.x>
10. *Harvey AS, Freeman JL.* Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neuro* 2007;14:60-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2007.03.003>
11. *Tassinari CA, Riguzzi P, Rizzi R, Passarelli D, Volpi L.* Gelastic seizures. In: *Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk K.* Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. London: John Libbey; 1997. p. 429-46.
12. *Cercy SP, Kuluva JE.* Gelastic epilepsy and dysprosodia in case of late-onset right frontal seizures. *Epilepsy Behav* 2009;16:360-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.007>
13. *Kovac S, Deppe M, Mohammadi S, Schiffbauer H, Schwindt W, Möddel G, et al.* Gelastic seizures: a case of lateral frontal lobe epilepsy and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2009;15:249-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.004>
14. *Oehl B, Biethahn S, Schulze-Bonhage A.* Mirthful gelastic seizures with ictal involvement of temporobasal regions. *Epileptic Disord* 2009;11:82-86.
15. *Umeoka S, Baba K, Mihara T.* Symptomatic laughter in a patient with orbitofrontal seizure: A surgical case with intracranial electroencephalographic study: case report. *Neurosurgery* 2008;63:1205-6. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000335169.86155.65>
16. *Shahar E, Kramer U, Mahajnah M, Lerman-Sagie T, Goetz R, Gross V, et al.* Pediatric-onset gelastic seizures: clinical data and outcome. *Pediatr Neuro* 2007;37:29-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.003>
17. *Cheung CS, Parrent AG, Burneo JG.* Gelastic seizures: not always hypothalamic hamartoma. *Epileptic Disord* 2007;9:453-8.
18. *Cook T, Joshi C.* Gelastic seizures in tuberous sclerosis complex: case report and literature review. *J Child Neurol* 2011;26:83-6. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073810370478>
19. *Castro LH, Ferreira LK, Teles LR, Jorge CL, Arantes PR, Ono CR, et al.* Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartomas. *Seizure* 2007;16:50-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2006.10.008>
20. *Frattali CM, Liow K, Craig GH, Korenman LM, Makhlof F, Sato S, et al.* Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 2001;57:43-6. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.1.43>
21. *Leal AJ, Moreira A, Robalo C, Ribeiro C.* Different electroclinical manifestations of the epilepsy associated with hamartomas connecting to the middle or posterior hypothalamus. *Epilepsia* 2003;44:1191-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.66902.x>
22. *Munari C, Kahane P, Francione S, Hoffmann D, Tassi L, Cusmai R, et al.* Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:154-60. [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00063-5](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(95)00063-5)
23. *Palmi A, Chandler C, Andermann F, Costa Da Costa J, Paglioli-Neto E, Polkey C, et al.* Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002;58:1338-47. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.9.1338>
24. *Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, Minotti L, Benabid AL.* From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord* 2003;5:205-17.
25. *Kuzniecky R, Guthrie B, Mountz J, Bebin M, Faught E, Gilliam F, et al.* Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:60-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420111>
26. *Ryvlin P, Ravier C, Bouvard S, Mauguire F, Le Bars D, Arzimanoglou A, et al.* Positron emission tomography in epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Epileptic Disord* 2003;5:219-27.
27. *Palmi A, Van Paesschen W, Dupont P, Van Laere K, Van Driel G.* Status gelasticus after temporal lobectomy: ictal FDG-PET findings and the question of dual pathology involving hypothalamic hamartomas. *Epilepsia* 2005;46:1313-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.52804.x>
28. *Shahar E, Goldsher D, Genizi J, Ravid S, Keidar Z.* Intractable gelastic seizures during infancy: ictal positron emission tomography (PET) demonstrating epileptiform activity within the hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol* 2008;23:235-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807308703>
29. *Wakamoto H, Sumi A, Motoki T, Ohmori H.* Positron emission tomography with glucose hypermetabolism of a hypothalamic hamartoma in infantile spasms associated with Pallister-Hall syndrome. *Brain Dev* 2010;32:677-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.003>
30. *Arroyo S, Santamaría J, Sanmartí F, Lomena F, Catafau A, Casamitjana R, et al.* Ictal laughter associated with paroxysmal hypothalamopituitary dysfunction. *Epilepsia* 1997;38:114-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01085.x>
31. *Bunyaratavej K, Locharernkul C, Tepmongkol S, Lerdlum S, Shuangshoti S, Khaoropham S.* Successful resection of hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures – by transcallosal subchoroidal approach. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1269-76.
32. *DiFazio MP, Davis RG.* Utility of early single photon emission computed tomography (SPECT) in neonatal gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *J Child Neurol* 2000;15:414-7. <http://dx.doi.org/10.1177/088307380001500611>
33. *Veन्द्रick-Meekes MJ, Verhoeven WM, van Erp MG, van Blarikom W, Tuinier S.* Neuropsychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Behav* 2007;11:218-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.03.005>
34. *Al-Hail HJ, Sokrab TE, Al-Moslamani NJ, Miyares FR.* Hypothalamic hamartoma presenting with gelastic seizure

- res, generalized convulsions, and ictal psychosis. *Neurosciences (Riyadh)* 2010;15:43-5.
35. *Andermann F, Arzimanoglou A, Berkovic SF.* Hypothalamic hamartoma and epilepsy: the pathway of discovery. *Epileptic Disord* 2003;5:173-5.
 36. *Savard G, Bhanji NH, Dubeau F, Andermann F, Sadikot A.* Psychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epileptic Disord* 2003;5:229-34.
 37. *Berberoğlu M.* Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:164-74.
 38. *Cassio A, Cacciari E, Zucchini S, Balsamo A, Diegoli M, Orsini F.* Central precocious puberty: clinical and imaging aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:703-8. <http://dx.doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.S1.703>
 39. *Jung H, Parent AS, Ojeda SR.* Hypothalamic hamartoma: a paradigm/model for studying the onset of puberty. *Endocr Dev* 2005;8:81-93. <http://dx.doi.org/10.1159/000084095>
 40. *Fenoglio KA, Wu J, Kim DY, Simeone TA, Coons SW, Rekate H, et al.* Hypothalamic hamartoma: basic mechanisms of intrinsic epileptogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:51-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2007.03.002>
 41. *Valdúeza JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saeger W, et al.* Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* 1994;34:949-58. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199406000-00001>
 42. *Waldau B, McLendon RE, Fuchs HE, George TM, Grant GA.* Few isolated neurons in hypothalamic hamartomas may cause gelastic seizures. *Pediatr Neurosurg* 2009;45:225-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000224620>
 43. *Wu J, Xu L, Kim DY, Rho JM, St John PA, Lue LF, et al.* Electrophysiological properties of human hypothalamic hamartomas. *Ann Neurol* 2005;58:371-82. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20580>
 44. *Wu J, DeChon J, Xue F, Li G, Ellsworth K, Gao M, et al.* GABA(A) receptor-mediated excitation in dissociated neurons from human hypothalamic hamartomas. *Exp Neurol* 2008;213:397-404. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.07.004>
 45. *Troester M, Haine-Schlagel R, Ng YT, Chapman K, Chung S, Drees C, et al.* EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1137-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03095.x>
 46. *Wait SD, Ablá AA, Killory BD, Nakaji P, Rekate HL.* Surgical approaches to hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus* 2011;30:2-10. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.11.FOCUS10250>

SZELEKTÍV DORSALIS RHIZOTOMIA A SPASTICITAS KEZELÉSÉBEN – MAGYARORSZÁGI TAPASZTALATOK

FEKETE Gábor¹, NOVÁK László¹, VEKERDY-NAGY Zsuzsanna², BOGNÁR László¹

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Orvosi Rehabilitációs és Fizikális Medicina Tanszék, Debrecen



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E042> | www.elitmed.hu

SELECTIVE DORSAL RHIZOTOMY IN THE TREATMENT OF SPASTICITY – HUNGARIAN EXPERIENCES

Fekete G, MD; Novák L, MD, PhD; Vekerdy-Nagy Zs, MD; Bognár L, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2016;69(5–6):E042–E046.

Célkitűzés – A cerebralis paresis kórismével kezelt betegek spasticitásának csökkentésére a Magyarországon újonnan bevezetett szelektív dorsalis rhizotomia kezdeti tapasztalatainak összefoglalása.

Betegek és módszerek – Vizsgálatunkba 30 spasticus beteget vontunk be, akiknél szelektív dorsalis rhizotómiát végeztünk elektrofiziológiai kontroll mellett 2014. július és 2015 június között. Minden esetben egyszintű feltárást végeztünk a conus magasságában elektrofiziológiai vizsgálattal kiegészítve.

Eredmények – Az alkalmazott műtéti eljárás során minden betegnél biztonsággal kivitelezhető volt a szelektív dorsalis rhizotomia. Sem az idegrendszeri károsodással, sem a sebészi beavatkozással összefüggő szövődeményt nem észleltünk. A műtéteket megelőzően és azt követően az előre tervezett rehabilitációs programok folyamatosan zajlanak.

Következtetések – A szelektív dorsalis rhizotomia a spasticitas kezelésére szolgáló irreverzibilis műtéti eljárás. Megfelelő felkészültséggel és elektrofiziológiai kontroll mellett a műtét biztonságos, és a korai eredmények biztatóak.

Kulcsszavak: spasticitas, rhizotomia, elektrofiziológia, idegsebészeti, műtét

Objective – We summarize our initial experiences with selective dorsal rhizotomy that we introduced in Hungary to manage the spasticity of patients with cerebral palsy.

Patients and methods – Thirty spastic patients were enrolled in our study. All of the patients were operated between July 2014 and June 2015. We performed selective dorsal rhizotomy from a single-level approach at the level of conus medullaris in all cases, with electrophysiological control.

Results – We could perform the surgery in all cases safely. Adverse events related either to damage of neurological structures, or to surgery did not occur. The planned rehabilitation courses before and after the operations are in progress in all cases.

Conclusion – Selective dorsal rhizotomy is an irreversible surgical intervention to treat spasticity. With sufficient experience and electrophysiological control it can be performed safely, and the early results are promising.

Keywords: spasticity, rhizotomy, electrophysiology, neurosurgical, operation

Levelező szerző (correspondent): Dr. NOVÁK László, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Telefon: (06-30) 998-5431, fax: (06-52) 419-418, e-mail: novaklaszlo@hotmail.com

Érkezett: 2015. december 27. Elfogadva: 2016. február 26.

A felső motoneuronok károsodásának következtében spasticitas alakulhat ki a vázizomzatban. A folyamat hátterében számos ok állhat, mint például trauma, vascularis károsodás, sclerosis multi-

plex, fejlődési rendellenességek, perinatalis agykárosodás – az utóbbi következtében cerebralis paresis (CP) jöhet létre, amelyet az esetek több mint 90%-ában spasticitas jellemez. A spasticitas mér-

séklésére elsőként választandó módszer felnőtteknél a szájon át alkalmazható gyógyszeres kezelés, de egyes esetekben nem érhető el a kívánt hatás, elsősorban a szisztémás mellékhatások megjelenése miatt. Gyermekeknél, illetve gyógyszerrezisztens, vagy nem tolerálható gyógyszeres terápia eseteiben több idegsebészeti és ortopédiai beavatkozás végezhető a spasticitas csökkentésére, illetve a kialakult kontraktúrák, deformitások kezelésére. A műtéti beavatkozások célja a spasticitas enyhítése mellett a rehabilitációs lehetőségek szélesítése, illetve végeredményben a beteg életminőségének javítása.

Az orális antispasticus kezelésre nem reagáló spasticus betegek nem ablatív kezelésének egyik legelterjedtebb formája az intrathecalis baclofen adása beültethető gyógyszeradagoló pumpa segítségével. Az intrathecalisan adagolt baclofen hatékonysága nagyságrendekkel nagyobb a per os kezeléshez képest, így jóval kisebb dózis is elegendő lehet, illetve a szisztémás mellékhatások is minimalizálhatóak¹.

A spasticitas csökkentésére számos ablatív beavatkozás is végezhető, ezek egy része a mozgás feláldozásával jár¹. Az ablatív eljárások másik része a mozgásfunkciókat nem károsítja, ezek természetesen a posztoperatív kezelési lehetőségek, illetve a beteg életminőségének szempontjából is sokkal kedvezőbb hatásúak. A mozgást megőrző ablatív eljárások között szerepel a szelektív dorsalis rhizotomia^{1,2}, mely műtét célja az alsó végtagi spasticitas csökkentése.

A jelen közleményünkben a Magyarországon elvégzett első 30 szelektív dorsalis rhizotomia korai sebészi eredményéről számolunk be.

Betegek, módszerek

ANATÓMIAI HÁTTÉR

Az izomtónus szabályozásában a vázizomzatban elhelyezkedő izomorsók receptorai vesznek részt. Az izom nyújtására az Ia afferens rostok monosinaptikus reflexívben kapcsolódnak át a gerincvelő ventralis szarvának α -motoneuronjaira, ahol excitációt, izomkontrakciót váltanak ki. Az izomorsók érzékenységét az intrafuzális izomrostok szabályozzák, melyek a gerincvelő elülső szarván elhelyezkedő γ -motoneuronokból kapnak beidegzést. Az intrafuzális rostok összehúzódásával az izomorsó érzékenyebbé válik, így az izomtónus fokozódhat. Az izomorsók állapotát számos központi idegrendszeri leszálló pálya szabályozza, így modulálva a posturalis tónust. Központi idegrendszeri károsodás esetén a leszálló gátló impulzusok

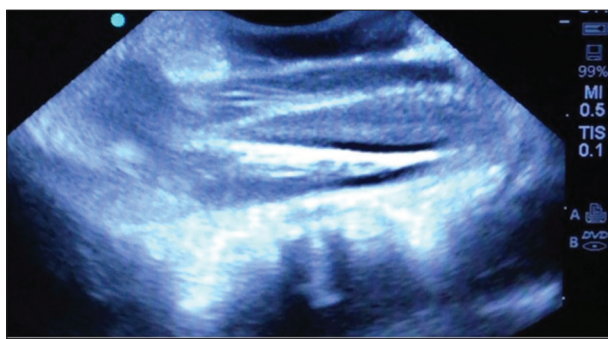
kiesése miatt az izomtónus fokozódását tapasztaljuk. A spasticitas csökkentésének egyik megoldása lehet, ha az izomtónust szabályozó reflexív afferenciáját csökkentjük. Szelektív dorsalis rhizotomia során a szenzoros rostok részleges átmetszésével érhetjük el ezt a hatást.

A gerincből kilépő idegyökök egy dorsalis érző- és egy ventralis motoros köteg egyesüléséből jönnek létre. Minden érzőkötegehez tartozik egy ganglion. A gangliontól rostralisán az érzőköteg 1–4 nagyobb nyálábra, a nyálábok pedig további rostokra oszthatóak. Az utóbbi kis rostok átlagos száma az L1 szegmentum és az S1 szegmentum között 11,1 és 7,7 között változik, az S2 szegmentumban szignifikánsan kevesebb rost található³. A rostok átmérője L1–L4. között növekszik, majd S2-ig csökken. Az anatómiai jellegzetességek ismerete feltétlenül szükséges a műtét biztonságos kivitelezéséhez.

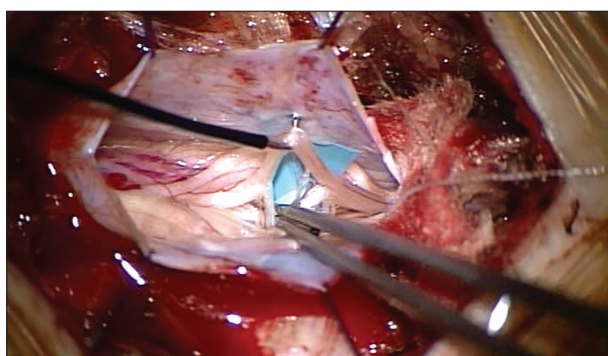
MŰTÉTI TECHNIKÁK

A műtét célja a spasticitas fenntartásában szerepet játszó reflexív afferenciájának, és következményesen az α -motoneuronok aktivitásának csökkentése. Ennek céljából az érzőrostok körülbelül 50–66%-ának átmetszése szükséges szegmentumonként¹. Az így végzett rhizotomia nem okoz lényeges szenzoros deficitet, ugyanakkor az izomtónust jelentősen csökkentheti. Alapvetően két műtéti technika terjedt el a szelektív dorsalis rhizotomia végzésére. A multi-level megközelítés során a beavatkozás nagy feltárással jár, a dorsalis idegszálak azonosítása, és szelektív átmetszése szintenként történik meg⁴. Az általunk preferált single-level megközelítés jóval kisebb invazivitást igényel, és ezáltal a sebgyógyulás, és a posztoperatív lábadozás ideje jelentősen rövidebb, így az aktív rehabilitáció is hamarabb kezdhető meg⁴.

A single-level beavatkozás^{4,5} egy körülbelül 4 cm-es metszésből elvégezhető. Műtét során a conusmagasságban végzünk laminectomiát. A feltárási minimalizálása érdekében a szint azonosítására mágnesesrezonancia (MR) -vizsgálatot végzünk, ennek alapján kijelölhető az a lamina, amelynek elvételével a conus magasságában tudjuk megnyitni a durát. Műtét során a csigolyákat röntgenvizsgálattal, a laminotomia után a conus magasságát ultrahanggal tudjuk ellenőrizni (**1. ábra**). Duranyítást követően első lépésben a jobb és bal, illetve a ventralis és dorsalis rostkötegek elválasztása történik meg (**2. ábra**). A fent leírt anatómiai sajtoságok alapján az S2 és ettől distalis, vegetatív rostokat is tartalmazó idegszálakat szeparáljuk, és megkíméljük. A dorsalis L1–S1 gyököket szintén elválaszt-



1. ábra. *Conus medullaris intraoperatív ultrahangképe, sagittalis metszetben*



2. ábra. *Durotomyt követően a feltárt rostkötegek intraoperatív képe*

juk, majd minden egyes szegmentumhoz tartozó érző radixot további három kötegre bontunk (L1 radix esetében sokszor csak két köteget tudunk képezni, így itt a rostok 50%-a kerül átvágásra). Elektrofiziológiai tesztelés eredménye alapján az érző radix aktívabb kétharmadának átmetszése történik meg minden gyök esetében. A leírásnak megfelelően az ellenoldali rhizotomiát is elvégezzük. Műtétet követően a durát szivárgásmentesen zárjuk, szükség szerint szövetragasztó használatával, majd a lágy részeket felszívódó öltésekkel egyesítjük több rétegben.

1. táblázat. *Elektrofiziológiai válaszok értékelése*

| Grádus | EMG-válasz |
|--------|---|
| 0 | nem fenntartott kisülés |
| 1+ | a stimulált szegmentumnak megfelelő fenntartott kisülés az izmokban (azonos oldal) |
| 2+ | a stimulált, illetve ezzel közvetlen szomszédos szegmentumnak megfelelő fenntartott kisülés az izmokban (azonos oldal) |
| 3+ | a stimulált szegmentum, illetve ettől distalis szegmentumoknak megfelelő fenntartott kisülés az izmokban (azonos oldal) |
| 4+ | ellenoldali fenntartott kisülés azonos oldali választól függetlenül |

INTRAOPERATÍV ELEKTROFIZIOLÓGIA

A műtétek során Inomed ISIS IOM Portable intraoperatív monitorozó készüléket használunk (Inomed, Németország), a bipoláris stimulációhoz két, derékszögben hajlított gömbvégű stimulátort alkalmazunk. Műtét során 12 csatornás elektromiográfiás (EMG-) elvezetés történik a m. quadriceps femoris, m. biceps femoris, m. adductor femoris, m. tibialis anterior, m. peroneus longus, valamint a m. triceps surae monitorozásával. A ventralis motoros rostok azonosításánál a mechanikus ingerre a szabadon futó EMG-vizsgálat során irritációs jeleket kapunk a mozgatóidegek felől, míg a dorsalis, érzőrostok mechanikai manipulációja izomválaszt nem generál. A vizsgálattal elkerülhető, hogy véletlenszerűen motoros rostok is az átmetszésre szánt kötegekhez kerüljenek. Ezt követően az aktívabb gyökrészletek kiválasztása is elektrofiziológiai teszteléssel történik. Az érzőrostokat három részre osztjuk, majd mindegyiket teszteljük. Meghatározzuk az izomválasz kiváltásához szükséges küszöb-ingeret (1 Hz, 100 μ s, 1–30 mA), majd a küszöb-inger alkalmazva tetaniás sorozatstimulust adunk le 1 másodperces időtartamig (50 Hz, 100 μ s, küszöb-inger erősségével, 1 másodpercig). Az észlelt válasz alapján a rostok aktivitását gradáljuk 0 és 4+ között (**1. táblázat**), majd az aktívabb kétharmadot metsszük át.

BETEGADATOK

2014. július 1. és 2015. június 30. között a rehabilitációs team és a műtétet végző idegsebészek 80 beteget vizsgáltak, akiknél a szelektív dorsalis rhizotomia szükségessége szakemberek vagy a szülők, illetve felnőtt CP-sek esetében a betegek részéről felmerült. Közülük 39 (48,75%) beteget tartottunk alkalmasnak műtétre. A műtétre való fizikai és pszichés alkalmasság megállapításánál figyelembe vettük a gyermek erőnlétét, terhelhetőségét, együttműködési készségét, életkorát, funkcionális képességeit (lehetőleg járóképesség, vagy a járásképes-

ség elérésének reális esélye). Felnőttkorban csak járóképes betegek esetében javasoltunk műtétet. Harminc esetben történt meg a beavatkozás a fenti időszakban. Kilenc esetben a műtéti előjegyzés megtörtént a vizsgálati periódus utáni időszakra (2015. július–október), 14 beteg, állapota alapján nem volt alkalmas a műtetre (rögzült kontraktúrák, túlzottan súlyos állapot, együttműködés hiánya), 27 esetben hosszabb rehabilitációs előkészítésre van szükség, vagy várakozást javasolt a rehabilitációs team a döntésben a végleges műtéti indikáció felállításához. Az operált betegek átlagéletkora 10,07 év (4–41,83 év), férfi/nő arány 13/17 volt. A 30 beteg között öt felnőtt szerepel. Az operált betegek közül 23-an voltak koraszülöttek, és közülük kilencen ikerterhességből születtek (két trigemini, hét gemini).

Minden esetben single-level beavatkozást végeztünk intraoperatív elektrofiziológiai monitorozással.

Eredmények

A kívánt mennyiségű rostátmetszést minden esetben el tudtuk végezni. Motoros, illetve vegetatív szövödmény nem jelentkezett. Liquorszivárgás, sebgyógyulási zavar, fertőzés, utóvérzés egy esetben sem volt. A korai rehabilitáció minden esetben tervezett módon elkezdődött. Minden operált beteg gondozása, rendszeres ellenőrzése megtörténik. Egy gyermeknél a beavatkozás célja kizárólag a tünetek csökkentése volt, itt sem előkészítő, sem posztoperatív rehabilitációs programot nem terveztünk. A korai időszakban (három hónap) a rehabilitáció során egyetlen gyermeknél vagy felnőttél sem észleltünk paresist vagy vegetatív zavart.

Megbeszélés

A cerebális paresises gyermekek sokszor szenvednek súlyos spasticitástól, mely kifejezett deformitásokhoz és funkciózavarokhoz is vezethet⁵. Számos tanulmány igazolta, hogy a szelektív dorsalis rhizotomiával jelentősen csökkenthető az alsó végtagi spasticitas rövid és hosszú távon is^{2, 6}. A beavatkozás elsősorban spasticus paraparesises betegeknél hatékony, de alsó végtagi spasticitas tekintetében javulás hemiparesis, tri paresis és tetraparesis esetén is elérhető. A műtéttől azok a betegek várhatnak életminőség-javulást, akik preoperatív járóképesek voltak. Elsősorban gyermekkorúak esetében javasolt, ahol még a járásfunkciók fejlődése nem fejeződött be, ugyanakkor két év alatti kisgyerme-

kek esetében nem ajánlott¹, többek között a cerebális paresis diagnózisa bizonytalan volta miatt. Bár az idegrendszer fiatalkori plaszticitása miatt gyermekkorban hatékonyabb lehet a beavatkozás¹, felnőttkorban is jó eredmények érhetőek el válogatott esetekben⁶.

A műtétet megfelelően szelektált cerebális paresises betegeknél javasolt elvégezni. Optimális jelöltek a járóképes cerebális paresises gyermekek spasticus diparesissel. Kiemelt figyelmet kell szentelni a társuló kondícióknak, mint például a bazális ganglionokat érintő folyamatoknak, mert a következők rigilitás csökkentheti a műtét hatékonyságát. Amennyiben dyskinesziák, ataxiás tünetek dominálnak, amelyeket műtéttel nem lehet befolyásolni, a szelektív dorsalis rhizotomia elvégzésének nincs értelme⁷. A megfelelő funkcionális eredmény elérése céljából a beavatkozás azokban az esetekben sem javasolható, ahol a kialakult spasticitas súlyos kontraktúrákat, illetve ízületi deformitásokat okozott, mert ezeket az idegsebészeti beavatkozás nem tudja visszafordítani. A posztoperatív időszakban hosszú, intenzív rehabilitációs kezelések is szükségesek, emiatt a megfelelő együttműködéshez elfogadható mentális státusz is szükséges. Az együttműködést gátló kognitív vagy viselkedészavar kontraindikációt jelenthet. Kognitív tesztek rutinszerűen nem végeztünk, a gyermekek mentális állapotára az előkészítés során észlelt tapasztalatokból következtettünk. Azokban az esetekben, ahol a kognitív funkciók kontraindikációt jelentenek, a műtéti javallat alapja lehet a jobb ápolhatóság, vagy fájdalom csökkentése, ha ortopédiai beavatkozások vagy intrathecalis gyógyszeradagoló pumpa beültetése nem kivitelezhető. Összegezve az optimális jelölt az a spasticus parapareticus koraszülött gyermek, aki járóképes és nincs jelentős társuló idegrendszeri tünete, vagy fixált súlyos ortopédiai deformitása^{6, 8}. A hosszú távú eredmények szempontjából kedvezőbb az enyhébb spasticitas [nagy-motoros funkciók ötfokozatú osztályozási rendszerében a járóképes gross motor function classification system (GMFCS) I–III. kategóriába tartozó gyermekek vagy felnőttek], de súlyosabb esetekben (GMFCS I–V.) is várható javulás^{9, 10}.

A szelektív dorsalis rhizotomiát egyéb etiológiájú betegségek esetében is próbálták alkalmazni, mint például gerincvelő-károsodás, sclerosis multiplex, hypoxiás károsodás, agyi trauma kapcsán kialakult felső motoneuron-károsodás esetén. Ezek a tanulmányok csak korlátozott eredményt tartalmaznak, a beavatkozás hatékonyságát a fenti körképben nem lehet kizárni. Az eredményesség megerősítéséhez további multicentrikus vizsgálatok szükségesek^{11, 12}. Saját beteganyagunkban csak

cerebralis paresises betegeket operáltunk, így egyéb etiológiájú kórképek esetén a beavatkozás hatékonyságáról nem tudunk tapasztalatot szerezni.

A műtét megfelelő felkészültséggel és gyakorlattal hatékony és biztonságos¹³, megfelelő pre- és posztoperatív rehabilitációs ellátással kiváló eredmények érhetőek el, illetve több közlemény szerint a posztoperatív szükséges ortopédiai beavatkozások számát is csökkentheti^{5, 7}. Ugyanakkor beszámoltak egyes esetekben hosszú távon észlelhető hanyatlásról is, melyek megjelenhetnek a spasticitás fokozódásában, illetve progresszív ortopédiai eltérések formájában is¹. A negatív tapasztalatok jellemzően 10 évesnél idősebb gyermekek esetében észlelhetőek, elsősorban a járásteljesítmény, illetve a GMFCS-pontszám tekintetében¹⁴. Bár a beavatkozás és az észlelt állapotromlás között a kapcsolat nem egyértelmű, sok szerző felhívja a figyelmet arra, hogy a műtéti indikáció felállításakor megfelelő körültekintéssel kell eljárni.

Egyes közlemények alapján a műtét elektrofiziológiai vizsgálat nélkül is elvégezhető¹⁵, véleményünk szerint a biztonságos és hatékony beavatkozáshoz ez a vizsgálmódszer nem nélkülözhető.

Összefoglalás

A szelektív dorsalis rhizotomia egy irreverzibilis idegsebészeti műtéti eljárás. Megfelelően kiválasztott és előkészített cerebralis paresis kórisméjű betegek esetében a szelektív dorsalis rhizotomia kiválóan alkalmas az alsó végtagi spasticitás csökkentésére és a betegek mozgásteljesítményének, életminőségének javítására. A maximális eredmény eléréséhez posztoperatív komplex rehabilitációs gondozás szükséges. Eddigi tapasztalataink alapján a korai eredmények biztatóak, a sebészi szövődmények a megfelelő anatómiai ismerettel és az intraoperatív elektrofiziológiai vizsgálattal minimalizálhatóak.

IRODALOM

1. *Salame K, Ouaknine GE, Rochkind S, Constantini S, Razon N.* Surgical treatment of spasticity by selective posterior rhizotomy: 30 years experience. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:543-6.
2. *Engsberg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS.* Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy. *J Neurosurg* 2006;105(Suppl 1):8-15. <http://dx.doi.org/10.3171/ped.2006.105.1.8>
3. *Zhou MW, Wang WT, Huang HS, Zhu GY, Chen YP, Zhou CM.* Microsurgical anatomy of lumbosacral nerve rootlets for highly selective rhizotomy in chronic spinal cord injury. *Anat Rec (Hoboken)* 2010;293(12):2123-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.21213>
4. *Ou C, Kent S, Miller S, Steinbok P.* Selective dorsal rhizotomy in children: comparison of outcomes after single-level versus multi-level laminectomy technique. *Can J Neurosci Nurs* 2010;32(3):17-24.
5. *Oki A, Oberg W, Siebert B, Plante D, Walker ML, Gooch JL.* Selective dorsal rhizotomy in children with spastic hemiparesis. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6(4):353-8. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.7.PEDS09318>
6. *Reynolds MR, Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Lee A, Park TS.* Clinical outcomes after selective dorsal rhizotomy in an adult population. *World Neurosurg* 2011;75(1):138-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.010>
7. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders: management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications. NICE Clinical Guideline [CG145] 2012 July.
8. *Aquilina K, Graham D, Wimalasundera N.* Selective dorsal rhizotomy: an old treatment re-emerging. *Arch Dis Child* 2015;100(8):798-802. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306874>
9. *Bolster EA, van Schie PE, Becher JG, van Otterkerk WJ, Strijers RL, Vermeulen RJ.* Long-term effect of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulant children with spastic bilateral cerebral palsy, compared with reference centiles. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(7):610-6. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12148>
10. *Ailon T, Beauchamp R, Miller S, et al.* Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2015;31(3):415-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-015-2614-9>
11. *Gump WC, Muchnick JS, Moriarty TM.* Selective dorsal rhizotomy for spasticity not associated with cerebral palsy: reconsideration of surgical inclusion criteria. *Neurosurg Focus* 2013;35(5):E6. <http://dx.doi.org/10.3171/2013.8.FOCUS13294>
12. *Reynolds RM, Morton RP, Walker ML, Massagli TL, Browd SR.* Role of dorsal rhizotomy in spinal cord injury-induced spasticity. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(3):266-70. <http://dx.doi.org/10.3171/2014.5.PEDS13459>
13. *Trost JP, Schwartz MH, Krach LE, Dunn ME, Novacheck TF.* Comprehensive short-term outcome assessment of selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(10):765-71. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03031.x>
14. *MacWilliams BA, Johnson BA, Shuckra AL, D'Astous JL.* Functional decline in children undergoing selective dorsal rhizotomy after age 10. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(8):717-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04010.x>
15. *Steinbok P, Tidemann AJ, Miller S, Mortenson P, Bowen-Roberts T.* Electrophysiologically guided versus non-electrophysiologically guided selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a comparison of outcomes. *Childs Nerv Syst* 2009;25(9):1091-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-009-0908-5>



PARAOXONASE1 ACTIVITY AND PHENOTYPE DISTRIBUTION IN MULTIPLE SCLEROSIS

Fatma KURTULUŞ¹, Aylin YAMAN¹, Hamit Yaşar ELLIDAĞ², Esin EREN³,
Yasemin Biçer GÖMCELI¹, Necat YILMAZ²

¹Neurology Clinic of Antalya Education and Research Hospital of Ministry of Health, Antalya, Turkey
²Central laboratories of Antalya Education and Research Hospital of Ministry of Health, Antalya, Turkey
³Biochemistry Laboratory, Antalya Public Health Center of Ministry of Health, Antalya, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.E047> | www.elitmed.hu

PARAOXONÁZ-1-AKTIVITÁS ÉS FENOTÍPUSOS MEGJELENÉSE SCLEROSIS MULTIPLEXBEN

Kurtuluş F, MD, PhD; Yaman A, MD; Ellidağ HY, MD; Eren E, MD; Gömceli YB, MD; Yılmaz N, MD
Idegyogy Sz 2016;69(5–6):E047–E054.

Introduction – Human serum paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) are lipophilic antioxidant enzymes. PON-1 serum activity diverges in individuals and populations, which might be due to polymorphisms in the PON-1 gene. The PON1 activity phenotyping method, based on the ratio of the stimulated PON activity and the ARE activity, could determine the low-activity homozygotes (QQ), intermediate activity heterozygotes (QR), and high-activity homozygotes (RR) regardless of the genotype. The aim of the present study was to determine the PON1 phenotype distribution and enzymatic activity of PON1 and ARE in multiple sclerosis (MS) patients.

Materials and methods – Thirty-four relapsing remitting MS (RRMS) patients (22 females and 12 males; median age 42 (range 20–55) years) in the remission phase and thirty-four age-sex matched healthy controls (19 females and 15 males; median age 37 (21–60) years) were included in this study. All patients had clinically definite MS according to McDonald's criteria.

Results – Serum PON1 and ARE enzyme activities, as well as salt-stimulated PON1, were not significantly different between the patient and control groups. Phenotype distributions were as follows: QQ 58.8%, QR 38.2%, and RR 3% in MS patients (n=34); QQ 44.1%, QR 50%, and RR 5.9% in the control group (n=34). QQ (low activity) phenotypic distribution was more common in MS patients than controls, but this difference was not significant (p=0.14).

Bevezetés – A humán szérumparaoxonáz-1 (PON1) és az arilészteráz (ARE) lipofil antioxidáns enzimek. A PON-1-szérumaktivitás eltér az egyéneken és a populációkban, ami a PON-1 gén polimorfizmusa következtében lehetséges. A PON1-aktivitást fenotipizáló eljárás, melynek alapja a stimulált PON-aktivitás és ARE-aktivitás hányados, képes meghatározni az alacsony aktivitású homoizigotákat (QQ), közepes aktivitású heterozigotákat (QR), és a magas aktivitású homoizigotákat (RR) függetlenül a genotípustól. A jelen tanulmány célja, hogy meghatározza a PON1 fenotipusos eloszlását és a PON1- és ARE-enzimaktivitást sclerosis multiplexben (SM).

Módszerek – Harmincnégy relapszusos-remittáló SM (RRMS) beteg [22 nő és 12 férfi; medián kor: 42 életév (20–55 év közöttiek)] a remissziós fázisban és 34, kor és nem szerint párosított egészséges kontroll [19 nő és 15 férfi; medián kor: 37 életév (21–60 év közöttiek)] lettek bevonva a jelen tanulmányba. Mindegyik beteg a McDonald's kritériumok szerint lett klinikailag definiált SM-beteg.

Eredmények – A szérum-PON1- és -ARE-enzimaktivitások, ahogy a só stimulálta PON1 esetén, nem voltak szignifikánsan eltérőek a beteg- és a kontrollcsoport között. A fenotipusos megjelenés a következőképpen alakult: QQ 58,8%, QR 38,2% és RR 3% az SM-betegek körében (n=34); QQ 44,1%, QR 50% és RR 5,9% a kontrollcsoportban (n=34). A QQ (alacsony aktivitás) fenotipusos megjelenése inkább az SM-betegeknél volt jellemzőbb, mint a kontrollalnál, de ez a különbség nem volt szignifikáns (p=0,14).

Correspondent: Dr. Fatma KURTULUŞ, Antalya Education and Research Hospital Neurology Department, Varlık Mah. Kazım Karabekir Cad.;
07100 Antalya/ Turkey. Telephone: +902422494400/2700, fax: +902422494462, e-mail:
fatma72kurtulus@yahoo.com

Érkezett: 2015. augusztus 5. Elfogadva: 2016. január 11.

Conclusions – Our results did not reveal meaningful relationships between PON1 activity or PON1 phenotypes and MS. More studies in larger samples and in all phases of the disease are needed in the future.

Keywords: *paraoxonase1 activity, paraoxonase1 phenotype, multiple sclerosis*

Következtetés – Eredményeink nem támasztanak alá jelentőségteljes kapcsolatot a PON1-aktivitás vagy a PON1-fenotípusok és az SM között. A jövőben további, nagyobb mintaszámú, a betegség minden fázisában vizsgálódó tanulmányok szükségesek.

Kulcsszavak: *paraoxonáz 1-aktivitás, paraoxonáz 1-fenotípus, multiplex sclerosis*

Multiple sclerosis (MS) is a common reason for disability in young people, and it is characterised as a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Genetic and environmental factors play a complex role in the pathogenesis of MS. Multiple factors, such as location, ethnicity, and living in temperate climates, as well as microbiological and environmental agents, including hereditary factors and autoimmunity, may contribute to the development of the disease¹.

The inflammation in the lesions is responsible for the pathogenesis and progression of MS by generating oxygen- and nitrogen-free radicals and proinflammatory cytokines². Mitochondrial dysfunction, including the production of reactive oxygen species (ROS) or reactive nitrogen species, is associated with the initial phase of the disease. ROS mediate the transendothelial migration of monocytes, which harms the blood-brain barrier^{3–5}.

Human serum paraoxonase (PON1) and arylesterase (ARE) are lipophilic antioxidant enzymes. Serum PON1 binds to high density lipoprotein (HDL) and contributes to the elimination of organophosphorus compounds and free radicals. PON1 is one of the endogenous free-radical scavenging systems in the human organism^{6, 7}. Serum PON1 and ARE have been demonstrated to function as a single enzyme⁸.

The paraoxonase 1 (PON1) gene is located on chromosome 7q21.3. Due to a polymorphism in this gene, PON1 activity in reactions that use paraoxon as a substrate varies from 10- to 40-fold between individuals, but ARE does not show such a polymorphism⁹. PON1 has significant common functional genetic polymorphisms in the coding region of the gene at locations 55 and 192^{10, 11}. The supersession of glutamine (Q genotype) at location 192 in exon 6 of the PON1 gene by arginine (R genotype) is the primary polymorphism. Likewise, supersession of leucine (L genotype) at location 55 in exon 3 by methionine (M genotype) is the second

polymorphism. The PON1 activity of the PON1 192 R allele bearers was demonstrated to be higher than that of the Q carriers. Human paraoxonase therefore has three phenotypes: RR with high paraoxonase activity, QR with intermediate activity, and QQ with low activity^{12, 13}. PON1 enzyme activity status supplies more data than the genotype for the relationship with disease sensitivity¹⁴.

Paroxonase 1 is associated with the pathogenesis of cardiovascular disease, neurologic disorders, and cancer¹⁵. The association between PON-1 polymorphism and activity in MS is controversial.

The aim of this study was to investigate PON1 and arylesterase (ARE) enzyme activity and PON1 phenotypes in MS patients.

Materials and methods

SUBJECTS

Thirty-four stable relapsing remitting MS (RRMS) patients (22 females and 12 males; median age 42 (20–55) years) admitted to the Antalya Education and Research Hospital were prospectively included in the study. All patients were defined by McDonald's criteria and were diagnosed as definite MS¹⁶. Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to define clinical disability and severity¹⁷. The duration of MS was expressed in years, and the progression index (PI) was calculated by dividing the EDSS by the MS duration. The control group consisted of thirty-four healthy volunteers matched for age, gender (19 females and 15 males; median age 37 (21–60) years), and geographic origin with the MS patients. Control subjects did not have any disease. The same neurologists evaluated the patients, and any patient with probable MS, clinical isolated syndrome, acute or chronic inflammatory disease, anaemia, malignancy, cerebrovascular disease, pregnancy, or the use of any antioxidant drugs were excluded.

The following data were recorded for each patient: age, gender, medical history, body mass index (BMI), regular alcohol consumption and smoking history. We defined anyone who smoked one or more cigarettes per day as a smoker. All subjects gave informed consent before the onset of study. The study was approved by the Ethical Committee of Antalya Education and Research Hospital.

SAMPLES

Blood samples were provided after an overnight fasting. Blood samples underwent centrifugation at 1500x g for 10 minutes, and the separated serum was checked for haemolysis or interfering substances. Lipid parameters were freshly analysed after the initial procedure, and the remaining samples were stored at -80 °C and used later to analyse PON1, ARE, and salt stimulated paraoxonase (stPON1).

Analytical methods

MEASUREMENT OF PARAOXONASE AND ARYLESTERASE ENZYME ACTIVITIES IN SERUM

PON1 and ARE enzyme activities were measured with a fully automated PON1 activity measurement spectrophotometric method that consisted of two different sequential reagents (Relassay®, Turkey). The first reagent was an appropriate Tris buffer, and it contained calcium ions, which are cofactors of the PON1 enzyme. The linear increases in the absorbance of p-nitrophenol produced from paraoxon were followed in kinetic measurement mode. Non-enzymatic hydrolysis of paraoxon was subtracted from the total rate of hydrolysis. The molar absorptivity of p-nitrophenol was 18,290 M⁻¹ cm⁻¹, and one unit of paraoxonase activity was equal to 1 mol of paraoxon hydrolysed per litre per minute at 37 °C¹⁸. Phenylacetate was used as a substrate to measure the ARE activity. The PON1 present in the sample hydrolyses phenylacetate to its products, which are phenol and acetic acid. The produced phenol was colorimetrically measured via oxidative coupling with 4-aminoantipyrine and potassium ferricyanide. Nonenzymatic hydrolysis of phenyl acetate was subtracted from the total rate of hydrolysis. The molar absorptivity of the coloured complex was 4000M⁻¹ cm⁻¹, and one unit of arylesterase activity was equal to 1 mmol of phenylacetate hydrolysed per litre per minute at 37 °C¹⁹.

Paraoxonase phenotype distribution

PON1 activity can be measured by its ability to hydrolyze exogenous substrates, such as paraoxon and phenylacetate, reflecting so-called PON and arylesterase activity, respectively. Functional differences have been shown in hydrolysis rates of the Q192 versus R192 alloenzymes using paraoxon as substrate, while no difference has been observed regarding their ability to hydrolyze phenylacetate. Therefore, PON1-192 genotypes are distinguishable by the ratio of PON/arylesterase activity. Using this dual-substrate method to assess phenotype distribution, the occurrence of PON1-192 genotype can be calculated¹⁸.

The genetic polymorphism Q/R in codon 192 is responsible for three isotypes: QQ (low activity), QR (intermediate activity), and RR (high activity). The ratio of paraoxon hydrolysis in the presence of 1 mol/L NaCl (salt stimulated paraoxonase: stPON) to phenylacetate hydrolysis was used to assign individuals to one of the phenotypes¹⁸. The ratio provided by dividing salt-stimulated paraoxonase by the arylesterase enzyme activity demonstrated a trimodal PON1 frequency distribution in the entire study population (**Figure 1**). Accordingly, the cut-off values for assigning a participant to a phenotype were <2.0 for QQ, 2.0 to 5.0 for QR and >5.0 for RR. Allele-Q and allele-R were in excellent agreement with Hardy-Weinberg equilibrium (**Figure 1**).

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the statistical software version 11.5.1.0 (MedCalc®, Maria-kerke, Belgium). Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine normality in parametric variables. The results are presented as the means and SD in normally distributed groups, or they are presented as the medians and average ranges. Non-parametric variables were evaluated by using Chi-squared, Fisher's exact, Mann-Whitney's U or Kruskal-Wallis tests. Parametric variables were determined by Student's unpaired t-test. P-values equal to or less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

There were no significant differences in age, gender, smoking habits or BMI parameters between patients and controls. The patients were classified

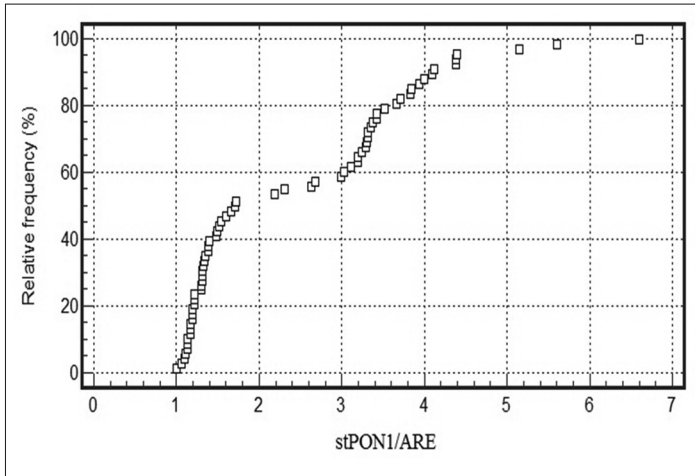


Figure 1. Hardy-Weinberg equilibrium

Hardy-Weinberg equilibrium for whole study population

| Observed number of individuals with each phenotype* | Observed allele frequencies | Expected genotype frequency | Expected number of population | Observed-expected population |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Phenotype-QQ= 35 (50%) | Allele (p)=0.752 | $p^2=0.565$ | 38.4 | -3.4 |
| Phenotype-QR= 30 (45.8%) | Allele (q)=0.248 | $2pq=0.373$ | 25.4 | 4.6 |
| Phenotype-RR= 3 (4.2%) | | $q^2=0.061$ | 4.1 | -1.1 |
| Whole study population=68 | Hardy-Weinberg equilibrium | $p^2+2pq+q^2=1$ | | $\chi^2=0.1$ NS |

*Based on stPON1/ARE (dual substrate method); the cut-off values for assigning a participant to a phenotype were <2.0 for QQ, 2.0 to 5.0 for QR and >5.0 for RR. NS: Non-significant

as RRMS, and the disease duration ranged from 1 to 20 years, with a mean of 6.8 ± 5.4 years. Their scores on the EDSS ranged from 1 to 5, and their PI ranged from 0.04 to 1.2. The demographic and clinical data are summarized in **Table 1**.

When laboratory findings were compared, serum PON1, ARE and stPON1 did not show any significant differences ($p=0.8$, $p=0.2$ and $p=0.7$, respectively) in patients with MS compared to controls. The lipid parameters also did not show any statistically significant differences (**Table 2**).

The gene frequencies for the Q and R alleles were 0.779 and 0.220 in patients and 0.691 and

0.308 in controls, respectively. The phenotypic distribution of the MS patients and control group were as follows: in MS patients ($n=34$), QQ 58.8%, QR 38.2%, and RR 3%; and in the control group, ($n=34$), QQ 44.1%, QR 50%, and RR 5.9%. The QQ (low activity) phenotypic distribution was more common in MS patients than in controls, but was not statistically significant ($p=0.14$) (**Table 3**) (**Figure 2**).

There were no statistically significant differences between the PON1 phenotype groups in patients concerning disease progression markers and treatments (**Table 4**).

Discussion

PON1 is concentrated in a subfraction of high-density lipoproteins (HDL), and it may protect cell membranes against lipid peroxidation and other toxic effects of ROS. HDL is the only lipoprotein present in the CNS²⁰.

PON1 shows wide variation among different ethnic groups all around the world. Our study group is informative for PON1 phenotype distribution in senior age Turkish population. In the entire study group, the frequency of the Q allele was 0.752, and the frequency of the R allele was 0.248 (**Figure 1**). The frequency of the PON1 R allele in the current study was in line with previous studies carried out on this population. *Ellida* et al. revealed the frequency of the R allele in cancer patients was 0.28²¹. *Karakaya* et al.²² reported the R allele frequency as 0.38 and recently *Bayrak* et al.²³ reported a frequency of 0.26. *Aynacioglu* et al.²⁴ genotyped 381 individuals and found R allele frequency as 0.31. In contrast to countries in the far-east where the RR phenotype distribution is high²⁵, these results indicated that the distribution of PON1 polymorphism in Turkish population resembles other Caucasian populations.

PON1 is a versatile enzyme that shows genetic variation among different ethnic groups, and shows individual variations in its function. Previous studies on how this phenotypical variety affects the other features of PON1 can be summarized as follows: esterase activity; $Q>R$ ¹⁸, lipolactonase activity; $Q=R$ ²⁶ or $R>Q$ ²⁷, thiolactonase $Q>R$ ²⁸, and antioxidant activity; $R>Q$ ²⁹. These changes in the phenotype of the PON1 can be played various roles in the pathogenesis of the diseases.

Kim et al. suggested using the combination of both PON1 enzyme activity measurements and PON1 genetic variants for the characterization of PON1 variations in human epidemiological studies

Table 1. Demographic and clinical data of patients with MS and controls

| Parameters | Patients 34 | Controls 34 | p |
|------------------------------------|-----------------|-------------|-------|
| Age, median (range) | 38 (21–62) | 42 (20–55) | 0.815 |
| Female, N (%) | 22 (63%) | 19 (54%) | 0.351 |
| Smoking, N (%) | 12 (37.5) | 13 (28.5) | 0.997 |
| BMI, kg/m ² | 26±5.3 | 25±4.2 | 0.355 |
| Disease duration (mean ± SD;years) | 6.8±5.4 | – | |
| Disease course and activity | All RRMS | – | |
| EDSS level mean (range) | 1.8 (1–5) | – | |
| PI (range) | 0.34 (0.04–1.2) | – | |
| Treatment | | | |
| Interferon (%) | 22 (65%) | – | |
| Glatiramer acetate (%) | 9 (26%) | – | |
| No treatment (%) | 3 (9%) | – | |

BMI: body mass index, EDSS: expanded disability status scale, PI: progression index, SD: standard deviation

investigating the risk of disease¹⁵. However, the correlation between serum PON1 activity and polymorphism is not clear.

In this current study, serum PON1, ARE enzyme activities and stPON1 did not show any significant differences in patients with MS compared to controls. The phenotypic distributions were as follows: QQ 58.8%, QR 38.2%, and RR 3% in MS patients (n=34); and QQ 44.1%, QR 50%, and RR 5.9% in the control group (n=34). QQ (low activity) phenotypic distribution was more frequent in MS patients than in controls, but it was not significantly different (p=0.14). There were no statistically significant correlations between PON1 phenotype subgroups and disease progression markers and treatments.

Ferretti et al.³⁰ found decreased PON1 activity in small sample of RRMS patients in remission. The authors studied enzyme activity in 24 MS patients, and their reported disease duration was 3.1 years and the EDSS scores were lower than 3.5. Kirba et al.³¹ investigated serum PON 1 and ARE activities and determined oxidative status in untreated RRMS patients. PON1 and ARE activities were found to be lower in patients compared to controls, but this difference did not reach statistical significance. Similarly, our study did not show any significant difference for PON1 or ARE activities or for stPON1 in patients compared to controls. Although, in our study, the disease durations were longer and the EDSS scores were higher, we could not find any meaningful results.

Jamroz et al. measured PON1 activity during the remission and relapse stages of RRMS and during the progressive forms of MS. Enzyme activity was unchanged during remission of RRMS and the progressive type of MS, and it decreased during the relapse period of RRMS. Lower R allele and high-

Table 2. Laboratory findings of MS patients and controls

| Parameters | Patients 34 | Controls 34 | p |
|-------------|---------------|---------------|-------|
| PON1(U/L) | 200±124 | 196±110 | 0.886 |
| ARE(kU/L) | 230±63 | 212±62 | 0.247 |
| stPON1(U/L) | 386 (270–780) | 592 (294–740) | 0.768 |
| stPON1/ARE | 1.6 (1.3–3.1) | 2.6 (1.4–3.3) | 0.364 |
| TC (mg/dl) | 196±49 | 189±40 | 0.521 |
| TG (mg/dl) | 124±79 | 130±89 | 0.825 |
| HDL(mg/dl) | 47±8.9 | 43±9.9 | 0.138 |
| LDL (mg/dl) | 124±46 | 119±33 | 0.668 |

ARE: arylesterase. HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein. PON1: paraoxonase-1. stPON1: salt stimulated paraoxonase-1. TC: total cholesterol. TG: triglycerides

Table 3. PON1 phenotype distribution of MS patients and healthy controls

| Phenotype | Patient (n=34) | Control (34) | p |
|-----------|----------------|--------------|-------|
| QQ | 20 (58.8%) | 15 (44.1%) | 0.210 |
| QR | 13 (38.2%) | 17 (50%) | |
| RR | 1 (3%) | 2 (5.9%) | |
| QQ | 20 (58.8%) | 15 (41.1%) | 0.331 |
| QR+RR | 14 (41.2%) | 19 (55.9%) | |
| Q allele | 0.779 | 0.691 | |
| R allele | 0.220 | 0.308 | |

er Q allele frequencies were measured in the RR and progressive MS groups. Phenotypic distribution was similar in the MS subgroups. A correlation was found between PON1 192 Q/R polymorphism and MS³². On the other hand, Sidoti et al. found no correlation between this polymorphism and MS in the analysis of 209 RRMS patients and 213 controls³³. Martinez et al.³⁴ found that PON1 polymor-

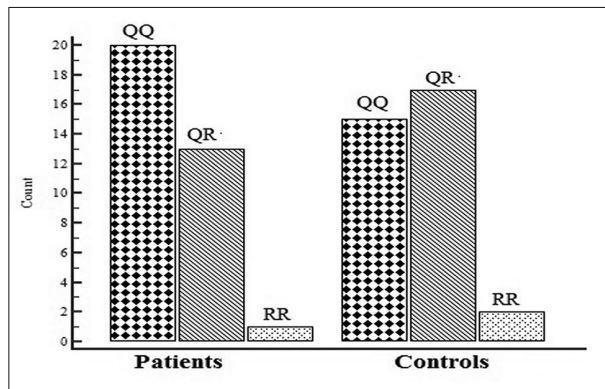


Figure 2. PON1 phenotype distributions in MS patients and controls

Q allele is common in MS Patients, whereas R allele is common in control group.

clinical studies will be useful for patient monitoring³⁶.

In conclusion, our results did not demonstrate a meaningful relationship between PON1 activity or the PON1 phenotypes and MS. This null finding may be related to our low sample size or to our patients being in the remission phase. We found that the QQ phenotype was more common in MS patients than in controls, although this difference was not statistically significant. Studies of PON1 activity and polymorphisms in MS have demonstrated different results, but some of these studies support the idea that PON1 activity may be low in the relapse phase and in the untreated group. The divergence of the PON1 polymorphisms resulting from the different studies may be related to differ-

Table 4. Treatment and MS progression markers distributions. according to paraoxonase phenotype

| Parameter | QQ | QR | RR | p |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Disease duration (years)* | 7.9±5.4 | 6.3±5.47 | 2.5±2.1 | 0.278 |
| EDSS* | 1.85±1.71 | 1.98±1.82 | 0.79±0.12 | 0.107 |
| PI* | 0.25±0.16 | 0.40±0.29 | 0.56±0.51 | 0.323 |
| Interferon 1b (n)# | 8 | 12 | 2 | 0.514 |
| Glatiramer acetate (n) # | 6 | 3 | – | |
| No treatment (n) # | 1 | 2 | – | |

*Values are presented as means±SD (one-way ANOVA). # The relationships between groups are assessed by Chi-square test. EDSS: Expanded disability status scale. PI: Progression index

phism was not a risk factor for MS. Moghtaderi et al.³⁵ assessed the distribution of PON1 polymorphisms and of PON1 and ARE serum activities in MS patients in the relapse phase. The polymorphisms were statistically insignificant for 192R and 55M in MS, but serum PON 1 activity was decreased in MS patients. We found that the QQ phenotype was more common in MS patients, although it was not statistically significant.

It is difficult to interpret these different results because we do not yet know the exact pathogenetic mechanisms based on only these activities, the phenotypic distributions of these enzymes and the polymorphisms related to them, in MS patients. Clarification of the unknown aspects of the relationships between PON1 and HDL could elucidate the reasons for these differences. As Gugliucci et al. state, our increasing knowledge of the interactions between apo-lipoproteins, lipids and enzymes will help in the understanding of the unknown features of their functions. The development of new techniques for the study of HDL function is necessary for this purpose. Adaptations of these techniques to

ences in the studied populations. Genetic and environmental factors might be involved in the development and progression of MS. More studies in larger samples and in all phases of the disease are needed in the future.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENT

This study derives from a cohort of patients, whose blood samples have been analyzed and published in other studies*.

(*Ellidag, HY; Kurtulus, F; Yaman, A; Eren, E; Yilmaz, N; Aydin, O; Bayindir A. Serum iron metabolism markers including hepcidin in multiple sclerosis patients. *Neurochemical Journal* 2014;8(3): 226-30.

*Aydin O, Ellidag HY, Eren E, Kurtulus F, Yaman A, Yilmaz N. Ischemia modified albumin is an indicator of oxidative stress in multiple sclerosis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Oct 15;24(3):383-9. doi: 10.11613/BM.2014.041.)

REFERENCES

1. Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Bitzer-Quintero OK, Ramírez-Anguiano AC, Flores-Alvarado LJ, Ramírez-Ramírez V, et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:708659. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/708659>
2. Schreibelt G, van Horssen J, van Rossum S, Dijkstra CD, Drukarch B, de Vries HE. Therapeutic potential and biological role of endogenous antioxidant enzymes in multiple sclerosis pathology. *Brain Research Reviews Volume 56, Issue 2, Pages 322-330* <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.005>
3. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol* 1999; 9:69-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00212.x>
4. Koch M, Ramsaransing GS, Arutjunyan AV, Stepanov M, Teelken A, Heersema DJ, et al. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253 (4):483-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0037-3>
5. Pahan J, Pahan K. Oxidative stress kills human primary oligodendrocytes via neutral sphingomyelinase: implications for multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2007;2(2):184-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-007-9066-2>
6. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Hotowy K, Czapińska E, Majda J, Kustrzeba WI, et al. Paraoxonase-1 activity in overweight and obese children and adolescents: Association with obesity-related inflammation and oxidative stress. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(2):229-36.
7. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286:152-4. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(91\)80962-3](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(91)80962-3)
8. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991;19:100-6.
9. Humbert R, Adler DA, Distèche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993;3(1): 73-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0193-73>
10. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, et al. Genetic polymorphisms in the Paraoxonase 1 gene and risk of ovarian epithelial carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2070-7. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0145>
11. Dai-Hua F, Cong-Hai F, Qiang J, Bo-Xiang Q, Juan L, Lu W. Differential effects of paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms on cancer risk: evidence from 25 published studies. *Molecular Biology Reports* 2012;39:6801-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-012-1505-3>
12. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesion: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulations* 2000;101(21):2510-7 <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.21.2510>
13. Mahrooz A, Alizadeh A, Gohari G. The salt stimulation property of serum paraoxonase (PON1) could be a valuable factor in evaluating the enzyme status in ischemic stroke: the role of activity-determined PON1 192Q/R phenotypes. *J Neurol Sci* 2014;338(1-2):197-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.006>
14. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999;9:745-53. <http://dx.doi.org/10.1097/00008571-199912000-00009>
15. Kim DS, Marsillach J, Furlong CE, Jarvik GP. Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease. *Pharmacogenomics* 2013;14(12):1495-515. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.13.147>
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22366>
17. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.33.11.1444>
18. Eckerson HW, Wyte MC, LaDu BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983;35:1126-38.
19. Haagen L, Brock A. A new automated method for phenotyping arylesterase (E.C.3.1.1.2.) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:391-5.
20. Rosenblant M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *BioFactors* 2009;35:98-104. <http://dx.doi.org/10.1002/biof.16>
21. Ellidag HY, Eren E, Aydin O, Neselioglu S, Yilmaz N. The Phenotype Distribution of Paraoxonase-1 in Patients with Multiple Myeloma, Bladder, and Colorectal Cancer. *J Med Biochem* 2014;33(3):252-8. <http://dx.doi.org/10.2478/jomb-2014-0011>
22. Karakaya A, Ibiş S, Kural T, Köse SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem Biol Interact* 1999;118(3):193-200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797\(99\)00085-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797(99)00085-X)
23. Bayrak A, Bayrak T, Demirpençe E, Kılınç K. Differential hydrolysis of homocysteine thiolactone by purified human serum (192)Q and (192)R PON1 isoenzymes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011;879(1):49-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.11.006>
24. Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Nacak M, Tapanyigit EE, Roots I. Paraoxonase 1 mutations in a Turkish population. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;157(3): 174-7. <http://dx.doi.org/10.1006/taap.1999.8690>
25. Wang M, Lang X, Zou L, Huang S, Xu Z. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis* 2011;214(2):377-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.028>
26. Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A. Species- and substrate-specific stimulation of human plasma paraoxonase 1 (PON1) activity by high chloride concentration. *Acta Biochim Pol* 2002;49(4):927-36.
27. Gaidukov L, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. The 192R/Q polymorphisms of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2006;47(11):2492-502. <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M600297-JLR200>
28. Bayrak A, Bayrak T, Demirpençe E, Kılınç K. Differential hydrolysis of homocysteine thiolactone by purified human serum (192)Q and (192)R PON1 isoenzymes. *J Chroma-*

- togr B *Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011;879(1):49-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.11.006>
29. *Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M*. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Post Hig Med Dosw* 2009;63:668-77.
 30. *Ferretti G, Bacchetti T, Principi F, Di Ludovico F, Viti B, Angeleri VA, et al*. Increased levels of lipid hydroperoxides in plasma of patients with multiple sclerosis: a relationship with paraoxonase activity. *Mult Scler* 2005;11(6):677-82.
<http://dx.doi.org/10.1191/1352458505ms1240oa>
 31. *Kirbas A, Kirbas S, Anlar O, Efe H, Yilmaz A*. Serum paraoxonase and arylesterase activity and oxidative status in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2013;20:1106-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.020>
 32. *Jamroz-Wisniewska AI, Beltowski J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H*. Paraoxonase 1 activity in different types of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(3):399-402.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458508098371>
 33. *Sidoti A, Antognelli C, Rinoldi C, D'Angelo R, Dattola V, Girlanda P, et al*. Glyoxalase I.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458506069539>
 34. *Martinez C, Garcia-Martin E, Benito-Leon J, Calleja P, Diaz-Sanchez M, Pisa D, et al*. Paraoxonase 1 polymorphisms are not related with the risk for multiple sclerosis. *Neuromol Med* 2010;12:217-23.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12017-009-8095-9>
 35. *Moghtaderi A, Hashemi M, Sharafaddinzadeh N, Dabiri S, Moazeni-Roodi A, Ramroodi N, et al*. Lack of association between paraoxonase 1 Q192R polymorphism and multiple sclerosis in relapse phase: A case-control study. *Clin Biochem* 2011;44(10-11):795-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.010>
 36. *Gugliucci A, Menini T*. Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta* 2014;439 C:5-13.