

# CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2016. SZEPTEMBER 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

### **A szupraortikus erek disszekciói (Hungarian)**

Cseh Tamás, Szukits Sándor, Szapáry László  
**Az evészavarok és a terhesség összefüggései – irodalmi áttekintés (Hungarian)**

Dukay-Szabó Szilvia, Varga Márta, Túry Ferenc  
**Funkcionális mágneses rezonancias képalkotó vizsgálatok a fájdalomkutatásban (Hungarian)**

Édes Andrea Edit, Juhász Gabriella  
**A stressz indukálta kortikoszteronszint-emelkedés fenntartja a gyomornyálkahártya integritását patkányok esetén (English)**

Ludmila Filaretova, Marina Myazina, Tatiana Bagaeva  
**A fejfájás-gyakoriság és típusai metabolikus szindrómában (English)**

Bekir Enes Demiryürek, Ufuk Emre, Osman Korucu, Banu Özen Barut, Fatma Nida Taşçılar, Hüseyin Tuğrul Atasoy, Esra Demiryürek, Selçuk Yaylaci, Ahmet Bilal Genç

**A felnőttkori kötődési és a szülői bánásmód az irritábilis bél szindrómában és pánikzavarban – Pszichoterápiás implikációk (English)**

Pénzes István, Czeglédi Edit, Szalai Tamás Dömötör, Csala Irén, Túry Ferenc

**Az Active-C nyaki porckorong-protézis használatával szerzett tapasztalataink (Hungarian)**

Misik Ferenc, Böösi Martina, Papp Zoltán, Padányi Csaba, Banczerowski Péter

**Cerebrális vasomotoros reakciókészség fibromyalgiában szenvedő betegek esetén és annak összefüggése a központi neuropathiás fájdalommal (English)**

Sibel Guler, Hakan S. Kurtoğlu, Sezgin Kehaya, Nuri Pamuk, Yahya Çelik  
**A nyugtalan láb szindróma / Willis-Ekbom-betegség vashiányos anaemiás nők körében (English)**

Mehmet Kolukisa, Pınar Soysal, Tuğçe Özdemir Gültekin, Cumali Karatoprak, Halide Rengin Bilgen, Azize Esra Gürsoy  
**Műtét – rehabilitáció – munkavállalás (Hungarian)**

Mészáros Gabriella, Fehér Miklós, Borbély Csaba

### **Dissections of the supraaortic arteries (Hungarian)**

Tamás Cseh, Sándor Szukits, László Szapáry  
**Eating disorders and pregnancy – a review of literature (Hungarian)**

Szilvia Dukay-Szabó, Márta Varga, Ferenc Túry  
**Functional magnetic resonance imaging studies in pain research (Hungarian)**

Andrea Edit Édes, Gabriella Juhász  
**Stress-induced corticosterone rise maintain gastric mucosal integrity in rats (English)**

Ludmila Filaretova, Marina Myazina, Tatiana Bagaeva  
**Frequency and types of headaches in patients with metabolic syndrome (English)**

Bekir Enes Demiryürek, Ufuk Emre, Osman Korucu, Banu Özen Barut, Fatma Nida Taşçılar, Hüseyin Tuğrul Atasoy, Esra Demiryürek, Selçuk Yaylaci, Ahmet Bilal Genç

**Adult attachment and parental bonding in irritable bowel syndrome and in panic disorder – Implications for psychotherapy (English)**

István Pénzes, Edit Czeglédi, Tamás Dömötör Szalai, Irén Csala, Ferenc Túry

**Our experience with the use of Active-C cervical prosthesis (Hungarian)**

Ferenc Misik, Martina Böösi, Zoltán Papp, Csaba Padányi, Péter Banczerowski

**Cerebral vasomotor reactivity in fibromyalgia patients and its relationship to central neuropathic pain (English)**

Sibel Guler, Hakan S. Kurtoğlu, Sezgin Kehaya, Nuri Pamuk, Yahya Çelik  
**Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom disease in women with iron deficiency anemia (English)**

Mehmet Kolukisa, Pınar Soysal, Tuğçe Özdemir Gültekin, Cumali Karatoprak, Halide Rengin Bilgen, Azize Esra Gürsoy  
**Operation – rehabilitation – employment (Hungarian)**

Gabriella Mészáros, Miklós Fehér, Csaba Borbély

L



M

# CLINICAL NEUROSCIENCE

69. ÉVFOLYAM



9–10. SZÁM • 2016. SZEPTEMBER 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

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

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

HIVATALOS LAPJA.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő  
**Rajna Péter** Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő  
**Tajti János** Szeged

Editors • Szerkesztők

**Bodosi Mihály** Szeged  
**Janka Zoltán** Szeged  
**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

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

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

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



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**  
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,  
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu  
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató  
A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán  
Korrektor: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Kellermann József  
Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Címlista alapján terjeszti a Protiko Kft.  
1089 Budapest, Sárkány utca 12/A.

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

**A supraaortikus erek disszekciói (Hungarian) . . . . .292**  
Cseh Tamás, Szukits Sándor, Szapáry László

**Az evészavarok és a terhesség összefüggései – irodalmi áttekintés (Hungarian) . . . . .299**  
Dukay-Szabó Szilvia, Varga Márta, Túry Ferenc

**Funkcionális mágneses rezonanciás képpalkótó vizsgálatok a fájdalomkutatásban (Hungarian) . . . . .307**  
Édes Andrea Edit, Juhász Gabriella

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**A stressz indukálta kortikoszteronszint-emelkedés fenntartja a gyomornyálkahártya integritását patkányok esetén (English) . . . . .313**  
Ludmila Filaretova, Marina Myazina, Tatiana Bagaeva

**A fejfájás-gyakoriság és típusai metabolikus szindrómában (English) . . . . .319**  
Bekir Enes Demiryürek, Ufuk Emre, Osman Korucu, Banu Özen Barut, Fatma Nida Taşçılar, Hüseyin Tuğrul Atasoy, Esra Demiryürek, Selçuk Yaylaci, Ahmet Bilal Genç

**A felnőttkori kötődési és a szülői bánásmód az irritábilis bél szindrómában és pánikzavarban – Pszichoterápiás implikációk (English) . . . . .327**  
Pénzes István, Czeglédi Edit, Szalai Tamás Dömötör, Csala Irén, Túry Ferenc

**Az Active-C nyaki porckorong-protézis használatával szerzett tapasztalataink (Hungarian) . . . . .335**  
Misik Ferenc, Böösi Martina, Papp Zoltán, Padányi Csaba, Banczerowski Péter

**Cerebrális vasomotoros reakciókészség fibromyalgiában szenvedő betegek esetén és annak összefüggése a központi neuropathiás fájdalommal (English) . . . . .341**  
Sibel Guler, Hakan S. Kurtoğlu, Sezgin Kehaya, Nuri Pamuk, Yahya Çelik

**A nyugtalan láb szindróma / Willis-Ekbom-betegség vashiányos anaemiás nők körében (English) . . . . .356**  
Mehmet Kolukisa, Pınar Soysal, Tuğçe Özdemir Gültekin, Cumali Karatoprak, Halide Rengin Bilgen, Azize Esra Gürsoy

## ESETISMERTETÉS

**Műtét – rehabilitáció – munkavállalás (Hungarian) . . . . .349**  
Mészáros Gabriella, Fehér Miklós, Borbély Csaba

## REVIEW ARTICLES

**Dissections of the supraaortic arteries (Hungarian) . . . . .292**  
Tamás Cseh, Sándor Szukits, László Szapáry

**Eating disorders and pregnancy – a review of literature (Hungarian) . . . . .299**  
Szilvia Dukay-Szabó, Márta Varga, Ferenc Túry

**Functional magnetic resonance imaging studies in pain research (Hungarian) . . . . .307**  
Andrea Edit Édes, Gabriella Juhász

## ORIGINAL ARTICLES

**Stress-induced corticosterone rise maintain gastric mucosal integrity in rats (English) . . . . .313**  
Ludmila Filaretova, Marina Myazina, Tatiana Bagaeva

**Frequency and types of headaches in patients with metabolic syndrome (English) . . . . .319**  
Bekir Enes Demiryürek, Ufuk Emre, Osman Korucu, Banu Özen Barut, Fatma Nida Taşçılar, Hüseyin Tuğrul Atasoy, Esra Demiryürek, Selçuk Yaylaci, Ahmet Bilal Genç

**Adult attachment and parental bonding in irritable bowel syndrome and in panic disorder – Implications for psychotherapy (English) . . . . .327**  
István Pénez, Edit Czeglédi, Tamás Dömötör Szalai, Irén Csala, Ferenc Túry

**Our experience with the use of Active-C cervical prosthesis (Hungarian) . . . . .335**  
Ferenc Misik, Martina Böösi, Zoltán Papp, Csaba Padányi, Péter Banczerowski

**Cerebral vasomotor reactivity in fibromyalgia patients and its relationship to central neuropathic pain (English) . . . . .341**  
Sibel Guler, Hakan S. Kurtoğlu, Sezgin Kehaya, Nuri Pamuk, Yahya Çelik

**Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom disease in women with iron deficiency anemia (English) . . . . .356**  
Mehmet Kolukisa, Pınar Soysal, Tuğçe Özdemir Gültekin, Cumali Karatoprak, Halide Rengin Bilgen, Azize Esra Gürsoy

## CASE REPORT

**Operation – rehabilitation – employment (Hungarian) . . . . .349**  
Gabriella Mészáros, Miklós Fehér, Csaba Borbély



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

### Lapszámunk hirdetői:

Wörwag Pharma Kft. (306. oldal és 355. oldal), Sanofi-Aventis Zrt. (318. oldal), Merck Kft. (326. oldal), Magyar Nemzeti Galéria (3. borítóoldal), Teva Gyógyszergyár Zrt. (4. borítóoldal)

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

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

# A SZUPRAAORTIKUS EREK DISSZEKCIÓI

CSEH Tamás<sup>1</sup>, SZUKITS Sándor<sup>2</sup>, SZAPÁRY László<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, KK, Radiológiai Klinika, Pécs



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0292> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## DISSECTIONS OF THE SUPRAAORTIC ARTERIES

Cseh T, MD; Szukits S, MD; Szapáry L, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2016;69(9–10):292–298.

A nyaki és intracranialis erek disszekciója az ischaemiás stroke ritka, de fiatal felnőttekben fontos etiológiai tényezője. Az esetek többségében az extracranialis ereket, elsősorban az arteria carotis internát érinti a folyamat. Spontán vagy traumás mechanizmussal jöhet létre, változatos klinikai tüneteket okozva. Ipsilateralis ischaemiás stroke-ot is eredményezhet, melynek hátterében döntően arterioarteriális embolizáció áll. A klasszikus rizikófaktorokhoz köthető időskori stroke-hoz mért relatív ritkasága miatt eddig jóval kevesebb olyan információ állt a klinikus rendelkezésére, amelyre a mindennapi gyakorlatban támaszkodhat. A közelmúltban publikált nagy betegszámú, prospektív tanulmányok és kisebb, retrospektív analízisek a betegség genetikai hátteréről, epidemiológiájáról, akut ellátásáról és másodlagos prevenciójáról azonban változtatnak ezen a helyzeten és segítik a betegek korszerű, bizonyítékokon alapuló ellátását. Célunk a disszekciók rövid áttekintése a legújabb irodalmi adatok tükrében és két saját eset bemutatása.

**Kulcsszavak:** disszekció, stroke, prevenció

Dissection of the cervical and intracranial vasculature is a rare but important cause of ischaemic stroke especially in young adults. In the majority of cases it affects the extracranial vessels, mostly the internal carotid artery. It might be categorized as spontaneous or traumatic, causing diverse clinical symptoms. Dissection might lead to ipsilateral stroke mainly by artery-to-artery embolisation. Due to its relative rarity compared to the classic ischaemic stroke of the elderly, there are much less clinically relevant information for the clinician to rely on. Several large, randomised, multi-centered, prospective studies and some smaller, retrospective analyses have been published recently concerning the genetic background, epidemiology, acute care and secondary prevention of supraortic arterial dissection which helps the neurologist to provide evidence-based care for his patient. Our aim is to give a short, up-to-date overview of arterial dissections with two case reports.

**Keywords:** dissection, stroke, prevention

Levelező szerző (correspondent): Dr. CSEH Tamás, Pécsi Tudományegyetem, KK, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. E-mail: [tamas\\_cseh@yahoo.com](mailto:tamas_cseh@yahoo.com)

Érkezett: 2016. március 9. Elfogadva: 2016. április 26.

## Epidemiológia

A szupraaortikus artériák disszekciói a TIA és az ischaemiás stroke fontos oki tényezői, mely különösen a klasszikus vascularis rizikófaktorokkal nem rendelkező fiatal felnőtt betegekben fordulnak elő<sup>1</sup>. Leggyakrabban az extracranialis erek érintettek (88%), ezen belül az arteria carotis interna (ACI) 58–75%, az arteria vertebralis (AV) disszekciója 19–30%, míg az intracranialis erek az összes szupraaortikus disszekció 12%-áért felelősek<sup>2</sup>.

Az összes ischaemiás stroke hátterében 1–2%-ban áll artériás disszekció, de ez a szám fiatal felnőttekben (18–55 év) 15–20% körül mozog<sup>1,3,4</sup>.

Nagy epidemiológiai vizsgálatok szerint az előfordulás életkori csúcsa 45 éves kor körül van és a férfiak aránya magasabb (53–57%), mint a nőké<sup>3</sup>, továbbá szezonális is megfigyelhető: a téli hónapokban (vírusinfekciók?) gyakoribb a betegség<sup>5</sup>.

A nyaki erek spontán disszekcióinak éves incidenciája nemzetközi irodalmi adatok szerint 3/100 000<sup>1,3,6</sup>. Ezt Magyarországra extrapolálva

összesen évi 300 új esetet jelent. A disszekciók száma azonban feltehetően magasabb, mivel nem mindig kerülnek felismerésre<sup>3</sup>.

## Etiológia

A pontos kiváltó ok, amely elindítja az amúgy egészségesnek tűnő fiatalokban az intima szakadását, a mai napig nem ismert. Számos rizikófaktort, társuló betegséget vizsgáltak már, mely összefüggést mutat a nyaki erek disszekciójával: minor nyaki trauma, infekció, migrén, homocysteinuria, és a klasszikus rizikófaktorok közül a hypertonia<sup>3</sup>. Érdemes külön megemlíteni a disszekciók 15–20%-ában – főleg fiatal nőknél – előforduló nem gyulladós, nem atheroscleroticus eredetű, ismeretlen etiológiájú arteriopathiát, a fibromuscularis dysplasiát, melynek jellegzetes angiográfiás képe a gyöngyfüzéryszerű („string-of-beads”) stenosis. Gyakran társul renovascularis hypertoniával<sup>7</sup>.

Természetesen a genetikai tényezők szerepét is vizsgálták. Az eddigi legnagyobb betegszámú hajlamosító polimorfizmusokat vizsgáló genome-wide association study (CADISP vizsgálat) nem hozott áttörést a betegség megértésében, a vizsgált SNP-k egyikéről sem sikerült bebizonyítani, hogy hajlamosít disszekcióra<sup>8</sup>. A kötőszövet strukturális alkotóelemei (kollagén és elasztikus rostok) alapvető fontosságúak az érfal felépítésében, így logikus lenne e fehérjék mutációit keresni a betegség hátterében, de például klasszikus, öröklődő (monogénes) kötőszöveti kórképek extrém ritkán igazolódnak. Egy közel 2000 beteget bevonó, 2014-ben publikált tanulmány összesen négy betegben talált vascularis Ehlers–Danlos-betegséget (ebből kettőnél sikerült azonosítani a patognomikus COL3A1-mutációt), két további betegben hiper mobil Ehlers–Danlos-, kettőnél Marfan-betegség, egynél pedig osteogenesis imperfecta volt a klinikai (genetikailag meg nem erősített) diagnózis<sup>9</sup>.

## Patomechanizmus

Artériás disszekció során az intima felszínén repedés („intimal tear”) képződik, melyen keresztül vér kerül az érfalba (intramuralis haematoma), ami a fali rétegek szétválásához, disszekciójához vezet. Az így képződő állumenben lévő vérzés expanziója két irányba folyhat tovább: subintimalisan és subadventitialisan. Az előbbi stenosisához és occlusióhoz, az utóbbi pseudoaneurysma-képződéshez vezethet, amely különösen az intracranialis szakaszon (ahol az érfal gyengébb, hiányzik a lamina

elastica externa) rupturával, következményes sub-arachnoidealis vérzéssel fenyeget<sup>1, 2, 10</sup>. Újabb vizsgálatok felvetik, hogy a subadventitialisan terjedő disszekció nem (mindig) intimarepedéssel kezdődik, hanem a primer patológia a media-adventitia határon alakul ki<sup>11</sup>.

A stroke feltételezett patomechanizmusa az állumenben képződő thrombusból leváló, arterioarteriális embolizáció (85%), ritkábban a kialakult stenosis miatt létrejövő hemodinamikai zavar (12%), vagy a két mechanizmus kombinációja (3%)<sup>12</sup>. Az embolizációt transcranialis Doppler-vizsgálattal detektálhatjuk.

Összességében a szupraaortikus disszekciót elszenvedett betegek körülbelül 70%-ában alakul ki ischaemiás stroke vagy TIA, leggyakrabban a disszekciót követő első két hétben (hasonlóan a szimpptomás carotis stenosishoz, ahol az ictust követő újabb embolizáció rizikója az első két hétben a legmagasabb). Ezt követően a stroke rizikója csökken. A recidív stroke valószínűsége kevesebb, mint 3%<sup>3</sup>. Bár a disszekciót ritkán látjuk ismétlődni, szakirodalmi adatok szerint az újabb disszekció valószínűsége évente ~0,3–1%<sup>13, 14</sup>. A stroke-ot elszenvedett betegek funkcionális kimenetele előnyösebb az átlagos stroke-populációhoz képest: három hónap múlva 75%-uk nem igényel segítséget, a mortalitás pedig 5% alatti<sup>15</sup>.

## Klinikai kép

A klinikai tünetek részben a lokális kompresszió-nak (pseudoaneurysma), részben a következményes agyi keringészavarnak tulajdoníthatóak. Ötvenöt év alatti betegnél (különösen a klasszikus rizikófaktorok hiányában) ictalisan kialakuló Horner-triász, arc-nyak fájdalom, alsóagyideg-tünetek, hirtelen féloldali látásvesztés, ellenoldali hosszúpályatünetek fel kell, hogy vessék carotisdisszekció lehetőségét, míg occipitalis fej- és nyakfájdalommal járó hátsó scalai keringészavar hátterében vertebralis disszekciót kell keresni<sup>1–3, 6, 10</sup>.

Szupraaortikus disszekcióban a fejfájás jellege nem specifikus, hasonlíthat a migrénes, vagy akár a clusteres karakterű fájdalomra is. Leggyakrabban hirtelen kezdetű, egyoldali, folyamatos, lüktető jellegű<sup>16</sup>.

## Diagnosztika

A diagnózis a fentebb részletezett klinikum és a képalkotó vizsgálatok alapján történik. Noninvazív képalkotó eljárás az elsőként választandó diagnosztikus módszer: a CT/CT-angiográfia és az MR/MR-

angiográfia (különösen az axialis T1-súlyozott, zsír-suppressziós szekvencia, mely az intramuralis haematómát detektálja) körülbelül hasonló szenzitivitású és specificitású vizsgálómódszerek disszekciódetektálására<sup>17</sup>, más szerzők a korszerű, multidetektoros CT-angiográfiát találták szenzitívebbnek<sup>18</sup>. A mai napig a gold standard vizsgálat azonban a digitális szubtrakciós angiográfia, amelyet invazivitása miatt ma már csak akkor alkalmaznak, ha endovascularis terápiát terveznek<sup>1, 18</sup>.

Jellegzetes angiográfiai elváltozás az intimal flap, az állumenképződés, az intramuralis haematoma, a hosszú szakaszú, irreguláris stenosis, illetve occlusio<sup>1, 10, 17, 18</sup>. A néhány hónapon belüli részleges, vagy teljes rekanalizáció is a disszekció mellett szól: míg atheroscleroticus eredetű occlusio spontán rekanalizációja ritka, carotis és vertebralis disszekcióban hat hónapon belül az esetek 60–70%-ában az erek újra megnyílnak<sup>19, 20</sup>. A carotis duplex szkennelés kevésbé érzékeny (a negatív lelet nem kizáró értékű, a disszekció gyakran az ACI distalisabb szakaszáról indul) és igen szubjektív vizsgálat, de utánkövetésre, a rekanalizáció megítélésére alkalmas<sup>1, 3, 21</sup>.

## Akut ellátás

Extracranialis disszekcióhoz társuló akut ischaemiás stroke esetén nem kontraindikált az intravénás thrombolysis 4,5 órán belül, kivéve, ha aortaív-disszekció is egyidejűleg fennáll (az aortaruptura veszélye miatt). Bár nagy, multicentrikus tanulmányok kiemelten a disszekció akut revascularisációjával nem foglalkoznak, azonban betegtörténetek, retrospektív vizsgálatok szerint a thrombolysis ilyen esetekben biztonságos, klinikai hatékonysága azonban változó<sup>22, 23</sup>.

Szintén nincs evidencia a mechanikus rekanalizációra, de retrospektív tanulmányok szerint akut thrombectomia stentimplantációval (megelőző szisztémás lysisel, vagy a nélkül), biztonságos és hatékony<sup>24, 25</sup>.

A 2013-as akut stroke-ellátással foglalkozó amerikai ajánlásban az endovascularis terápiát megfontolandónak vélik extracranialis disszekcióban (C szintű), de további vizsgálatokat sürgetnek<sup>26</sup>.

Intracranialis disszekció által okozott ischaemiás stroke akut ellátásával kapcsolatban még kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Szakértői ajánlások alapján az intravénás thrombolysis nem kontraindikált, amennyiben a koponya-CT-n nem igazolódik vérzés a subarachnoidealis térben. Más szerzők intracranialis dissectio esetén a thrombolysist kontraindikálnak tartják<sup>6</sup>.

Az intracranialis disszekció legsúlyosabb szövődménye a subarachnoidealis vérzés, mely a képződött pseudoaneurysma rupturája következtében alakul ki: ilyen esetekben endovascularis (tápláló artéria occlusiója, stentelés, vagy stentasszisztált coiling) vagy sebészi ellátás (clipping vagy bypass) indokolt az újrávérzés megelőzésére<sup>16</sup>.

## Másodlagos megelőzés

A klinikai gyakorlatban a két leggyakrabban alkalmazott preventív módszer a thrombocytaaggregáció-gátló (TAG), illetve az antikoaguláns kezelés (LMWH, illetve K-vitamin-antagonisták). Számos retrospektív vizsgálat és metaanalízis hasonlított össze a két kezelést stroke-prevenció és vérzéses szövődmények tekintetében, de szignifikáns különbséget nem találtak<sup>27</sup>.

A 2014-es amerikai szekunder stroke prevenció ajánlásban<sup>28</sup> 3–6 hónapos antithromboticus kezelést (antikoaguláns vagy thrombocytaaggregáció-gátló) javasolnak (B szintű ajánlás), hangsúlyozva, hogy prospektív, multicentrikus, véletlen besorolásos vizsgálat eredménye még nem áll rendelkezésre.

Amennyiben az antithromboticus kezelés ellenére visszatérő TIA/ischaemiás stroke jelentkezik, endovascularis terápia (stentimplantáció) megfontolandó (C szintű ajánlás).

2015-ben publikálták a fenti ajánlásban citált, randomizált, multicentrikus tanulmányt (CADISS vizsgálat), mely nem talált szignifikáns különbséget a két klasszikus kezelési módozat között az első három hónapban sem recidív stroke, sem halálozás tekintetében. Bár a vizsgálatban a TAG-csoportban több stroke fordult elő (3 vs. 1), ezt a hátrányt „kiegyenlítette” egy major vérzéses esemény (subarachnoidealis vérzés) az antikoagulált csoportban<sup>29</sup>.

Mindezek alapján a két kezelési mód között nincs szignifikáns különbség, mégis a gyakorlatban felmerül a kérdés, hogy melyik antithromboticus kezelést válasszuk adott beteg esetében? A TAG-kezelést súlyos stroke (NIHSS>14), intracranialis is terjedő disszekció, (egyéb okból) magas vérzésveszély, vagy csak lokális tüneteket okozó disszekció esetén javasolják, míg antikoaguláns kezelést igazolt occlusio, TAG mellett is TCD-vel detektálható mikroembolizáció, multiplex ischaemiás góccok, vagy instabil thrombus esetén javasolnak a szakértők<sup>30</sup>.

Csak az intracranialis ereket érintő disszekciókra vonatkozóan itt sincsenek randomizált vizsgálatok. A magas vérzéses kockázat miatt itt a TAG-kezelést részesítik előnyben, míg emellett ismétlő-



**1.A ábra.** Natív koponya CT-n szubakut cerebellaris ischaemia (nyíl) jobb oldalon, az a. cerebelli superior ellátási területén



**1.B ábra.** CT-angiográfián a jobb oldali a. vertebralis VI szakaszának distalis részétől (nyíl) kontrasztanyag-telődés nem látszik, hosszú szakaszú occlusio miatt. Az ellenoldali vertebralis telődése normális

dő ischaemiás epizódok esetén kettős antiaggregáció vagy antikoaguláció, végső esetben endovascularis megoldás megfontolandó<sup>16</sup>.

## Betegbemutatók

### 1. BETEG

A 41 éves nőbeteg egy napja tartó szédülés miatt kereste fel a sürgősségi ambulanciát. Kórtörténetében terhességi hypertonia szerepelt, mely spon-

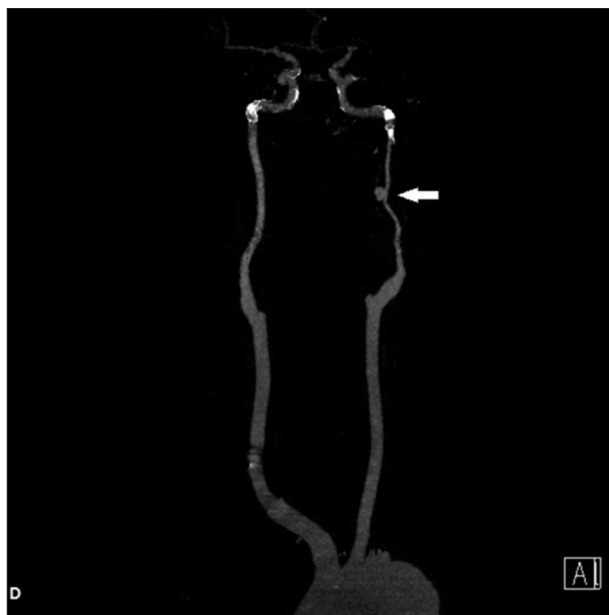


**1.C ábra.** CT-angiográfia négy héttel később parciális rekanalizációt (nyíl) igazolt

tán rendeződött, gyógyszeres kezelésre nem volt szükség. Szédülése nem forgó jellegű volt, inkább az egyensúlya vált bizonytalanná, illetve több alkalommal hányt is. Jobb nyak- és válltáji fájdalomról is beszámolt, különösen fejének jobbra fordítása-kor. Trauma nem érte. Neurológiai státuszában vertikális, felfelé irányuló nystagmus és enyhe törzs-ataxia volt észlelhető, egyéb kórjele nem volt. Natív koponya-CT jobb a. cerebelli superior területi szubakutnak imponáló ischaemiás laesiót igazolt (**1.A ábra**). Az időablak túllépése és a definitív infarktus miatt rekanalizációs terápia nem jött szóba. A duplex szkennvizsgálat a jobb a. vertebralisban nem tudott áramlást detektálni. Az ultrahang eredménye alapján nyaki CT-angiográfia készült, mely a jobb a. vertebralis hosszú szakaszára terjedő disszekcióját és elzáródását igazolta (**1.B ábra**). Laborvizsgálataiban kóros eltérést nem találtunk. Terápiás dózisu LMWH-, majd warfarinkezelést indítottunk, folyadékpótlás és tüneti terápia (antiemetikum) mellett. A beteg panaszai és ezzel párhuzamosan neurológiai tünetei négy nap alatt fokozatosan megszűntek, a beteget kezelése 6. napján otthonába bocsátottuk. Emelkedett tenziói kis dózisu amlodipin mellett normalizálódtak. A disszekció etiológiáját nem sikerült tisztáznunk, hasi duplex sken nem igazolt renovascularis érintettséget (fibromuscularis dysplasiát).

Egy hónap múlva készült kontroll-CT-angiográfia (**1.C ábra**) rekanalizációt igazolt, mely szintén a





**2.A ábra.** CT-angiográfián bal oldali carotis interna hosszú szakaszú, irreguláris stenosis pseudoaneurysma (nyíl) képződéssel (a könnyebb áttekinthetőség kedvéért csak a carotis communisok és internák láthatóak)



**2.B. ábra.** Öt hónap múlva készült MR-angiográfia csaknem teljes rekanalizációt mutatott, a pseudoaneurysma (nyíl) továbbra is ábrázolódik

disszekciót támogatja. Warfarinterápiát fél évig javasoltunk. A beteg azóta stabil, tünet- és panaszmentes.

## 2. BETEG

A 49 éves férfi beteg anamnézisében krónikus megbetegedés nem szerepel. Vizsgálata előtt két héttel lázas felső légúti infekció zajlott, majd ezt követően néhány nappal azt vette észre, hogy nyelve nehezebben mozog, bal szemét nehezen nyitja, illetve erős tarkótáji fejfájása is volt. Státuszában bal oldali Horner-triász és bal oldali perifériás hypoglossus paresis volt észlelhető. Más intézetben készült koponya-MR negatív volt, MR-angiográfia bal oldalon a carotis interna hosszú szakaszára kiterjedő disszekciót írt le. Klinikánkon egy héttel később készült kontroll supraaortikus CT-angiográfia-vizsgálata az arteria carotis internán az oszlást követően körülbelül 20 mm-rel jelentős szűkületet mutatott körülbelül 7 cm-en keresztül, a kontrasztanyagot tartalmazó lumen körülbelül 4 mm átmérőjű volt. Emellett a distalis szakaszon a koponyába való belépés előtt az érfalon medialisán 8 mm-es pseudoaneurysmának megfelelő képlet volt látható (**2.A ábra**).

Mindezek alapján tüneteit bal ACI-disszekció, következményes pseudoaneurysma-képződés magyarázza, ischaemiás stroke nélkül. Parenterális antikoagulációban (terápiás dózisz LMWH) részesült hat hónapig. Intervenciót a minimális, spontán

javuló tünetek és a beavatkozás relatíve magas rizikója miatt nem javasoltunk.

Öt hónap múlva készült MR-angiográfia teljes rekanalizációt mutatott (**2.B ábra**). Jelenleg panasz- és tünetmentes.

## Megbeszélés

Az artériás disszekció az ischaemiás stroke fontos etiológiai tényezője, főként fiatal felnőtt betegek esetében. Saját betegeink is a fiatal, vascularis rizikóval nem rendelkező populációból kerültek ki. Egy közel 600 beteget magába foglaló, prospektív svájci vizsgálat (SYSS) szerint az ischaemiás stroke hátterében – 18 és 55 év közötti betegeknél – a két leggyakoribb etiológia a kardioembolizáció (32%) és a nagyérdisszekció (17%)<sup>4</sup>.

A disszekció háttere feltehetően multifaktoriális, genetikai és környezeti tényezők összessége határozza meg. Monogénes kötőszöveti betegség a hátterében ritkaságnak számít<sup>9</sup>. Az ismétlődés ritka, éves szinten 0,3–1% körül mozog<sup>13, 14</sup>. A prognózis jobb, mint a klasszikus ischaemiás stroke-on átesett betegeké<sup>15</sup>, ezt saját tapasztalataink is alátámasztják.

Horner-triász, fejfájás, alsó agyideg tünetek retinalis vagy féltekei ischaemiával társulva (vagy akár ischaemia nélkül) fel kell, hogy vessen carotisterületi disszekció lehetőségét, különösen fiatal felnőtt

betegekben, akiknél a klasszikus vascularis rizikófaktorok hiányoznak. Vertebralis disszekcióra occipitalis-nyaki fájdalom és hátsó scalai tünetek esetén kell gondolni. A diagnosztika noninvazív képalkotó eljárásokon alapszik (CT- vagy MR-angiográfia, illetve a zsírszuppressziós, axiális T1-súlyozott MR-szekvencia).

A disszekció akut ellátásában retrospektív vizsgálatok, kisszámú esettanulmányok<sup>22, 23, 25, 26</sup> alapján

mind az intravénás thrombolysis (kivéve aortaív disszekcióban), mind az endovascularis recanalizációs eljárások biztonságosnak és hatékonyak tűnnek.

A közelmúltban publikált CADISS vizsgálat alapján három hónappal az ictus után nincs szignifikáns különbség az antikoaguláns és az aggregációgátlót szedő betegek között sem mortalitásban, sem recidív stroke tekintetében<sup>30</sup>.

## IRODALOM

1. Ortiz J, Ruland S. Cervicocerebral artery dissection. *Curr Opin Cardiol* 2015;30(6):603-10. <http://dx.doi.org/doi:10.1097/HCO.0000000000000224>.
2. Caplan, L.R. *Uncommon Causes of Stroke: 2nd Edition*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008. p. 433-55.
3. Blum CA, Yaghi S. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome. *Arch Neurosci* 2015;2(4).
4. Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol* 2015;262(9):2025-32. <http://dx.doi.org/doi:10.1007/s00415-015-7805-5>.
5. Paciaroni M, Georgiadis D, Arnold M, Gandjour J, Keseru B, Fahrni G, et al. Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006; 77:677-79.
6. Shea K, Stahmer S. Carotid and vertebral arterial dissections in the emergency department. *Emerg Med Pract* 2012; 14(4):1-23; quiz 23-4. Review.
7. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(9):1048-78. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c>.
8. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet* 2015;47(1):78-83. <http://dx.doi.org/doi:10.1038/ng.3154>.
9. Debette S, Goeggel Simonetti B, Schilling S, Martin JJ, Kloss M, Sarikaya H, et al. Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection. *Neurology* 2014;83(22):2023-31. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0000000000001027>
10. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001;344(12):898-906. Review.
11. Völker W, Dittrich R, Grewe S, Nassenstein I, Csiba L, Herczeg L, et al. The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 2011;76(17):1463-71. <http://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e318217e71c>.
12. Morel A, Naggara O, Touzé E, Raymond J, Mas JL, Meder JF, et al. Mechanism of ischemic infarct in spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2012;43(5):1354-61. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.111.643338>
13. Touzé E, Gauvrit JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL. Multicenter survey on natural history of cervical artery dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61(10):1347-51.
14. Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *The New England Journal of Medicine* 1994;330:393-7.
15. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: Predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurology* 2009;8:668-78. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(09\)70084-5](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(09)70084-5).
16. Debette S, Compter A, Labeyrie MA, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol* 2015;14(6):640-54. [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(15\)00009-5](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(15)00009-5).
17. Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of MRI, MR angiography, and CT angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: a review of the medical literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):1167-74. <http://dx.doi.org/doi:10.2214/AJR.08.1688>.
18. Vertinsky AT, Schwartz NE, Fischbein NJ, Rosenberg J, Albers GW, Zaharchuk G. Comparison of multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(9):1753-60. <http://dx.doi.org/doi:10.3174/ajnr.A1189>.
19. Arauz A, Márquez JM, Artigas C, Balderrama J, Orrego H. Recanalization of vertebral artery dissection. *Stroke* 2010;41(4):717-21. <http://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.109.568790>.
20. Rao AS, Makaroun MS, Marone LK, Cho JS, Rhee R, Chaer RA. Long-term outcomes of internal carotid artery dissection. *J Vasc Surg* 2011;54(2):370-4; discussion 375. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jvs.2011.02.059>.
21. Vicenzini E, Ricciardi MC, Sirimarco G, Di Piero V, Lenzi GL. Extracranial and intracranial sonographic findings in vertebral artery diseases. *J Ultrasound Med* 2010;29(12):1811-23. Review.
22. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005; 64(9):1612-4.
23. Engelter ST, Rutgers MP, Hatz F, Georgiadis D, Fluri F, Sekoranja L, et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke* 2009;40(12):3772-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555953.
24. Haussen DC, Jadhav A, Jovin T, Grossberg J, Grigoryan

- M, Nahab F, et al.* Endovascular management vs intravenous thrombolysis for acute stroke secondary to carotid artery dissection: Local experience and systematic review. *Neurosurgery* 2015 Oct 21.
25. *Lavallée PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Meseguer E, Abboud H, Klein IF, et al.* Stent assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38(8): 2270-4.
  26. *Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(3): 870-947.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/STR.0b013e318284056a>.
  27. *Lyrer P, Engelter S.* Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10): CD000255.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1002/14651858.CD000255.pub2>.
  28. *Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.  
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/STR.0000000000000024>.
  29. *CADISS trial investigators, Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J.* Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015;14(4):361-7.  
[http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(15\)70018-9](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(15)70018-9).
  30. *Engelter ST, Brandt T, DeBette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al.* Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38(9): 2605-11.



# AZ EVÉSZAVAROK ÉS A TERHESSÉG ÖSSZEFÜGGÉSEI – IRODALMI ÁTTEKINTÉS

DUKAY-SZABÓ Szilvia<sup>1</sup>, VARGA Márta<sup>2</sup>, TÚRY Ferenc<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola, Budapest

<sup>2</sup>Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Pszichológiai Intézet, Piliscsaba

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0299>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## EATING DISORDERS AND PREGNANCY – A REVIEW OF LITERATURE

Dukay-Szabó Sz; Varga M, PhD; Túry F, PhD

*Ideggyogy Sz* 2016;69(9–10):299–305.

A táplálkozási magatartás (evés) zavarai elsősorban a nőket érintő pszichoszomatikus megbetegedések, amelyek a reprodukcióra is kihatnak: befolyásolják a női nemi ciklust, a fertilitást, a terhesség lefolyását, a szülés menetét, a post partum időszakot, továbbá egyes adatok szerint a felnőttkori egészségre is hatással lehetnek. Az elmúlt három évtized kiterjedt kutatásai arra hívják fel a figyelmet, hogy a klasszikus evészavarok (az anorexia nervosa és bulimia nervosa) mellett az újabb típusú (például az orthorexia nervosa), valamint a szubklinikai zavarok is előfordulnak a terhes nők egy részében. Ezért kulcsfontosságú, hogy a szülészet-nőgyógyászatban dolgozó egészségügyi személyzet (nőgyógyászok, nővérek, szülésznők, védőnők) tájékozottak legyenek e kórképek tüneteivel, szűrési és kezelési lehetőségeivel és prognózisával kapcsolatban.

Az irodalmi áttekintés az evészavarok és a terhesség kapcsolatának legújabb kutatási eredményeit foglalja össze.

**Kulcsszavak:** evészavarok, anorexia nervosa, bulimia nervosa, terhesség, szülészet és nőgyógyászat

Eating disorders are psychosomatic disorders affecting primarily women, and influence reproductive functions as well. They have an impact on ovarian cycle fertility, course of pregnancy, process of delivery, post partum period. Moreover, some data show that they can influence the adult health status. Extensive research from the last three decades call the attention to the fact that besides the classical eating disorders (anorexia nervosa and bulimia nervosa) the newer types (e.g., orthorexia nervosa), and subclinical disorders also occur in a subgroup of pregnant women. For this reason it is of key importance that the personnel working in the territory of obstetrics and gynecology have a solid knowledge about the symptoms, screening and therapeutical opportunities, and outcome of these disorders.

The review summarizes the recent research data about the relationship of eating disorders and pregnancy.

**Keywords:** eating disorders, anorexia nervosa, bulimia nervosa, pregnancy, obstetrics and gynecology

Levelező szerző (correspondent): TÚRY Ferenc PhD, Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: [turyferenc@gmail.com](mailto:turyferenc@gmail.com)

Érkezett: 2016. május 22.

Elfogadva: 2016. június 7.

A táplálkozási magatartással (az evéssel) kapcsolatos zavarok a múlt század második felétől egyre gyakoribbá váltak, spektrumuk kiszélesedett, egyre újabb (al)típusok jelennek meg, a testtel való elégedetlenség megnőtt, s a férfiak körében is terjednek a testkép és az evés zavarai.

A klinikai súlyosságú evészavarok prevalenciája fiatal nők körében 1–4%. Szubklinikai formák,

egy-egy tünetek előfordulása, valamint bizonyos csoportok (például sportolók, egyetemisták) érintettségében azonban ennél jóval nagyobb is lehet. Az evészavarok alapvetően serdülő- vagy fiatal felnőttkorban alakulnak ki, a nővé és/vagy anyává válás kritikus szakaszában, s mind a táplálkozási, mind a pszichológiai tényezőkhöz keresztül kihatnak a nemi érzésre, a reprodukcióra, a várandósságra, vala-

mint a születendő magzatra. A nemzetközi szakirodalomban az utóbbi két-három évtizedben egyre több közlemény jelenik meg az evészavarok és a terhesség kapcsolatáról, hazai viszonylatban azonban e területről még keveset tudunk. Különösen fontos a nőgyógyászati gyakorlatban is e sokszor a háttérben meghúzódó, eltitkolt zavarok felfedése és megismerése. Irodalmi összefoglalónkban e terület legújabb kutatási eredményeit tekintjük át.

Az anorexia nervosa (AN) fő tünetei a jelentős súlyvesztés vagy tartósan alacsony testsúly (legalább 15%-os súlyhiány, gyermekeknél a fejlődés elmaradása), a súlyfóbia, az elhízástól való kóros félelem, valamint a testképzavar, azaz a beteg kövérnek érzi magát, nem tudja reálisan érzékelni saját testét. Korábban a diagnosztikai kritériumok közé tartozott az amenorrhoea is, ez azonban a DSM-5<sup>1</sup> nozológiai rendszerében már nem szerepel. Ettől függetlenül az irreguláris vagy kimaradt menses sűrű velejárója a kórképnek.

A bulimia nervosára (BN) a túlevéses epizódok, falásrohamok, majd az azt követő súlycsökkentő manipulációk jellemzőek. Az akár napi több falásrohamot a kontrollvesztettség érzése kíséri, utána önvád, bűntudat és depressziós hangulat jelentkezik. Rendszerint menstruációs rendellenesség, oligo- vagy amenorrhoea, anovuláció kíséri. A polycystás ovarium szindróma (PCOS) bulimiások körében gyakrabban fordul elő. A hányási epizódok a fogzománc, a gyomor és a nyelőcső súlyos károsodását idézik elő, a vele járó kálium- és egyéb ionvesztés szívritmuszavarok, görcsös rosszullétek forrása lehet. Gyakran társul valamilyen impulzuskontroll-zavarral, mint például a kleptománia, önsebzés, öngyilkossági kísérlet, alkohol- és drogabúzus, promiskuitás, ez a forma borderline személyiségzavarral jár<sup>1</sup>.

A falászavar (binge eating disorder, BED) jellemzője, hogy bár vannak falásrohamok, súlycsökkentő, kompenzáló viselkedésformák azonban nincsenek jelen, a betegek ezért gyakran túlsúlyosak. A legújabb evészavarok között az orthorexia nervosa (egészségesétel-függőség) még nem külön diagnosztikai kategória. Lényege az, hogy a betegek megszállottan figyelnek az általuk fogyasztott ételek minőségére, s a valós vagy vélt egészségesség válik lényegessé. Az anorexia athletica sem önálló klinikai kórkép, de sportolók körében gyakran megfigyelhető tünetegyüttes: a sportoló a jobb sportteljesítmény elérése érdekében fogyókúrázik betegen. Szövődményei az AN-hoz hasonlóak: hormonális elváltozások, lányok esetében a menarche kitolódása, oligo- vagy amenorrhoea.

Az elhízás a 20. század második felében népegészségügyivé váló, a magyar lakosság egyharma-

dát, kevésbé szigorú kritériumok alapján a felét érintő probléma, melynek kialakulása – a szomatikus okok mellett – gyakran pszichoszomatikus patomechanizmus következménye. Klinikai tapasztalatok alapján ismert a termékenységre gyakorolt hatása is: a túlsúlyos nők nehezebben esnek teherbe, körükben is gyakoriak a menstruációs rendellenességek, a PCOS-val szoros együtt járás mutatkozik. Az anyai túlsúly – a későbbiekben részletesen tárgyalt – számos rizikót hordoz, mint például a gestációs diabetes, különböző infekciók, macrosomia, vetélés, császármetszés gyakoribb előfordulása. A terhesség során vagy a gyermekágyi időszakban történő halálozásoknál az esetek több mint a felében az anya túlsúlyos vagy elhízott volt<sup>2</sup>.

## Az evészavarok és a terhesség közötti összefüggések

### TÖRTÉNELMI ELŐZMÉNYEK

A méhen belüli fejlődés és a felnőttkori betegségek összefüggéseire utalva: az alacsony születési súly rizikót jelent a cardiovascularis megbetegedések és halálozások szempontjából, mert az intrauterin környezet befolyásolja a felnőttkori vérnyomást, ezáltal a cardiovascularis eredetű halálozást<sup>3</sup>. Az anyai éhezésnek a magzat felnőttkori egészségére gyakorolt hatását a holland éhínség idejéből származó adatok felhasználásával többen is kutatták<sup>4</sup>. E vizsgálatok egyrészt megerősítették, hogy a terhesség során az anyai alultápláltság hosszú távú következményekkel jár az utód felnőttkori egészségére nézve: több szívkoszorúér-megbetegedést, emelkedett koleszterinszintet, megváltozott véralvadást, s a 2-es típusú diabetes gyakoribb előfordulását regisztrálták. Másrészt differenciálták a képet: az egyes betegségek kockázatok aszerint változnak, hogy a terhesség mely harmadában érintette az anyát az éhezés. Legsérülékenyebb a gestatio kezdeti szakasza: az éhínség ideje alatt fogantak körében gyakrabban fordult elő szkizofrénia és depresszió, érzékenyebbek a stresszre, érlemeszesedés kockázatát növelő plazmalipidprofil jellemzi őket és kétszeres kockázatot mutatnak szívkoszorúér-megbetegedés tekintetében. Kognitív feladatok megoldásában rosszabban teljesítettek. Ezek a hatások függetlenek az újszülöttek születési súlyától. *Roseboom* és munkatársai<sup>4</sup> szerint a terhesség első harmadában anyai éhezésnek kitett személyek születési súlya nem volt alacsonyabb, mint akit nem értek ilyen hatások magzati korban, de egészségük felnőttkorban rosszabbnak mutatkozott. Az az adaptáció tehát, amely a körülmények ellenére képessé tette a magzatot a

méhen belüli növekedésre, később az egészségre nézve fordított következményekkel jár.

#### KUTATÁSI ELŐZMÉNYEK

A terhesség és az evészavarok kapcsolatáról szóróványosan már a XX. század közepétől jelentek meg beszámolók, ezek elsősorban még a picáról tudósítottak. Később az elhízás terhességre, szülésre és post partum időszakra vonatkozó hatásainak vizsgálatáról számoltak be. A klasszikus értelemben vett evészavarok, az AN és a BN női reprodukzív egészséggel kapcsolatos összefüggéseire csak az 1980-as években kezdtek figyelni. Először kis elemszámú megfigyeléseket, tapasztalatokat publikáltak. Ritka és új jelenségnek számított, hogy amenorrhoeával vagy irreguláris menstruációval jellemezhető, a sexualitástól sok esetben tartózkodó nők körében terhesség jön létre. Később, ahogy az esetek száma, úgy a vizsgálatok elemszámai is megemelkedtek. Az 1990-es évek elejétől már több, a témát áttekintő cikkkel is találkozhatunk, amelyek többek között az orvosok mellett a nővérek szerepére, feladataira is kitértek<sup>5, 6</sup>. Az ezredfordulóra az evészavarok és a terhesség összefüggéseiről számos tanulmány látott napvilágot, a terület szakirodalmá kiterjedté vált. Idővel nagy, több tízezres elemszámú prospektív longitudinális vizsgálatokra is sor került, amelyeket több tanulmányban dolgoztak fel. Ilyen például az angliai Avon térségében készült ALSPAC („Avon Longitudinal Study of Parents and Children”) vizsgálat, vagy a norvég MOBA („Norwegian Mother and Child Cohort Study”).

#### AZ EVÉSZAVAROK HATÁSA A REPRODUKTÍV FUNKCIÓKRA

A csökkent ösztrogénszint következtében kialakuló menstruációs zavar egyik okaként az evészavarokat is fel szokták vetni. 2013-ig az amenorrhoea az AN diagnosztikai kritériumai közt szerepelt, ma már a DSM-5<sup>1</sup> rendszerében nem, de ettől függetlenül AN-ben a havi ciklus diszfunkciója nyilvánvaló. Az alacsony testsúly, a lecsökkent testzsírszázalék is a legtöbb esetben a menstruáció elmaradását vonja maga után. BN-ben nem csupán alacsony (BMI <19) és magas (BMI >30) testsúly mellett, de normális testsúlyú bulimia esetén is – az önhánytatások, az időszakos koplalások és a túlzott testedzés következtében – gyakori a menstruációs zavar, általában a betegek több mint felénél előfordul: *Crow* és munkatársai<sup>7</sup> bulimiás betegek 57%-ánál rendszertelen menseset, közel 5%-ánál amenorrhoeát találtak.

*Morgan* és munkatársai<sup>8</sup> erős összefüggést mutattak ki az evészavarok és a petefészkek morfológiája között. Sok esetben regisztráltak polycystás

ovariumot bulimiások körében, ez az evészavar elmúltával normalizálódott.

Az evészavarok következtében megbomlott nemi ciklus fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan ellentmondó eredményekkel találkozhatunk. Százhetvenhárom bulimiás nőbeteg 10–15 éves utánkövetéses vizsgálata szerint a korábbi vagy jelenlegi BN-nek nincs jelentős hatása arra vonatkozóan, hogy később képes-e az illető teherbe esni<sup>7</sup>. *Easter* és munkatársai<sup>9</sup> az ALSPAC kutatásban nagy elemszámú minta adatait elemezve azt találták, hogy a jelen lévő vagy korábbi evészavarok negatív hatással vannak a fertilitásra nézve: AN és BN-ben érintettek gyakrabban keresték fel nőgyógyászatot termékenységi problémával, nagyobb arányban fordult elő körükben, hogy a fogamzás hat hónapnál hosszabb idő alatt jött létre, és magasabb arányban volt körükben a vizsgálat tárgyát képező terhesség valamilyen termékenységi kezelés következménye.

Túlsúlyos, elhízott nők körében kimutatták, hogy tervezett terhesség esetén – még normális ciklus mellett is – egy-két hónappal később jön létre fogantatás, mint a normális testsúlyúak körében<sup>10</sup>.

Evészavarokban tehát gyakori az irreguláris menstruáció, s a termékenység a normális testsúly visszaszerzése után is késhet. Emellett az AN gyakran csökkent szexuális vágygal és aktivitással jár. A túl alacsony, illetve túl magas testsúlyúak a testsúlyuk miatti aggodalom okán visszahúzódhatnak partnereiktől. Mindezek ellenére gyakran jön létre (nem tervezett) terhesség. *Bulik* és munkatársai<sup>11</sup> a Norvég Anya-Gyermek Kohorsz vizsgálatban anorexiás nők felénél találtak nem tervezett várandósággal, amely több mint kétszeres kockázatot jelentett a nem evészavarosokhoz képest. E jelenség hátterében a nem megfelelő fogamzásgátláson túl a szerző kiemeli azt a – válaszódk által bevalólt – téves elképzelést, amely szerint irreguláris menstruáció esetén nem lehet teherbe esni.

#### AZ EVÉSZAVAROK HATÁSA A TERHESSÉGRE, A SZÜLÉSRE ÉS A SZÜLETENDŐ MAGZATRA

A nem várt terhességek nagyobb arányú előfordulásának következtében evészavarokban gyakoribb a terhességmegszakítás, de – különösen BN-ben – a vetélés, a magzati halálozás kockázata is<sup>11</sup>.

A korai megfigyelések, eseteírások megegyeztek abban, hogy az AN-ben szenvedők terhességének komplikációjaként a nem megfelelő anyai súlygyarapodás, hyperemesis, koraszülés, alacsony születési súly, és az újszülött megkésett fejlődése tapasztalható, amely eredmények később is megerősítést nyertek<sup>12</sup>.

A terhességet megelőző anyai testsúly, valamint a terhesség alatti súlygyarapodás alapvető jelentőséggel bír a magzat egészsége, életesélyei szempontjából. A terhesség alatti nem megfelelő anyai súlygyarapodás a koraszülés kockázatát hordozza. *Schieve* és munkatársai<sup>13</sup> eredményei szerint még magas terhesség előtti túlsúly esetén is kimutatható ez a kockázat, átlagos, vagy alacsony kiinduló testsúly esetén pedig kifejezetten magas, 3–7-szeres rizikót hordoz. *Stein* és munkatársai<sup>14</sup> a hollandiai éhezés alatt született személyek adatait elemezve arra az eredményre jutott, miszerint a terhesség utolsó harmadában fellépő éhezés állt összefüggésben a születési súllyal és testméretekkel, míg az első trimeszterre vonatkozóan nem találtak ilyen összefüggést. *Siega-Riz* és munkatársai<sup>15</sup> több évészavartípus esetén vizsgálták a terhesség alatti súlygyarapodás alakulását s azt találták, hogy míg AN-ben kisebb az esély rá, hogy az átlagostól elmaradjon a testsúlynövekedés, addig és BN-ben és BED-ben fokozott kockázata van a túlzott súlynövekedés előfordulásának.

Számos tanulmány esetén nem csupán az aktív evészavarral, AN-nel érintett személyeknél találtak (például a születési súlyban) eltéréseket, hanem a már gyógyult, egykori evészavarosok körében is. *Sollid* és munkatársai<sup>16</sup> nyilvántartáson alapuló követéses vizsgálatukban azt találták, hogy az alacsony születési súly kockázata korábban evészavarosok körében kétszeres volt, s a koraszülés, valamint a gestatiós korukhoz kis (SGA) babák előfordulási valószínűsége is közel kétszer olyan magas volt, mint a nem evészavarosok körében. *Micali* és munkatársai<sup>17</sup> 12 254 nő adatait vizsgálva az angliai ALSPAC kutatásban azt találták, hogy terhesség alatt az aktív evészavarosok mutatták a legtöbb evészavartünetet, de a múltban evészavarosok körében is gyakrabban fordultak elő egyes tünetek (például falásroham, önhánytatás), mint az evészavarban nem érintett, akár túlsúlyos, vagy nem túlsúlyos személyek esetében.

Az evészavarok terhességre gyakorolt hatásai nem egységesek. Nem csupán a nagyon alacsony vagy ingadozó, de az (extrém) magas testsúly is jelenthet problémát a terhesség során. *Naeye*<sup>18</sup> több mint 56 ezer anya-gyermek adatkár elemzésével arra a következtetésre jutott, hogy a 30 feletti BMI-vel rendelkező anyák körében a legmagasabb a perinatalis halálozás kockázata (121 ezrelék, közel négyszerese a sovány anyák körében mért adatnak). A nagyarányú halálozás elsődleges oka a koraszülés, amelynek hátterében az esetek több mint felében akut magzati fertőzés, chorioamnionitis áll. Kiinduló magas testsúly esetén további probléma, hogy az extrém elhízott nők első terhességük alatt

többet híztak, mint a kevésbé túlsúlyos (BMI <40) társaik. *Sebire* és munkatársai<sup>19</sup> több mint 287 ezer terhesség adatainak elemzésére alapozva megerősítették, hogy a normális testtömegindexű nőkhöz képest a túlsúlyos, illetve elhízott nők körében terhesség esetén szignifikánsan gyakrabban fordul elő gestatiós diabetes, praeclampsia, szülésindukció, sürgősségi császármetszés, post partum vérzés, genitális, húgyúti vagy sebfertőzés, magas születési súly, intrauterin halálozás. *Bulik* és munkatársai<sup>20</sup> a már említett norvég kohorsz vizsgálatban (MOBA) a túlevéses zavarral küzdő válaszadók körében nagyobb gestatiós súlygyarapodást és a korukhoz képest magasabb születési súllyal születő babák nagyobb arányát, valamint a császármetszés gyakoribb előfordulását regisztrálták. A BED-del járó nagyobb anyai súlygyarapodás, terhességi magas vérnyomás és gestatiós korához nagy magzat születésének nagyobb kockázatát *Linna* és munkatársai<sup>12</sup> is megerősítették 11 285 fős mintájuk elemzésére alapozva. A császármetszések gyakoribb előfordulásának pontos oka egyelőre nem ismert, de vélhetően a magzati macrosomia is szerepet játszik benne.

#### A TERHESSÉG HATÁSA AZ EVÉSZAVAROKRA

*Lacey* és *Smith*<sup>21</sup> 20 normális súlyú, nem kezelt bulimiás nő esetét követték nyomon, s az evészavartünetek változásának három ívét írták le: kilenc főnél (45%) a falási epizódok a terhesség alatt folyamatosan javultak, majd a szülés után visszaestek még a fogantatás előttinél is súlyosabb szintre, további négy főnél (20%) a javulást a korábbi szintre való visszaesés követte, míg heten (35%) a terhesség alatti állapotjavulást meg tudták tartani, közülük öten még egy év után is tünetmentesek voltak. Az önhánytatás tüneteinek alakulása hasonló mintázatot követett. A kismamák beszámolóí szerint a tünetek javulásának hátterében fontos szerepet játszott a születendő gyermek egészségének megóvása, de fiziológiai tényezők is közrejátszhattak. A magzat növekedése következtében egyre kisebb helyre szoruló gyomor ugyanis nem feltétlenül képes egy-egy falásrohamnyi mennyiségű étel befogadására. A szerzők kiemelik, hogy bár természetesen a terhesség nem tekinthető a BN gyógykezelésének, kétségtelen, hogy a terhesség és a terápia között több hasonló vonás érzékelhető: mindkettő csökkenti a fogyókúra iránti készletet, egyfajta külső korlátozást nyújtva megvéd a súlyos falásrohamoktól, mindkettő bátorít a testalak és a súly elfogadására, változásra motivál, meghatározott ideig tart és lehetőséget biztosít az önreflexióra. *Morgan* és munkatársai<sup>22</sup> egy későbbi vizsgálatukban megerősítették,

hogy terhesség alatt az evészavaros tünetek javultak, ám tartós javulás csak az esetek egy kis részénél volt megfigyelhető. A tünetek súlyossága, fennállásának ideje, korábbi AN, terhességi cukorbetegség, „nem tervezett” terhesség és a szülés utáni depresszió a visszaesés prediktorai voltak.

*Soest* és *Wichstrøm*<sup>23</sup> 1206, kezdetben gyermektelen nő hatéves utánkövetésének tapasztalatai alapján azt a következtetést vonták le, miszerint az anyává válás összességében pozitív hatással van az evészavarok alakulására. Egyes tünetek terhesség alatti javulásáról, elsősorban a BN vonatkozásában, többen is beszámoltak, hozzátevé, hogy ezt legtöbbször a szülés utáni visszaesés követi.

#### AZ EVÉSZAVAROK HATÁSA A POST PARTUM IDŐSZAKRA ÉS A GYERMEK KÉSŐBBI FEJLŐDÉSÉRE

Bulimiások körében gyakrabban találkozhatunk szülés utáni depresszióval, mint a nem beteg populációban). *Meltzer-Brody* és munkatársai<sup>24</sup> 158 terhes, vagy szülés után lévő, pszichiátriai osztályon kezelt nőt vizsgált, s több mint egyharmaduk előtörténetében találtak evészavart. A bulimiások a többi evészavartípusban érintettekhez képest súlyosabb depresszióban szenvedtek, és gyakrabban fordult elő körükben fizikai vagy szexuális abúzus.

*Lacey* és *Smith*<sup>21</sup> bulimiások körében azt találták, hogy bár minden (n=20) kismama szoptatta csecsemőjét, de 70%-uk különböző nehézségekkel küzdött ezzel kapcsolatban, az elválasztásra pedig a babák 3–6 hónapos kora között került sor. Az anyák a szilárd táplálék bevezetésével kapcsolatban tájékozottak voltak, a gyerekek fejlődése kielégítő volt. Tény azonban, hogy e nők 60%-a azon aggodalmaskodott, nehogy gyermeke „úgy elhízzon, mint ő”.

*Stein* és munkatársai<sup>25</sup> egy és két év közötti gyerekeket figyeltek meg. Tapasztalataik szerint az evészavaros anyák kritikusabbak voltak gyermekeikkel, erősebben kontrollálták őket mind étkezések, mind a játék alkalmával, s több konfliktus adódott, több negatív érzésüknek adtak hangot az étkezések kapcsán, mint a kontrollcsoport tagjai. Kevésbé gyarapodott a súlyuk, mint a kontrollcsoportban, s a gyerekek súlya fordítottan korrelált az anya saját testalkaja feletti aggodalmaival. A pozitív megerősítések tekintetében azonban nem volt eltérés a két csoport között. *Stein* és *Fairburn*<sup>26</sup> egy további, post partum időszakra vonatkozó prospektív vizsgálatukban 100 először szülő nő esetét követték nyomon. Az evészavarral kapcsolatos pszichopatológiai tünetek a terhesség végétől a szülés utáni 3. hónapig erősödtek, majd azután a testalakkal, az evéssel kapcsolatos aggodalmak és a diétás meg-

szorítások csökkentek a 6. havi mérés eredményei szerint, a testsúly miatti aggodalom azonban még tovább emelkedett. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a post partum időszakban tapasztalható tünete súlyosbodás nagyrészt a testsúlyváltozás következménye.

*Koubaa* és munkatársai<sup>27</sup> evészavaros elsősülők nők körében 90%-ot meghaladó arányban regisztráltak az anyasághoz kapcsolódó problémákat, míg a kontrollcsoport tagjai körében mindössze 13% volt ez az arány. *Micali* és munkatársai<sup>28</sup> az ALSPAC kutatás eredményeire alapozva nem találtak kisebb hajlandóságot a csecsemő szoptatására evészavarosok körében, sőt, szívesebben szoptatták csecsemőiket, mindamelllett az AN-ben érintettek szoptatási nehézségekről számoltak be az első fél év során, BN-betegek esetében pedig gyakrabban fordult elő a csecsemő túltáplálása, már 9 hónapos korban gyorsabb növekedés és túlsúly volt regisztrálható ezeknél a babáknál az evészavarban nem érintett kontrollszemélyekhez képest. *Micali* és munkatársai<sup>29</sup> egy további tanulmányukban pedig megerősítették, hogy az élet során bármikor előforduló evészavar megnöveli az újszülött táplálásában fellépő nehézségeket, méghozzá a zavarhoz kapcsolódó distressz (depresszió és szorongás) révén.

#### EVÉSZAVAR ÉS TERHESSÉG A KLINIKUMBAN

Egy angol felmérés szerint<sup>22</sup> 115 nőgyógyász mindössze egyötöde volt magabiztos abban, hogy képes az evészavarok felismerésére. Az AN és a BN meghatározó tüneteit szinte mindenki tudta, de az evészavarok nőgyógyászati vonatkozásait alig ismerték. A megkérdezettek harmada elítélően tekintett az evészavarokra.

*Stewart*<sup>5</sup> a fogantatásnak az evészavar gyógyulásiág történő kitolását javasolta, s hangsúlyosan kitért az orvosok szerepére és feladataira az evészavar felismerésében, és az érintett nők terhességeinek nyomon követésében. Javaslatára a reprodukció zavarái (például anovuláció, oligo- vagy amenorrhoea, terméketlenség) esetén elengedhetetlen, hogy az orvosok a páciens táplálékbevitelére, esetleges korábbi evészavara, valamint testsúlycsökkentő viselkedésformái iránt is érdeklődjenek. Evészavarok esetében megerősítette a fogantatás időbeli kitolásának jelentőségét, már létrejött terhesség esetén pedig a korai felismerés és kezelés fontosságát, amellyel mind az anyai, mind a magzati komplikációk csökkenthetők. Kitért arra is, hogy evészavaros anyáknál a csecsemő fejlődését, táplálását is nyomon kell követni. *Franko* és *Walton*<sup>6</sup> az előbbieket a következő szempontokkal egészítették ki: felismert evészavar esetén pszichoterápia alkal-



mazása, edukáció, a kismama tájékoztatása a normális súlygyarapodás mértékéről, szükségességéről, hangsúlyozni, hogy nem permanens, csupán átmeneti változásról van szó. Informálni továbbá egyes tápanyagoknak a magzat fejlődésében betöltött fontos szerepéről, a normális táplálkozás szükségességéről. Kiemelik a szerzők, hogy evészavaros páciensek esetén elengedhetetlen, hogy az orvos maga monitorozza a kismama súlyát, a beteg által bementett értékek ugyanis egyáltalán nem megbízhatóak. Fontos emellett a nőgyógyással való kommunikáció, hiszen a betegek hajlamosak eltitkolni betegségüket.

Általánosan ajánlják, hogy terméketlenség esetén a beteg táplálkozási szokásaira és evészavar-történetére is kérdezzenek rá, különösen, ha a terméketlenség hátterében menstruációs rendellenesség is tapasztalható. Ezt érdemes kiegészíteni a testedzési szokások iránti érdeklődéssel is. Fontos, hogy mielőtt egy orvos gyógyszeresen beavatkozik a női havi ciklus működésébe, ezt körültekintően, a fent leírt szempontokat is mérlegelve kell megtennie.

A betegek kezelésébe dietetikus és pszichológus vagy pszichiáter bevonása is ajánlott, valamint állapotukat a szülést követően is nyomon kell követni. Evészavaros betegek kezelésekor a velük foglalkozó team tagjainak tisztában kell lenniük az evészavarok pszichés jellemzőivel is (mint például a betegség eltitkolására való hajlam, a testtel, testsúllyal kapcsolatos aggodalmak mértéke).

*Easter* és munkatársai<sup>30</sup> arra hívják fel a figyelmet, hogy a terhesség során előforduló evészavar jóval gyakoribb jelenség, mint azt korábban gondolták, ezért elengedhetetlen, hogy minél többen megismerjék az evészavarok terhességhez kapcsolódó tünettáit, valamint érvényes mérőeszközt alakítsanak ki és adjanak a terhességgondozásban

résztevők kezébe. Fontos szem előtt tartani, hogy az evészavarral küzdő nőknek terhességük idején és a post partum időszakban is kiemelt támogatásra van szükségük.

## Konklúzió

Az evészavarok és a terhesség kapcsolatáról számot adó tanulmányok összehasonlítása nehéz, mivel azok módszertanilag rendkívül különbözőek. Az esetbemutatótól kezdve a kis, majd nagyobb elemszámú betegminták eredményeinek összegzésén át a nagy elemszámú regiszteralapú adatok elemzéséig több megközelítési móddal is találkozhatunk. Eltérő lehet, s nem is mindig pontosan ismert a vizsgálati személyek betegségének súlyossági foka. Az eddigi tapasztalatok többsége azonban összességében arra mutat rá, hogy evészavar-érintettség esetén megnő a menstruációs és fertilitási zavarok, a terhességi és szülészeti komplikációk előfordulásának esélye. Maga a terhesség jótékonyan hathat az evészavarra, azonban a post partumban a visszaesés fokozott kockázata jelentkezik. Mindenképpen fontos a várandós nőkkel kapcsolatba kerülő szakemberek tájékoztatása és figyelmének felhívása az evészavarok különböző formáinak létezésére, jellemző tüneteire, a kezelés formáira, a compliance esetleges nehézségeire, a post partumban történő utánkövetés fontosságára. További vizsgálatok tárgyát képezi annak felmérése, hogy a nemzetközi szakirodalomból megismert súlyosságú problémát jelentenek-e hazánkban is az evészavarok és a terhesség találkozásából eredő következmények. Távlatosabb célunk továbbá olyan mérőeszközt adni az érintettek kezébe, amely az evészavarok szűrésére – az átlagpopuláció mellett – várandósok körében is alkalmas.

## IRODALOM

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA. American Psychiatric Publishing, 2013.
2. *Metwally M, Li TC, Ledger WL*. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007;8:515-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x>
3. *Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ*. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
4. *Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AFM, Veenendaal MVE, de Rooij SR*. Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas* 2011;70:141-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.017>
5. *Stewart DE*. Reproductive functions in eating disorders. *Ann Med* 1992;4:287-91. <http://dx.doi.org/10.3109/07853899209149956>
6. *Franko DL, Walton BE*. Pregnancy and eating disorders: a review and clinical implications. *Int J Eat Disord* 1993; 1:41-7. [http://dx.doi.org/10.1002/1098-108X\(199301\)13:1<41:AID-EAT2260130106>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1098-108X(199301)13:1<41:AID-EAT2260130106>3.0.CO;2-L)
7. *Crow SJ, Thuras P, Keel PK, Mitchell JE*. Long-term menstrual and reproductive function in patients with buli-

- mia nervosa. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1048-50.  
<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.1048>
8. *Morgan JF, McCluskey SE, Brunton JN, Lacey HJ.* Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: a 9-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002;5:928-31.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03063-7)
  9. *Easter A, Treasure J, Micali N.* Fertility and prenatal attitudes towards pregnancy in women with eating disorders: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BJOG* 2011;118:1491-8.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03077.x>
  10. *Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP.* Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:414-20.  
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del400>
  11. *Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, Torgersen L, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T.* Unplanned Pregnancy in Women With Anorexia Nervosa. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1136-40.  
<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f7efdc>
  12. *Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M.* Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211: 392-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.067>
  13. *Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, Perry G, Ferre C, Blackmore-Prince C, et al.* Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:194-200.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200008000-00008>
  14. *Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, Lumey LH.* Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol* 2004;33:831-836.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh083>
  15. *Siega-Riz AM, Von Holle A, Haugen M, Meltzer HM, Hamer R, Torgersen L, et al.* Gestational weight gain of women with eating disorders in the norwegian pregnancy cohort. *Int J Eat Disord* 2011;44:428-34.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eat.20835>
  16. *Sollid CP, Wisborg K, Hjort J, Secher NJ.* Eating disorder that was diagnosed before pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:206-10.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00900-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00900-1)
  17. *Micali N, Treasure J, Simonoff E.* Eating disorders symptoms in pregnancy: A longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *J Psychosom Res* 2007;63:297-303.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.003>
  18. *Naeye RL.* Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1990;52:273-9.
  19. *Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al.* Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001;25:1175-82.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>
  20. *Bulik CM, Von Holle A, Siega-Riz AM, Torgersen L, Lie KK, Hamer RM, et al.* Birth outcomes in women with eating disorders in the norwegian mother and child cohort study (MoBa). *Int J Eat Disord* 2009;42:9-18.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eat.20578>
  21. *Lacey JH, Smith G.* Bulimia nervosa. The impact of pregnancy on mother and baby. *Br J Psychiatry* 1987;150:777-81.  
<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.150.6.777>
  22. *Morgan JF.* Eating disorders and gynecology: knowledge and attitudes among clinicians. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:233-9.  
<http://dx.doi.org/10.1080/j.1600-0412.1999.780311.x>
  23. *Soest von T, Wichstrøm L.* The impact of becoming a mother on eating problems. *Int J Eat Disord* 2008;41:215-23.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eat.20493>
  24. *Meltzer-Brody S, Zerwas S, Leserman J, Von Holle A, Regis T, Bulik C.* Eating Disorders and Trauma History in Women with Perinatal Depression. *J Womens Health* 2011; 6:863-70.  
<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2010.2360>
  25. *Stein A, Woolley H, Cooper SD, Fairburn CG.* An observational study of mothers with eating disorders and their infants. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;4:733-48.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01218.x>
  26. *Stein A, Fairburn CG.* Eating habits and attitudes in the postpartum period. *Psychosom Med* 1996;4:321-5.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006842-199607000-00004>
  27. *Koubaa S, Hällström T, Hirschberg AL.* Early maternal adjustment in women with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2008;41:405-10.  
<http://dx.doi.org/10.1002/eat.20521>
  28. *Micali N, Simonoff E, Treasure J.* Infant feeding and weight in the first year of life in babies of women with eating disorders. *J Pediatr* 2009;154:55-60.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.003>
  29. *Micali N, Simonoff E, Stahl D, Treasure J.* Maternal eating disorders and infant feeding difficulties: maternal and child mediators in a longitudinal general population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02341.x>
  30. *Easter A, Bye A, Taborelli E, Corfield F, Schmidt U, Treasure J, et al.* Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? *Eur Eat Disorders Rev* 2013;21:340-4.  
<http://dx.doi.org/10.1002/erv.2229>



# FUNKCIONÁLIS MÁGNESES REZONANCIÁS KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK A FÁJDALOMKUTATÁSBAN

ÉDES Andrea Edit<sup>1, 2</sup>, JUHÁSZ Gabriella<sup>1, 2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>MTA-SE-NAP B Genetikai Agyi Képző Migrén Kutató Csoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

<sup>2</sup>MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai munkacsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

<sup>3</sup>Neuroscience and Psychiatry Unit, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom and Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, United Kingdom

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest, Magyarország



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0307> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDIES IN PAIN RESEARCH

Édes AE, MD; Juhász G, MD, PhD

*Ideggyogy Sz* 2016;69(9-10):307-312.

A fájdalomérzékelés háttérében álló neuralis változások és a krónikus fájdalom szindrómák patomechanizmusának megértésében a funkcionális képalkotó vizsgálatok új utat nyitottak. A funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI) segítségével az utóbbi húsz évben számos eredmény született a komplex fájdalomélmény különböző aspektusainak vizsgálatáról. Ezek a kutatások az akut fájdalominger hatására aktiválódó fájdalom szabályozó rendszer, a fájdalom mátrix működésének és az azt befolyásoló külső és belső faktorok fájdalomhoz való hozzájárulásának megértésére irányultak. A fájdalom kutatás másik fontos területe a krónikus fájdalmak háttérében álló neuralis folyamatok vizsgálata, hiszen a betegségek patomechanizmusa a mai napig nem tisztázott. Közleményünk célja betekintést nyújtani az fMRI-vizsgálatokkal végzett fájdalom kutatás módszerébe és az utóbbi években elért eredményeibe.

**Kulcsszavak:** fájdalomérzékelés, fMRI, fájdalom mátrix, krónikus fájdalom

Functional imaging studies opened a new way to understand the neural activity underlying pain perception and the pathomechanism of chronic pain syndromes. In the last twenty years several results of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have been published about examining the different aspects of complex pain experience. The aim of these studies is to understand the functioning of the pain control system, the so-called pain matrix, activated by acute nociceptive stimulus. Another important field of pain research is the investigation of neuronal processes underlying chronic pain, since the pathomechanism of this is still unclear. Our review aims to provide insight into the methods of pain research using fMRI and the achievements of the last few years.

**Keywords:** pain perception, fMRI, pain matrix, chronic pain

Levelező szerző (correspondent): Dr. JUHÁSZ Gabriella, Semmelweis Egyetem; Magyar Tudományos Akadémia; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. fszt. 73. Telefon: (06-1) 459-1500/56362, fax: (06-1) 210-4411, e-mail: [gabriella.juhasz@manchester.ac.uk](mailto:gabriella.juhasz@manchester.ac.uk) <http://orcid.org/0000-0002-5975-4267>

Érkezett: 2016. március 8.

Elfogadva: 2016. március 31.

A fájdalom a Nemzetközi Fájdalom Társaság definíciója szerint „egy kellemetlen szenzoros és emocionális élmény, amely aktuális vagy potenciális szövetkárosodással jár együtt, vagy azokkal összefüggésben leírható”. Komplex és hangsúlyozottan szubjektív élmény, amely különböző komponensekre bontható és sok tényező által befolyásolt.

Ezek közé tartozik – a teljesség igénye nélkül – a nociceptív inger típusa, az érzelmi és kognitív állapot, a korábban megélt tapasztalatok, hiedelmek, és a különböző genetikai faktorok is<sup>1</sup>.

A funkcionális képalkotó eljárások elterjedése óta nyílt valódi lehetőségünk rá, hogy a fájdalom mint összetett tapasztalat eme különböző aspektu-

sait vizsgálhassuk, vagy a fájdalom különböző típusai esetén, például krónikus fájdalom szindrómák fennállásakor fellépő eltéréseket megfigyelhessük.

A BOLD-fMRI (vér oxigénszintjétől függő funkcionális mágnesesrezonancia-képképzés) technika mindössze bő 20 éves múlttal rendelkezik, de felfedezése óta egyre szélesebb körben terjed és hatalmas fejlődést hozott a kognitív idegtudományban. Fizikai hátterében az oxi- és deoxihemoglobin eltérő mágnesezhetősége áll. Egy agyterület aktivitása során megváltozik a környéki véráramlás, a hemodinamika és a vér oxigenizációja megnő. Ez utóbbit mérhetjük a BOLD-fMRI segítségével, a módszer tehát az agyi aktivitást közvetett módon vizsgálja<sup>2</sup>. A fájdalom példájára alkalmazva a technikát, akut fájdalominger használata során is megfigyelhető, mely agyterületeken változik az agyi aktiváció. Ugyanakkor a módszer korlátait is szem előtt kell tartani: időbeli felbontása nem alkalmas arra, hogy megmondhassuk, mely agyterületről indult az aktiváció, hol nőtt meg először az aktivitás<sup>3</sup>. Cikkünk célja betekintést nyújtani az fMRI-vel végzett fájdalomkutatás technikájába és eredményeibe, ezzel igyekezve feltárni a módszerben rejlő lehetőségeket.

## A fájdalommátrix és a fájdalom dimenziói

Akut fájdalomparadigmák alkalmazása során egy kiterjedt rendszer aktivitását figyelhetjük meg, amelynek részei a primer és szekunder szomatoszenzoros kéreg, az elülső és hátulsó insula, a thalamus, elülső cingularis kéreg, basalis ganglionok, prefrontális kéreg, amygdala, hippocampus, valamint agytörzsi régiók, mint a periaqueductalis szürkeállomány és a hátulsó híd (**1. ábra**)<sup>3-5</sup>. A felsorolt régiók interakciójával, a fájdalommátrix hálózatként való működésének eredményeként jöhet létre a fájdalom élménye.

*Goksan* és munkatársai friss tanulmánya szerint a fájdalommátrix egy velünk született rendszer: kísérletükben csecsemők agyában akut fájdalomingerre bekövetkező aktivitásváltozást vizsgáltak és hasonlították azt felnőttekben mért változáshoz<sup>8</sup>. Az aktivitásmintázat nagyon hasonló volt, a szenzoros és affektív régiók hasonlóan aktívak voltak csecsemőknél, ezzel szemben az amygdala és az orbitofrontális kéreg reakciója elmaradt. Utóbbi két agyterület felelős a szorongásért és félelemért, illetve az anticipációért, a jövőbeni következmények mérlegeléséért, tehát aktivitásuk feltétele ebben az esetben egy olyan tapasztalat vagy készség, mellyel a csecsemők még nem rendelkeznek. Eszerint bár a

fájdalommatrix egyes elemei nem aktívak, a fájdalom, mely ennek a rendszernek a működéséért jön létre, már csecsemőknél is jelen van.

### MI AKTIVÁLHATJA A FÁJDALOMMÁTRIXOT A FÁJDALMAS INGEREKEN KÍVÜL?

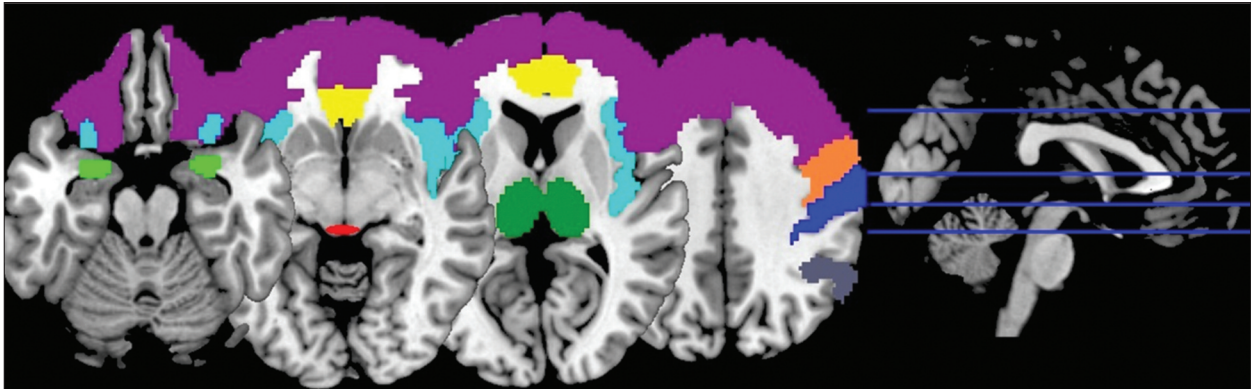
A felnőtt agy tapasztalataira hagyatkozva képes megjósolni egy közelgő inger várható fájdalommasságát. Ezt nevezzük a fájdalom anticipációjának, melynek vizsgálatára egy klasszikus, pavlovi kondicionáláson alapuló fMRI-paradigmát használhatunk. A feladat során adott vizuális, esetleg auditoros stimulációt követően akut fájdalominger alkalmaznak<sup>9</sup>. Az anticipáció idejében, tehát amikor számítunk az ingerre, de még nem kapjuk meg, nem aktiválódott a teljes fájdalommatrix, de annak egyes területei igen. Ezek a középső prefrontális kéreg, az elülső insula és a cerebellum egyes részei, melyeknek az aktiváció változása nem feltétlenül magához a fájdalomhoz, hanem az ahhoz társuló, tanult folyamat során kialakuló kognitív változáshoz köthető.

A fenti paradigmához hasonlóan más olyan vizsgálat is született, melyben nem valódi fájdalominger hatásait figyelték meg. Ilyen a fájdalom affektív dimenziójának, a fájdalomempátiának a vizsgálata. *Singer* és munkatársai 2004-es tanulmányukban párok nőtagjait vetették fMRI-vizsgálat alá, miközben vagy ők maguk, vagy szintén a helyiségben tartózkodó társuk kapta a fájdalmas ingert, akit egy tükröz segítségével láttak is a résztvevők<sup>10</sup>. A másik fájdalommal történő együttérzés aktiválta a hálózat egyes részeit, az elülső insulát, elülső cingularis kéreg elülső részét, cerebellumot és az agytörzset, melyek közül az insula és cingulum aktivitása korrelált az empátiapontszámokkal, így aktivitásuk valószínűleg a fájdalomra adott affektív reakciót tükrözi.

## Mi befolyásolja a mátrix aktivitását?

### FÁJDALOMÉRZÉST CSÖKKENTŐ FOLYAMATOK

Mindannyian észlelhettük már, ha valami külső dologra koncentrálunk, a fájdalom mintha enyhülne, kevésbé éreznénk. Erre a jelenségre kívánnak magyarázatot adni azok az fMRI-kísérletek, melyekben a vizsgálat során az akut fájdalominger alkalmazása mellett egy figyelemelterelő feladatot is végeznek a résztvevők. *Valet* és munkatársai erre a komoly koncentrációt igénylő Stroop-tesztet alkalmazták, melyben a színek nevei eltérő színnel kerültek megjelenítésre és a résztvevőknek a megjelenített színt kellett jelezniük nyomógombok segítségével.



**1. ábra.** Főbb agyi régiók, melyek akut fájdalom során aktiválódnak. Színek: világoszöld – amygdala, lila – frontális kéreg, sárga – elülső cingularis kéreg, világoskék – insula, sötétzöld – thalamus, narancssárga – precentrális kéreg, sötétkék – posztcentrális kéreg, szürke – hátsó parietalis kéreg, piros – periaqueductalis szürkeállomány (az ábra a *wfu\_pickatlas*<sup>6</sup> és *Mricron*<sup>7</sup> programok felhasználásával készült irodalmi adatokra alapozva)

gével.<sup>11</sup> A feladat végrehajtásával csökkentek a fájdalom erősségét jellemző vizuális analóg skála pontszámok, és számos fájdalomfeldolgozásban résztvevő agyterületen csökkent a BOLD-jel erőssége. Mindemellett megnövekedett aktivitást észleltek a periaqueductalis szürkeállomány, a hátsó thalamus, a perigenualis elülső cingularis kéreg és az orbitofrontális kéreg területén.

A fájdalommátrix területeinek eltérő aktivitását kimutatták placeboanalgesia során is<sup>12</sup>. Ebben az esetben fájdalominger során csökkent aktivitást találtak a thalamus, insula és az elülső cingularis kéreg területén, ugyanakkor megnövekedett aktivitást észleltek fájdalomanticipáció során frontális területeken és a periaqueductalis szürkeállományban.

A leszálló fájdalommoduláló rendszer részeként a periaqueductalis szürkeállomány kulcsfontosságú a fájdalom gátlásában. Ennek a már jól leírt rendszernek részei továbbá az elülső cingularis kéreg, insula, egyes frontális területek, az amygdala, a hypothalamus, a nucleus cuneiformis és az elülső ventromedialis nyúltvelő, melyek közül több is aktív volt a figyelemelterelés és placeboanalgesia során is. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a fenti folyamatok során fokozódott a leszálló gátlás, emellett pedig megerősítik a felsőbb frontális kérgi területek szerepét a fájdalom modulációjában. Mindezek alapján a frontális területek részt vesznek az úgynevezett „top-down” szabályozó folyamatok kialakításában, melyek a rendszer alsóbb régióinak a működését igazítják az aktuális környezeti ingerekhez<sup>1</sup>.

#### FÁJDALOMÉRZÉST NÖVELŐ FOLYAMATOK

A fájdalomvizsgálatok során arra is választ kerestek, mely faktorok hatására éljük meg erősebbnek a

fájdalmat. A krónikus fájdalom szindrómák gyakran járnak együtt depresszióval vagy szorongással<sup>13</sup>. A fájdalmat kísérő vagy azt erősítő szorongás felmérésére olyan feladatot alkalmaznak, melynek célja az akut fájdalominger során megjelenő agyi aktivációmintázat elkülönítése attól, amikor fájdalomra számítunk, de nem azt kapunk. *Phloghaus* és munkatársai 2001-ben két eltérő vizuális inger alkalmaztak: az egyiket mindig egy enyhe, a másikat többnyire enyhe, de bizonyos esetekben erős fájdalominger követte, ezzel erősebb szorongást előidézve a résztvevőkben<sup>14</sup>. Eredményeikben kimutatták, hogy erősebb szorongás-enyhébb fájdalominger esetén a formatio hippocampalis részét képező entorhinalis kéreg szignifikánsan aktívabb volt, mint az enyhe szorongás-enyhébb fájdalominger összehasonlításakor, tehát ezek a régiók a szorongással mutattak összefüggést. Mindemellett az entorhinalis kéreg aktivációja korrelált a perigenualis elülső cingularis kéreg és az insula BOLD-jel-aktivitásával, befolyásolva a megélt fájdalom erősségét. Nevezetesen, a résztvevők erősebbnek is értékelték az enyhe fájdalmat az erős szorongással kapcsolt inger esetén, annak ellenére, hogy az alkalmazott enyhe fájdalominger mértéke nem változott. A szorongás tehát a neuronaktivitás szintjén is, valószínűleg a hippocampus működésén keresztül befolyásolhatja a fájdalomérzékelést.

A szorongás mellett a depresszió hatásait is vizsgálták a fájdalomszabályozásra, hiszen a depressziós betegek több mint 75%-a találkozik krónikus vagy visszatérő fájdalommal<sup>15</sup>. *Strigo* és munkatársai kutatásuk során megfigyelték, hogy depressziós betegek fájdalomanticipáció során fokozottan aktíválják a fájdalommátrix egyes területeit, mint az elülső insula, és a hátsó elülső cingularis kéreg<sup>16</sup>. Ezzel szemben maga a fájdalominger csökkent akti-

vációt eredményezett a leszálló fájdalommoduláló pálya elemeiben a kontrollcsoporthoz viszonyítva, nevezetesen a dorsolateralis prefrontális kéregben, az elülső elülső cingularis kéregben és a periaqueductalis szürkeállományban. Eszerint a fájdalommoduláló rendszer nem megfelelő működése is hozzájárulhat a krónikus fájdalom szindrómák és a depresszió gyakori együttes előfordulásához.

*Seminowicz* és munkatársai a depressziósoknál is felfedezhető, krónikus fájdalomban jellemző fájdalomkatasztrófizációt és az ezzel összefüggő BOLD-jel aktivációs mintázatot vizsgálták enyhe és közepes fájdalominger alkalmazásával<sup>17</sup>. A fájdalomkatasztrófizáció magába foglalja a fájdalommal kapcsolatos tünetek felnagyítását, a fájdalommal való állandó foglalkozást, a tehetetlenségérzést és az általános pesszimizmust a fájdalom következményeivel kapcsolatban<sup>18</sup>. Enyhe fájdalom esetén kapcsolatot találtak a katasztrófizáció és a dorsolateralis prefrontális kéreg, insula, rostralis elülső cingularis kéreg, premotoros és parietalis kéreg egyes részeinek fokozott működése között. Ezzel szemben erősebb fájdalominger hatására a leszálló fájdalommoduláló pálya prefrontális kérgi részeinek csökkent aktivációját figyelték meg. Ezek az eltérések a depressziótól függetlenül is megfigyelhetők, tehát a katasztrófizációra jellegzetes működésavarrá utalnak.

## A krónikus fájdalmak vizsgálata funkcionális képalkotással

Érdekes gondolat, hogy megkülönböztethetők-e az egyes fájdalommal járó betegségek az fMRI-vizsgálatok során kapott BOLD-jel aktivációs térképek alapján? Ezzel kapcsolatban számos publikáció született az utóbbi években, melyekből néhány érdekes és elgondolkodtató példát szeretnénk kiemelni.

### KRÓNIKUS HÁTFÁJÁS

A krónikus hátfájásra jellemző aktivációk vizsgálatakor arra az eredményre jutottak, hogy az aktivációs mintázat nagyban különbözik az akut fájdalominger hatására kialakuló BOLD-jeltől. *Baliki* és munkatársai erős hátfájás esetén a középső prefrontális kéreg és az elülső cingularis kéreg fokozott aktivációjáról számoltak be, míg a fájdalommátrix többi elemének változatlan maradt az aktivitása<sup>19</sup>. Akut fájdalominger hatására kialakuló BOLD-jel aktivitásban nem találtak jelentős különbséget a kontrollcsoporthoz viszonyítva<sup>19</sup>.

*Hashmi* és munkatársai 2013-ban azt is megvizs-

gálták, milyen változást látnak, ha egy akut/szubakut derékfájdalom több mint egy évig fennáll, krónikussá válik.<sup>20</sup> Az akut derékfájásban szenvedőknél a fájdalommátrix jellegzetes aktivációját figyelték meg. Ugyanakkor, amennyiben ez a fájdalom krónikussá vált, az akut fájdalomra jellemző BOLD-jel mintázat eltűnt, ezzel szemben az érzelmszabályozásban résztvevő középső prefrontális kéreg és amygdala fokozott aktivációt mutatott<sup>20</sup>. Az, hogy ennek a folyamatnak hátterében pontosan milyen mechanizmus áll, a mai napig tisztázatlan.

### MIGRÉN

A migrén hátterében álló neuronális eltérések vizsgálata népszerű kutatási terület. A funkcionális képalkotó vizsgálatok szerint az agytörzsnek kiemelt szerepe van ebben a betegségben. Egy kísérlet során azt figyelték meg, hogy a spinalis trigeminus mag akut fájdalomingerre adott aktivitása a migrénes ciklus során, azaz a két migrénes roham között eltelt időben változik<sup>21</sup>. A BOLD-jel aktivitás interictalisan alacsonyabb volt kontrollszemélyekhez viszonyítva, a következő roham közeledtével folyamatosan nőtt, majd közvetlenül előtte vagy a kezdetkor hirtelen lecsökkent. Eszerint a migrén ciklikus jellegét az agyi aktivitás oszcilláló működésében is megfigyelhetjük, a következő roham ideje pedig kikövetkeztethető lehet. Ezek mellett azt is megfigyelték, hogy a korábban már „migréngenerátor”-ként is emlegetett hátulsó híd aktivációja ictalisan jelentősen megnő<sup>22</sup>. Fájdalomcsillapító-túlhasználat miatti krónikussá váló migrén esetén egy PET (pozitronemissziós tomográfia) -vizsgálat során csökkent glükózmétabolizmust figyeltek meg számos fájdalomszabályozásban résztvevő agyterületen, melyek többek között a thalamus, az orbitofrontális kéreg, az elülső cingularis kéreg és az insula. Három héttel a gyógyszermegvonás után a métabolizmus normalizálódott minden régióban, leszámítva az orbitofrontális kérget. Ugyanakkor a szerzők véleménye szerint ennek a hipometabolizmus nem a fájdalommal, hanem az abúzzsal függ össze, amely hajlamosítja ezeket a betegeket a későbbi visszaesésre is, mivel a jelenséget megvonás után már drog- és alkoholfüggőknél is megfigyelték.

### NYUGALMI FUNKCIONÁLIS HÁLÓZATOK VIZSGÁLATA KRÓNIKUS FÁJDALOMBAN

A funkcionális konnektivitás vizsgálata során nyugalmi állapotban végzett fMRI közben figyelik meg az agy funkcionális szerveződését. A különböző struktúrák aktivációjának időbeli korrelációja jel-

legzetes aktivációmintázatokat eredményez, melyek különböző funkciókban részt vevő hálózatoknak feleltethetők meg<sup>23</sup>.

Migrénes betegek agyi régióinak a periaqueductalis szürkeállománnyal való nyugalmi összeköttetések vizsgálata során összefüggést találtak a rohamszám és a konnektivitás erőssége között<sup>24</sup>. A rohamszám növekedésével fokozódik a periaqueductalis szürkeállomány konnektivitása fájdalominger közvetítő struktúrákkal, a leszálló moduláló agyterületekkel viszont gyengül.

*Baliki* és munkatársai három különböző krónikus fájdalomban szenvedő betegcsoport, krónikus hátfájástól, komplex regionális fájdalom szindrómától és térdízületi osteoarthritisztől szenvedő betegek nyugalmi aktivitását hasonlította össze nyugalmi fMRI segítségével. Megállapították, hogy a krónikus fájdalomtól szenvedők közös funkcionális eltérést mutatnak, amely az úgynevezett default mode network (DMN), a legtöbbet vizsgált nyugalmi funkcionális hálózat átszerveződését jelenti<sup>25</sup>. Ilyenek nevezetesen, a középső prefrontális kéreg fokozott konnektivitása az insulával, illetve csökkent konnektivitása a praecuneussal<sup>25</sup>.

#### AZ AGY SZERKEZETI ELTÉRÉSEI KRÓNIKUS FÁJDALOMBAN

A funkcionális működésben bekövetkező változás mellett strukturális változások is fellépnek a krónikus fájdalom következményeképpen. A szürkeállományi morfológiai eltérések mutatnak bizonyos betegség-specifikus mechanizmust, bár átfednek, ugyanakkor ez a folyamat visszafordítható<sup>26</sup>. Krónikus derékfájdalomban szenvedők szürkeállomány-denzitása csökkent a kontrollszemélyekhez képest a dorsolaterális prefrontális kéregben és a thalamusban, de migrénben is találtak több strukturális eltérést a fájdalommatrix egyes részein, mint az elülső elülső cingularis kéreg és az MFC. Egy tanulmányban pedig diffúziós tenzorképzés (DTI) segítségével fehérállományi eltéréseket kerestek és azt találták, hogy a fehérállományi összeköttetések eltérései az akut fájdalom időszakában előrejelzik, hogy a fájdalom krónikussá fog-e válni<sup>27</sup>.

#### MIT TANULTUNK A KRÓNIKUS FÁJDALOMRÓL?

A fent leírt betegségek gyógyszeres terápiája nem az akut fájdalmak mérséklésére szolgáló fájdalom-

csillapítókkal történik, a kezelés legtöbbször antidepresszáns vagy antiepileptikum. A képzővizsgálatok alátámasztják az akut és krónikus fájdalmak eltérő kezelésének ideglettani alapjait. Ezek hátterében különböző mechanizmusok jelenlétét igazolják, mivel a klinikai, krónikus fájdalom által aktivált agyi régiók eltérnek az egészségesekben fájdalominger hatására aktivált régióktól<sup>1, 28</sup>. Függetlenül a háttérben álló patológiától, eltérő a működése a prefrontális kéreg egyes részeinek, mely részt vesz a negatív érzelmek, válaszkonfliktus, kellemetlen kimenetel érzékelésében és fontos szerepe van depresszióban, a rostralis insula eltérő aktivációja pedig fokozott szorongást eredményezhet. A leszálló fájdalommoduláló rendszer aktivitásának csökkenése pedig a fájdalomszabályozó rendszer átszerveződését jelzi.

## Összegzés

A BOLD-fMRI számos új felfedezést eredményezett a fájdalomkutatásban, beleértve a fájdalommatrix aktivitását, az azt moduláló faktorok neuronális hátterét és a krónikus fájdalmak biomarkereit. A tudományos irodalom áttekintésével világossá válhat, hogy a fájdalompercepció egy külső és belső környezeti faktorok és változások által befolyásolt, összetett folyamat. *Baliki* és *Apkarian* munkája szerint a fájdalomküszöb értéke nem csak személyenként különböző, hanem a leszálló fájdalommoduláló rendszer aktívan változtatja az aktuális külső és belső ingereknek megfelelően, tehát dinamikusan változik<sup>28</sup>. Ez a szemlélet új irányt nyithat a fájdalomkutatásban, valamint felhívja a figyelmet arra is, hogy mekkora jelentősége van a betegellátás során a pozitív környezetnek, szuggeszióknak. A fájdalomérzékelés hátterének tisztázása mindezen felül hozzájárul a krónikus fájdalom szindrómák patomechanizmusának megértéséhez, új diagnosztikus és prognosztikus biomarkerek bevezetéséhez, ezáltal új terápiás lehetőségeket nyithat a jövőben.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A cikk a *KTIA\_NAP\_13-2-2015-0001* azonosító számú *MTA-SE-NAP B Genetikai Agyi Képzővizsgáló Migrén Kutató Csoport* és az *MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai munkacsoport* támogatásával jelenhetett meg.

## IRODALOM

1. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature and its modulation for pain perception. *Neuron* 2007;55(3):377-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
2. Raichle ME. Cognitive neuroscience – Bold insights. *Nature* 2001;412(6843):128-30. <http://dx.doi.org/10.1038/35084300>
3. Tracey I. Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101(1):32-9. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen102>
4. May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurological Sciences* 2007;28:S101-S7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0760-x>
5. Palkovits M. The brain and the pain: neurotransmitters and neuronal pathways of pain perception and response. *Orv Hetil* 2000;141(41):2231-9.
6. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19(3):1233-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00169-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00169-1)
7. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology* 2000;12(4):191-200. <http://dx.doi.org/10.1155/2000/421719>
8. Goksan S, Hartley C, Emery F, Cockrill N, Poorun R, Moultrie F, et al. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *eLife* 2015;4.
9. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999;284(5422):1979-81. <http://dx.doi.org/10.1126/science.284.5422.1979>
10. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004;303(5661):1157-62. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1093535>
11. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fMRI analysis. *Pain* 2004;109(3):399-408. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.02.033>
12. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303(5661):1162-7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1093065>
13. Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: A neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;39:61-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.006>
14. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *Journal of Neuroscience* 2001;21(24):9896-903.
15. Lepine JP, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2004;19:S3-S7. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.618>
16. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC, Craig AD, Paulus MP. Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Archives of General Psychiatry* 2008;65(11):1275-84. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1275>
17. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120(3):297-306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.11.008>
18. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment* 1995;7(4):524-32. <http://dx.doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
19. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic pain and the emotional brain: Specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience* 2006;26(47):12165-73. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3576-06.2006>
20. Hashmi JA, Baliki MN, Huang LJ, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013;136:2751-68. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt211>
21. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *Journal of Neuroscience* 2011;31(6):1937-43. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011>
22. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(10):570-84. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3057>
23. Smucny J, Wylie KP, Tregellas JR. Functional magnetic resonance imaging of intrinsic brain networks for translational drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(8):397-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2014.05.001>
24. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011;70(5):838-45. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22537>
25. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One* 2014;9(9). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106133>
26. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026010>
27. Mansour AR, Baliki MN, Huang LJ, Torbey S, Herrmann KM, Schnitzer TJ, et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013;154(10):2160-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.044>
28. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* 2015;87(3):474-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>





# STRESS-INDUCED CORTICOSTERONE RISE MAINTAIN GASTRIC MUCOSAL INTEGRITY IN RATS

Ludmila FILARETOVA, Marina MYAZINA, Tatiana BAGAEVA

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0313> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A STRESSZ INDUKÁLTA KORTIKOSZTERONSZINT-EMELKEDÉS FENNTARTJA A GYOMORNYÁLKAHÁRTYA INTEGRITÁSÁT PATKÁNYOK ESETÉN

Filaretova L, PhD, DSc, Myazina M, Bagaeva T

Ideggyogy Sz 2016;69(9-10):313-317.

**Background** – To investigate contribution of glucocorticoids to the maintenance of gastric mucosal integrity during stress we predominantly used ulcerogenic stress models. Using these models we demonstrated that glucocorticoids released in response to the ulcerogenic stimuli attenuated their harmful action on the gastric mucosa.

**Purpose** – In the present study we hypothesized that mild stressors does not damage the gastric mucosa due to gastroprotective action of glucocorticoids released in response to these stressors.

**Methods** – To verify the hypothesis the effects of normally non-ulcerogenic mild stimuli (15-30 min cold-restraint) on the gastric mucosal integrity have been studied under the circumstances of inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in rats. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis was inhibited by: 1) fast inhibitory action of metyrapone, inhibitor glucocorticoid synthesis; 2) fast inhibitory action of NBI 27914, the selective antagonist of corticotropin-releasing factor receptor type 1; 3) delayed inhibitory action of a single pharmacological dose of cortisol injected one week before the onset of stress stimulus.

**Results** – Each of these pretreatments significantly decreased 15-30 min cold-restraint-produced corticosterone levels:  $37.2 \pm 1$  vs  $22.5 \pm 1.2$  ( $p < 0.05$ ) after metyrapone;  $52.1 \pm 0.9$  vs  $41.4 \pm 1$  ( $p < 0.05$ ) after NBI, and  $64.2 \pm 4.2$  vs  $16.7 \pm 1.5$  ( $p < 0.05$ ) after cortisol pretreatment. The inhibition of stress-induced corticosterone rise resulted in an appearance of gastric lesions after the onset of these mild stressors in rats.

**Conclusions** – The results suggest that in rats with inhibited stress-induced corticosterone rise normally non-ulcerogenic stimuli are transformed into ulcerogenic ones and confirm the hypothesis. The findings further support for the point of view that glucocorticoids released during acute stress are gastroprotective factors.

**Keywords:** stress, glucocorticoids, gastric erosion, gastroprotection

**Háttér** – A glükokortikoidok gyomornyálkahártya stressz alatti integritásának fenntartásában játszott szerepének vizsgálatához előzőleg ulcerogén stresszhatásnak kitett modelleket használtunk. Ezen modellek használata során megmutattuk, hogy ulcerogén stimulus hatására glükokortikoid-elválasztás indult be, ezzel gyengítve saját káros hatását a gyomor nyálkahártyájára.

**Célkitűzés** – A jelen vizsgálatban azt feltételeztük, hogy enyhe stresszhatás nem károsítja a gyomornyálkahártyát az ezen stresszhatásra termelődő glükokortikoidok gyomorvérdő hatása miatt.

**Módszer** – Ahhoz, hogy ezt a felvetést igazoljuk, az egyébként nem ulcerogén enyhe stimulus (15-30 perces hideg hatás) gyomornyálkahártya integritására gyakorolt hatását vizsgáltuk a hypothalamo-hypophysis-adrenocorticalis tengely gátlása mellett patkányokban. A hypothalamo-hypophysis-adrenocorticalis tengely gátlása a következő módszerekkel történt: 1. metyrapon mint glükokortikoidszintézis-gátló, gyors gátló hatásával; 2. NBI 27914 mint 1-es típusú kortikotropin-releasing faktor receptor szelektív antagonistá, gyors gátló hatásával; 3. heti egyszeri, a stresszhatást megelőző egyadagos farmakológiai dóziszú kortizoninjekció késleltetett gátló hatásával.

**Eredmények** – Mindegyik előkezelés szignifikánsan csökkentette a 15-30 perces hideghatás alatt termelődött kortikoszteronszinteket:  $37,2 \pm 1$  vs.  $22,5 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ) metyrapon után;  $52,1 \pm 0,9$  vs.  $41,4 \pm 1$  ( $p < 0,05$ ) NBI után; és  $64,2 \pm 4,2$  vs.  $16,7 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ) kortizon-előkezelés után. A stressz kiváltotta kortikoszteronszint-növekedés gátlása mellett enyhe stresszhatást követően a patkányok gyomrában laesiók jelentek meg.

**Következtetések** – Az eredmények arra engednek következtetni, hogy stressz által kiváltott kortikoszteronszint-növekedés gátlása patkányokban az egyébként nem ulcerogén hatást ulcerogénné alakítja, és ezáltal a hipotézist igazolja. Az eredmények továbbá alátámasztják azt a nézetet, miszerint az akut stressz hatására termelődött glükokortikoidok gastroprotektív tényezők.

**Kulcsszavak:** stressz, glükokortikoidok, gastricus erózió, gyomorvédelem

Correspondent: Ludmila FILARETOVA, PhD, DSci, Pavlov Institute of Physiology; nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034, Russia. Fax: +7-812-328-05-01. E-mail: [filaretovalp@yandex.ru](mailto:filaretovalp@yandex.ru)

Érkezett: 2015. november 22. Elfogadva: 2015. december 10.

Diseases of the gastrointestinal tract, in particular the gastric ulceration, may be a consequence of exposure various stressors in both experimental animals and humans<sup>1</sup>. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis through glucocorticoid hormones promote the adaptation of organism to various stress situations<sup>2</sup>. It is known that corticotropin-releasing factor (CRF) plays a major role in the maintenance of homeostasis by stimulating the activity of the HPA axis and an activation of CRF receptors type 1 (CRF 1 receptor) mediates stress-induced increases in ACTH levels and consequently, production of glucocorticoids<sup>3</sup>.

Nevertheless, for a long time it was considered that glucocorticoids released during stress are ulcerogenic hormones. This view mainly was based on extrapolation of ulcerogenic properties of high doses of exogenous glucocorticoids on the properties of endogenous glucocorticoids released in response to stress. However, we have demonstrated that inhibition stress-produced corticosterone rise significantly aggravates stress-caused gastric erosions in rats<sup>4-7</sup>. These findings suggest that glucocorticoids released during acute stress attenuate harmful action of ulcerogenic stress stimuli on the gastric mucosa and therefore play gastroprotective role.

In this study we hypothesized that mild stressors does not damage the gastric mucosa due to gastroprotective action of glucocorticoids released in response to these stimuli. To verify the hypothesis the effects of normally non-ulcerogenic mild stimuli on the gastric mucosal integrity have been studied under the circumstances of inhibition of the HPA axis in rats.

## Methods

Adult male Sprague-Dawley rats weighing about 250-300 g were used. Five animals were housed per cage, and animals were acclimatized to standard laboratory conditions (12:12-h light-dark cycle, temperature  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  and free access to food and water) for 7 days before use. The animals were kept in cages with raised mesh bottoms to prevent coprophagy and deprived of food but allowed free access to tap water for 24 h before use. Care and treatment of animals were according to European Communities Council guidelines in animal research (86/609/EEC) and the local animal care committee at the Pavlov Institute of Physiology RAS.

Rats were individually restrained in immobilization tubes with ventilation holes for 15 or 30 min in

a cold room (temperature  $10^\circ\text{C}$ ). To inhibit stress-induced corticosterone rise we used: 1) metyrapone, inhibitor glucocorticoid synthesis; 2) NBI 27914, the selective antagonist of corticotropin-releasing factor receptor type 1 (CRF-1 receptor); 3) single pharmacological dose of cortisol injected one week before the onset of stress stimulus. In each case 3 groups of rats were used: Basal (without stress and pretreatment); Stressed and vehicle treated, Stressed and the drug treated.

To inhibit early corticosterone rise, metyrapone (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) was injected at the dose of 30 mg/kg (in 5 ml/kg 0.9% normal saline with drop of Tween-80, i.p.) 30 min before the onset of 15 min cold-restraint. The selective CRF-1 receptor antagonist NBI 27914 (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) was injected at the dose of 10 mg/kg (in 1 ml/kg, i.p.) 15 min before the onset of 30 min cold-restraint stress. NBI 27914 was dissolved using 1 ml of ethanol, 0.5 ml of Tween-80 and 8.5 ml 0.9% normal saline (pH 5). Control rats were received appropriate vehicle instead of metyrapone or NBI 27914. To inhibit of stress-induced glucocorticoid production, cortisol («Health», Russia) was administered at the dose of 300 mg/kg (2.5% suspension, 12 ml/kg, i.p.) seven days before stress procedure. The timing of cortisol treatment was chosen so that during cold-restraint the exogenous hormone has already been eliminated but the corticosterone response to stress was still inhibited. Control rats received saline one week before stress. The animals were decapitated 15 or 30 min after the onset of cold-restraint stress. Blood for measurement of corticosterone level was collected at decapitation, and the stomachs were removed for examination of gastric lesions. Corticosterone level of plasma was measured by microfluorometry<sup>4</sup> using fluorescence spectrophotometer (Hitachi, Ltd. Tokyo, Japan). The area of erosion was measured using computer program ImageJ.

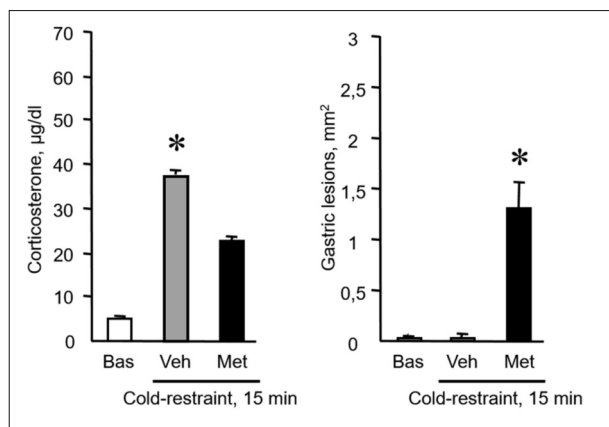
Data were expressed as mean  $\pm$ S.E.M. Data were analyzed with ANOVA module of the MedCalc Version 12.7.0.0. (Statistics for biomedical research, MedCalc Software, Belgium). Statistical significance were tested by one-way ANOVA [factor treatment (group) followed by post hoc Student-Newman-Keuls test]. All results were initially subjected to Levene's test for homogeneity of variance. In those cases where the Levene test remained significant even after all transformations, data were analyzed by Kruskal-Wallis ANOVA followed by post-hoc analysis. In each case, the required level for significance was considered to be  $p < 0.05$ .

## Results

Exposure to cold-restraint for 15 min induced plasma corticosterone rise but did not cause gastric mucosal injury in control rats (one-way ANOVA, F-ratio (2, 18)=292.821 ( $p<0.001$ ); Bas vs Veh,  $p<0.05$ ) (**Figure 1**). Metyrapone pretreatment caused a fast inhibition of acute corticosterone response to this mild stress stimulus (Met vs Veh,  $p<0.05$ ). Although, 15 min cold-restraint did not cause any gastric lesions in control vehicle-pretreated rats, however, in metyrapone-pretreated animals, even this short, 15 min cold-restraint, already produced gastric lesions [Kruskal-Wallis ANOVA, test statistic (2, 18)=10.7953 ( $p=0.000927$ ); Met vs Veh,  $p<0.05$ )] (**Figure 1**).

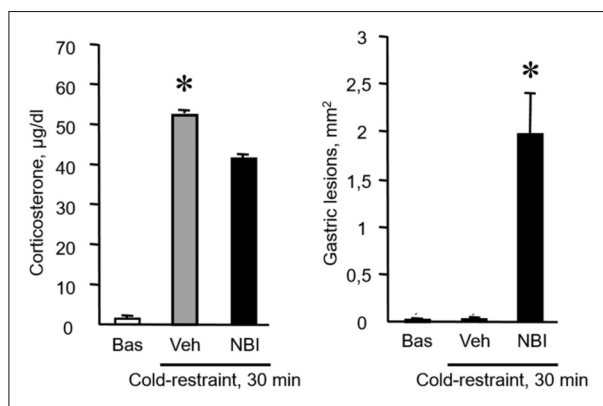
A 30 min cold-restraint induced an increase in corticosterone levels in control rats and does not damage the gastric mucosa (Kruskal-Wallis ANOVA, test statistic (2, 17)=14.2353, ( $p=0.000736$ ); Bas vs Veh,  $p<0.05$ ). Administration of the CRF-1 receptor antagonist NBI 27914 decreased corticosterone level 30 min after onset of the cold-restraint (NBI vs Veh,  $p<0.05$ ) and resulted in an appearance of gastric lesions [Kruskal-Wallis ANOVA, test statistic (2, 17)=11 ( $p=0.000537$ )] (**Figure 2**).

In control non-pretreated by cortisol rats a 30 min cold-restraint procedure induced a high corticosterone level in plasma (one-way ANOVA, F-ratio (2, 71)=872.345 ( $p<0.001$ ); Bas vs Veh,  $p<0.05$ ). Pretreatment with cortisol 7 days before cold-restraint stress resulted in a marked decrease of corticosterone response to the stress (Cort vs Veh,  $p<0.05$ ). No damage of gastric mucosa was



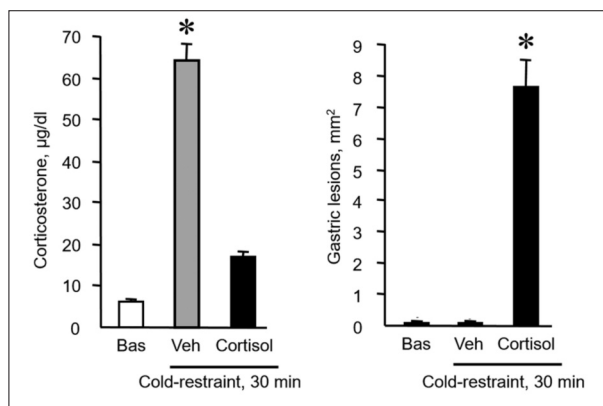
**Figure 1.** Effect of metyrapone (Met) on blood corticosterone levels and the gastric mucosal lesions induced by 15 min cold-restraint in rats

Values are mean  $\pm$ SE from 5–7 rats/group. Significant difference at  $p<0.05$ ; \* from each group.



**Figure 2.** Effect of NBI 27914 on blood corticosterone levels and the gastric mucosal lesions induced by 30 min cold-restraint in rats

Values are mean  $\pm$ SE from 5–6 rats/group. Significant difference at  $p<0.05$ ; \* from each group.



**Figure 3.** Effect of cortisol on blood corticosterone levels and the gastric mucosal lesions induced by 30 min cold-restraint in rats

Values are mean  $\pm$ SE from 8–35 rats/group. Significant difference at  $p<0.05$ ; \* from each group.

observed in control rats with normal glucocorticoid production, however, in cortisol-pretreated animals, 30 min cold-restraint already produced gastric lesions [Kruskal-Wallis ANOVA, test statistic (2, 30)=19.3548 ( $p=0.000001$ )] (**Figure 3**).

## Discussion

In the present study we verify the hypothesis that mild stressors does not damage the gastric mucosa due to gastroprotective action of glucocorticoids released in response to these stimulus. To verify the hypothesis we compared the effects of normally non-ulcerogenic mild stimuli on the gastric mucosal integrity in rats with normal and deficient gluco-

corticoid production. The data demonstrate that inhibition of glucocorticoids production in response to mild stimuli causes an appearance of gastric mucosa lesions in rats and support hypothesis.

We used 15 or 30 min cold-restraint as mild non-ulcerogenic stress. These stimuli did not cause any gastric lesions in control animals with normal glucocorticoid production. However, the same stimuli produced significant, well visible, gastric erosions if they applied in rats with deficiency of glucocorticoid production. These data are in a good agreement with our previous results showing that a non-ulcerogenic stimulus, such as 20% ethanol (p.o.) or aspirin (300 mg/kg, i.p.), turns into an ulcerogenic one in adrenalectomized animals<sup>8</sup>.

Three methods for inhibiting the rise in glucocorticoid levels were used in the present study to prevent specific action of each method. Pretreatment by the inhibitor of glucocorticoid synthesis, metyrapone, was the most suitable approach because of a short-lasting inhibiting effect of the drug<sup>9</sup>. The fast action of metyrapone was the reason why in this case we used 15 min cold-restraint. The deficiency of glucocorticoid production caused metyrapone pretreatment resulted in an appearance of gastric lesions already 15 min after the onset of cold-restraint stress. Peripheral administration of the selective antagonist of CRF-1 receptors NBI 27914 on gastric mucosal integrity was the second approach. It is well known, that nonpeptidic antagonist NBI 27914 penetrates the brain following its peripheral administration and blocked pituitary and hypothalamic CRF-1 receptors<sup>3</sup>. Pretreatment by NBI 27914 created deficiency of glucocorticoids that confirm the critical role of CRF-1 receptors in the activation of the HPA axis, and resulted in an appearance of gastric lesions in response to non-ulcerogenic stress stimuli. Single administration of cortisol at pharmacological dose caused a long-lasting inhibition of the HPA axis on the hypothalamic and pituitary levels<sup>5, 8</sup>. Administration of cortisol one week before the onset of mild cold-restraint resulted in a marked decrease of corticosterone response to this stress. The reduction of stress-induced glucocorticoid production caused an appearance of the gastric lesions in cortisol treated rats in response to 30 min cold-restraint.

Altogether these results indicate on participation of corticosterone produced in response to mild stress in maintenance of the gastric mucosal integrity. The gastroprotective action of glucocorticoids may be provided by maintaining the local defensive factors and inhibiting the pathogenic elements<sup>5, 10</sup>. In addition, the maintenance of general body homeostasis by glucocorticoids may be a basis for their beneficial action on various gastric targets. We demonstrated previously that maintenance of glucose homeostasis by glucocorticoid hormones could be fundamental for their gastroprotective action<sup>11</sup>. It is known that glucocorticoid hormones contribute to the maintenance of temperature homeostasis<sup>12</sup>. Glucose is an important energetic substrate, and therefore maintaining normal blood glucose level by glucocorticoid hormones also contributes to their maintenance of body temperature homeostasis<sup>11</sup>. According to our previous data, the maintenance of temperature homeostasis by glucocorticoids produced during mild stress could be important for their beneficial action on the gastric mucosa during severe cold-restraint stress<sup>6</sup>. Normal gastric microcirculation is a critical factor for maintaining of gastric mucosal integrity<sup>13</sup> as well as for the realization of gastroprotective effect of glucocorticoids released during stress<sup>14</sup>. Our previous data suggest that the gastroprotective actions of glucocorticoids during stress may be provided by the maintenance of gastric blood flow that may be brought about by the effect on arterial blood pressure<sup>14</sup>. In addition glucocorticoids have the ability to inhibit increased vascular permeability in animals and humans<sup>15</sup> and we demonstrated that this action is involved in gastroprotective action of glucocorticoids<sup>14</sup>.

In summary, in rats with glucocorticoid deficiency non-ulcerogenic stimuli are transformed into ulcerogenic ones. The present study suggests that glucocorticoids released in response to mild cold-restraint contribute to maintenance of the gastric mucosal integrity.

#### ACKNOWLEDGMENTS

*This study was supported by the Russian Science Foundation (RSF) (N 14-15-00790). All co-authors Ludmila Filaretova, Marina Myazina and Tatiana Bagaeva are supported by this RSF grant.*

## REFERENCES

1. *Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A.* Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008;135:41-60.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.030>
2. *Szabó S.* Hans Selye 70 years later: steroids, stress ulcers & *H. pylori*. *Ideggyogy Sz* 2014;67:91-4.
3. *Rivier CL, Grigoriadis DE, Rivier JE.* Role of corticotropin-releasing factor receptors type 1 and 2 in modulating the rat adrenocorticotropin response to stressors. *Endocrinology* 2003;144:2396-403.  
<http://dx.doi.org/10.1210/en.2002-0117>
4. *Filaretova LP, Filaretov AA, Makara GB.* Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *Am J Physiol* 1998;274:1024-30.
5. *Filaretova LP.* The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system: hormonal brain-gut interaction and gastroprotection. *Auton Neurosci* 2006;125:86-93.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.01.005>
6. *Filaretova L, Bagaeva T, Amagase K, Takeuchi K.* Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148:209-12.  
<http://dx.doi.org/10.1196/annals.1410.005>
7. *Filaretova L, Makara G.* The surprising dual action of glucocorticoids. *Ideggyogy Sz* 2014;67:121-3.
8. *Filaretova L, Bagaeva T, Podvigina T, Makara G.* Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats. *J Physiol Paris* 2001;95:59-65.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00069-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00069-9)
9. *Mikics E, Kruk MR, Haller J.* Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids on aggressive behavior in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:618-35.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00090-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00090-8)
10. *Filaretova LP, Podvigina TT, Bagaeva TR, Tanaka A, Takeuchi K.* Mechanisms underlying gastroprotective action of glucocorticoids released in response to ulcerogenic stress factors. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:288-93.  
<http://dx.doi.org/10.1196/annals.1296.034>
11. *Filaretova LP, Podvigina TT, Bobryshev PY, Bagaeva TR, Tanaka A, Takeuchi K.* Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: the hidden gold in gastric mucosal homeostasis. *Inflammopharmacology* 2006;14:207-13.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10787-006-1544-2>
12. *Roth J, Zeisberger E, Vybíral S, Janský L.* Endogenous antipyretics: neuropeptides and glucocorticoids. *Front Biosci* 2004;9:816-26.  
<http://dx.doi.org/10.2741/1277>
13. *Guth PH.* Current concepts in gastric microcirculatory pathophysiology. *Yale J Biol Med* 1992;65:677-88.
14. *Filaretova LP, Maltcev AN, Bogdanov AI, Levkovich YuI.* Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats. *Chin J Physiol* 1999;42:145-52.
15. *Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK.* The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on microvascular endothelium as a key target. *Curr Med Chem* 2012;19:4-15.  
<http://dx.doi.org/10.2174/092986712803414079>

# FREQUENCY AND TYPES OF HEADACHES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Bekir Enes DEMIRYÜREK<sup>1</sup>, Ufuk EMRE<sup>2</sup>, Osman KORUCU<sup>3</sup>, Banu Özen BARUT<sup>2</sup>, Fatma Nida TAŞÇILAR<sup>2</sup>, Hüseyin Tuğrul ATASOY<sup>2</sup>, Esra DEMIRYÜREK<sup>4</sup>, Selçuk YAYLACI<sup>5</sup>, Ahmet Bilal GENÇ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Education and Research Hospital Neurology Department Sakarya, Turkey post code 54600

<sup>2</sup>Kecioren Education and Research Hospital Neurology Department Ankara, Turkey post code 06300

<sup>3</sup>Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Neurology Department Zonguldak, Turkey post code 67300

<sup>4</sup>Sakarya Education and Research Hospital Psychiatry Department Sakarya, Turkey Sakarya, Turkey post code 54600

<sup>5</sup>Rize Findikli State Hospital Internal Medicine Department Rize, Turkey

<sup>6</sup>Sakarya Education and Research Hospital Internal Medicine Department Sakarya, Turkey Sakarya, Turkey post code 54600



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0319> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A FEJFÁJÁS-GYAKORISÁG ÉS TÍPUSAI METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN

Demiryürek BE, MD; Emre U, MD; Korucu O, MD; Barut BÖ, MD; Taşçılar FN, MD; Atasoy HT, MD; Demiryürek E5, MD; Yaylaci S6, MD; Genç AB, MD  
*Idegyogy Sz 2016;69(9-10):319-325.*

**Background** – Metabolic Syndrome (MetS) and headaches are common public health problems in whole world. The relationship between headaches and the MetS isn't understood clearly.

**Purpose** – The aim of this study is to determine the prevalence and types of headaches, and evaluate the relationship between headache characteristics and clinical and laboratory parameters analyzed in patients diagnosed with MetS. **Materials and methods** – Of the patients diagnosed with MetS in Endocrinology outpatient clinics between July 2011 and July 2012, 202 patients were included in the study. Hemoglobin, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol, triglyceride, HDL and LDL cholesterol, thyroid function tests and HbA<sub>1c</sub> values of all patients were recorded. Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI) were applied to all patients. The headache severity was assessed by Visual Analog Scale (VAS).

**Results** – The prevalence of headache in patients with MetS was found to be 61.4%. The incidence of headache was higher in female patients (F: 86.4%, M: 13.6%). The distribution of the subtypes of headaches was as follows: Episodic Tension-Type Headaches (ETTH) 24.8%, Episodic Migraine 14.4%, Chronic Tension-Type Headaches (CTTH) 11.3%, Episodic Tension-Type Headaches (ETTH) and Episodic Migraine 7.9%, and other types of headaches (Cervicogenic Headache and Cluster Headache) 3%. No statistically significant relationship was found between headache and non-headache groups in terms of body mass index, waist circumference, and the laboratory parameters ( $p > 0.05$ ). The mean BDI and BAI scores were higher in the headache group ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). No significant difference was found between the mean MIDAS scores in

**Bevezetés** – A metabolikus szindróma (MetS) és a különböző fejfájások gyakori egészségügyi problémák szerte a világon. A köztük levő kapcsolat mind ez idáig nem tisztázott.

**Célkitűzés** – A jelen tanulmány célja, hogy vizsgálja a különféle fejfájások prevalenciáját és megvizsgálja azok kapcsolatát a klinikai laboratóriumi paraméterekkel metabolikus szindrómában.

**Minta és módszerek** – A 2011 júniusa és 2012 júliusa között az endokrinológiai ambulancián diagnosztizált MetS-betegek közül 202 vett részt a vizsgálatban. Hemoglobint, éhomi vércukor- (FBG-), összkoleszterin-, trigliceridértékek, HDL- és LDL-koleszterinek, pajzsmirigyteszt és HbA<sub>1c</sub>-értékek kerültek feljegyzésre mindenkiről. Beck depresszió kérdőív (BDI) és Beck szorongás kérdőív (BAI) felvétele is történt. A fejfájás súlyosságát Vizualis Analóg Skálával (VAS) nézték.

**Eredmények** – A fejfájás prevalenciája a MetS-betegek körében 61,4% volt. A fejfájás incidenciája a nők körében magasabb volt (nők: 86,4%, férfiak: 13,6%). A fejfájás típusainak megoszlása az alábbi volt: epizodikus tenziós típusú fejfájás (ETTH) 24,8%, epizodikus migrén 14,4%, krónikus tenziós típusú fejfájás (CTTH) 11,3%, egyéb típusú fejfájás (cervicogén fejfájás és cluster fejfájás) 3%. Statisztikai összefüggés nincsen az egyes fejfájásokkal küzdő és nem fejfájós csoport között a BMI, a derékkörfogat és laboratóriumi paraméterekre nézve ( $p > 0,05$ ). Az átlag BDI- és BAI-eredmények magasabbak voltak a fejfájós csoportban ( $p < 0,001$  és  $p < 0,001$ ). Nincs szignifikáns különbség az átlag-MIDAS-értékek és a fejfájás típusai között ( $p = 0,35$ ). A fejfájással küzdő csoportban szignifikáns kapcsolat volt a trigliceridszintek és a fájdalom megjelenési gyakorisága, időtartama és súlyossága között.

Correspondence: Dr. Bekir Enes DEMIRYÜREK, Sakarya Education and Research Hospital Neurology Department; 54600 Sakarya, Turkey. E-mail: bekirenes@myynet.com, phone: 905335508872

Érkezett: 2015. május 22. Elfogadva: 2015. október 20.

the subtypes of headaches ( $p=0.35$ ). In the headache group, there was a significant relationship only between triglyceride levels and attack frequency, duration and severity.

**Conclusion** – Prevalence of headache in patients with MetS was 61.4%. The incidence of subtypes of headaches was similar to those in the general population. A relationship was found between triglyceride levels and attack frequency and severity. The result may be important to draw attention to the evaluation of triglyceride levels for reducing the frequency and severity of attacks in patients with headaches.

**Keywords:** metabolic syndrome, headache, migraine, obesity, triglyceride

**Következtetés** – A fejfájás prevalenciája a MetS-betegek körében 61,4%. A különféle fejfájástípusok incidenciája hasonló volt az átlagpopulációhoz.

Összefüggést találtunk a trigliceridszintek és a fájdalom megjelenésének gyakorisága és súlyossága között. Az eredmények felhívják a figyelmet az emelkedett trigliceridszintre, annak érdekében, hogy ezáltal csökkenteni lehessen a fejfájással küzdő betegek esetében a fájdalom gyakoriságát és intenzitását.

**Kulcsszavak:** metabolikus szindróma, fejfájás, migrén, elhízás, triglicerid

MetS is a public health problem with high morbidity and mortality rates due to its cardiologic and metabolic complications that have become increasingly widespread in the world<sup>1</sup>. The prevalence of MetS in adults in U.S. was found to be 23.7%<sup>2</sup>. And, MetS in Turkey was reported to be present in 37% of the population aged over 30 years<sup>3</sup>.

Obesity the most important parameter of MetS is comorbid with a number of chronic pain syndromes, including fibromyalgia, back pain, and neck pain. A longitudinal study showed that the relative odds of chronic daily headaches (CDHs), within individuals with episodic headaches, are five times higher in obese individuals than in the normally weighted<sup>4</sup>. The accompanying clinical symptoms of pain in headaches, especially in migraine, triggering with hunger, eating habits in the prodrome or postdromal periods, the effects of drugs used in the prophylaxis on appetite underlines the significance of accompanying headaches in MetS cases<sup>5</sup>.

Although there were a limited number of studies investigating the relationship between headaches and the MetS in recent years, there were numerous studies especially on insulin resistance, obesity and increased BMI related to headaches. Relationships in different directions have been found between headache and these parameters in these studies<sup>6, 7</sup>.

In our study, we aimed to determine the prevalence and types of headaches, and evaluate the relationship between headache characteristics and clinical and laboratory findings analyzed in patients diagnosed with MetS.

## Materials and methods

Of the patients admitted to Endocrinology outpatient clinics between July 2011 and July 2012 and diagnosed with MetS in accordance with the International Diabetes Federation (IDF) 2005 Diagnostics Criteria<sup>8</sup>. The total number of MetS patients (202) admitted to the department who agreed to participate in the research and were 20-70 years old were included in the study. The ethical consent was obtained from the Ethics Committee of Bülent Ecevit University, Faculty of Health Sciences on July 19, 2011 (Approval Document No. 2011-89-19/07). Informed consents of the patients were obtained. All patients were evaluated by the same neurologist.

IDF 2005 diagnosis criteria (**Table 1**) were used in all patients for MetS diagnosis. Waist circumference was measured at the midpoint distance between the lower border of the rib and spina ischiadica major.

**Table 1.** IDF diagnosis criteria: Central obesity plus any two of four additional factors

Central Obesity (Waist circumference): And any two of four factors below	Europid males is $\geq 94$ cm and for Europid females is $\geq 80$ cm.
Raised TG level:	$\geq 1.7$ mmol/l (150 mg/dl)
Reduced HDL-cholesterol:	$< 1.03$ mmol/l (40 mg/dl) in males and $< 1.29$ mmol/l (50 mg/dl) in females or specific treatment for these lipid abnormalities
Raised blood pressure:	Systolic BP $\geq 130$ or diastolic BP $\geq 85$ mmHg) or treatment of previously diagnosed hypertension
Raised fasting plasma glucose:	FBG $\geq 5.6$ mmol/l (100 mg/dl) or previously diagnosed type 2 diabetes

The socio-demographic characteristics (age, gender, marital status, occupation, tobacco and alcohol use) and medical history of the patients included in the study were recorded. The body mass index (BMI) of the patients was calculated. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured.

All the patients were questioned for headache in detail according to IHS 2004 criteria. Headache duration (in years), attack frequency, attack duration, the character of the pain, location, severity, precipitating factors, accompanying complaints, analgesic drug use history and frequency, and whether there was a change in the character of the pain were questioned. The headache severity was assessed by Visual Analog Scale (VAS).

MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) was used to assess the impact of headaches on the daily lives, and the depression and anxiety levels were evaluated by Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI).

Hemoglobin, fasting blood glucose, total cholesterol, TG, HDL and LDL cholesterol, and HbA<sub>1c</sub>, TSH, sT3, sT4 values of all patients were recorded.

## Statistical analysis

SPSS 13.0 software was used for statistical analyses in the study. The continuous measured variables were presented in the form of the means, standard deviation, median and minimum-maximum values; and the variables' values were presented by frequencies and percentages. Normal distribution of continuous variables was analyzed by the Shapiro-Wilk test of normality. Significance test of the difference between two means was used in the two-group comparisons of variables with the normal distribution. For the comparison of the variables without a normal distribution, Mann-Whitney U tests and Kruskal-Wallis tests were used for the analysis of the two-groups and three-groups respectively. In the comparisons of categorical variables, Yates adjusted chi-square tests and Fisher exact chi-square tests were used. In all statistical analyses in the study,  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

Of the 202 patients with MetS included in the study, 163 (80.7%) were female and 39 (19.3%) were male. Of the 125 (61.4%) patients suffering from headache, 108 (86.3%) were female and 17 (14.7%)

were male. And, of the 77 (38.6%) patients in the non-headache group, 55 (71.4%) were female and 22 (28.6%) were male. The incidence of headache was higher in female patients and it was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The mean age of all patients was  $49.87 \pm 11.1$ , the mean age of the patients with headache was  $47.84 \pm 10.7$ , and the mean age of the non-headache patients was  $53.08 \pm 11$ . The mean age was higher in the non-headache patients and it was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

Of the patients, 36 (17.8%) were single or widowed, 166 (82.2%) were married. No statistically significant difference was found between marital status and presence of headache ( $p = 0.485$ ).

The average waist circumference in patients with headache was  $106 \pm 13.2$  cm; whereas in non-headache group it was  $104 \pm 12.6$  cm. The mean BMI of all patients was  $34.7 \pm 6.5$ . The mean BMI was  $35.8 \pm 6.7$  in the headache-group, and it was  $35.3 \pm 6.2$  in the non-headache group. There was no statistically significant difference in terms of BMI and waist circumference rates between the two groups ( $p = 0.19$  and  $p = 0.62$ ).

In the headache group 31 (25%) were smokers, 81 (65.1%) were non-smokers and 13 (9.9%) were patients who quit smoking. In the non-headache group 15 (19.5%) smokers, 38 (50%) non-smokers and 24 (30.5%) patients who quit smoking. Headaches were more frequent in smokers group ( $p < 0.001$ ). Whereas the incidence of headache was lower in the group who quit smoking ( $p = 0.001$ ). In the headache group 7 (5.6%) patients who consume alcohol, 114 patients (91.3%) who never take alcohol, and 4 (3.1%) patients who quit taking alcohol; whereas, in the non-headache group 6 (7.9%) who consume alcohol, 64 (83%) patients who never consume alcohol, and 7 (9.1%) patients who quit taking alcohol. No statistically significant difference was found in the alcohol consumption between the two groups ( $p = 0.15$ ).

In terms of BDI and BAI, the mean BDI was  $10.2 \pm 10.7$  and the mean BAI was  $9.5 \pm 10.7$ , in the non-headache group; and, the mean BDI in patients with headache was  $18 \pm 9.5$ , and the mean BAI was  $17.5 \pm 11.7$ . The mean BDI and BAI scores were higher in the headache group ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ).

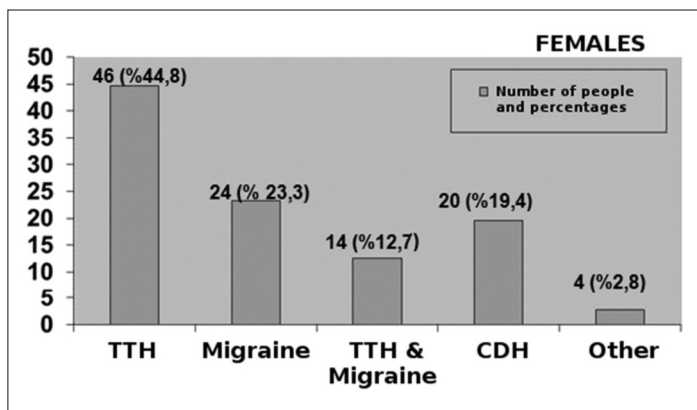
No significant difference was found between the laboratory parameters analyzed in the headache and non-headache groups (**Table 2**).

Looking at the headache subgroups, the most common group was the ETTH group of 50 patients (24.8%), followed by the episodic migraine group of 29 patients (14.4%), the CTTH group of 23

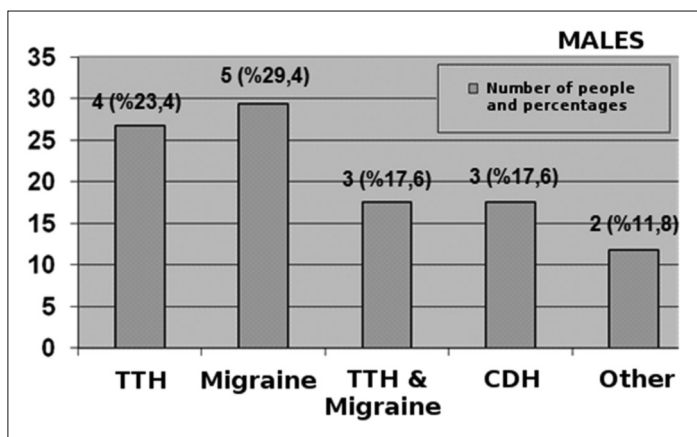


**Table 2.** The mean values of the parameters analyzed in Headache and Non-Headache groups

	Headache Group (n=124)	Non-Headache (n=76)	p<0,05
Hemoglobin (g/dl)	12.5±1.6	12.7±1.45	0.66
FBG (mg/dl)	135.1±23.5	139±20.5	0.62
Total cholesterol (mg/dl)	198.1±33.6	202.6±43.8	0.59
Triglyceride (mg/dl)	177.5±71.3	184.2±76.6	0.38
LDL (mg/dl)	127.1±26.6	128.1±27.9	0.98
HDL (mg/dl)	42.1±8.8	43.6±7.7	0.07
TSH (micro IU/ml)	1.25±0.82	1.24±0.74	0.57
sT3 (pg/ml)	3.2±0.7	3.1±0.75	0.98
sT4 (ng/dl)	1.1±0.2	1±0.3	0.29
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.2	7.4	0.59



**Figure 1.** Distribution of Headache sub-groups in females



**Figure 2.** Distribution of Headache sub-groups in males

patients (11.3%), the ETTH and episodic migraine group of 17 patients (7.9%), and other headache groups (cluster and cervicogenic headache) of 6 patients (3%).

In the headache subgroups, the mean age of the ETTH group was 48.1±11.2, it was 46.4±10.2 in

the episodic migraine group, was 47.3±11.7 in the ETTH and episodic migraine group, and in the chronic migraine group the mean age was of 47.5±10.6. No statistically significant difference was found in terms of the mean ages in the headache subgroups (p=0.92).

The distribution of the headache subgroups in females are shown in **Figure 1**. There were just 17 males so the numbers are too small to draw definite conclusions for male MetS patients with headache (**Figure 2**).

No statistically significant difference was found between the headache subgroups in terms of the mean waist circumference and BMI values (**Table 3**).

The mean BDI was 17.2±10.8 in the ETTH group, 13.1±11.5 in the episodic migraine group, 14.8±11.2 in the ETTH and episodic migraine group, and it was 17.5±10.7 in the chronic migraine group. And, the mean BAI was 15.6±10.3 in the ETTH group, 12.2±13.4 in the episodic migraine group, 14.9±12.4 in the ETTH and episodic migraine group, and it was 18.4±14.9 in the chronic migraine group. No statistically significant difference was found in terms of the mean BDI and BAI scores in the headache subgroups (p=0.40 and p=0.06).

There was no significant relationship between headache subgroups and the parameters analyzed (**Table 4**).

Looking at the relationship between attack frequency, duration, VAS and total cholesterol, LDL, HDL, TG, waist circumference, BMI and FBG, the mean TG levels in patients with more frequent attacks was significantly higher (p=0.02). There was no significant relationship between the other parameters and attack frequency (p=0.19, p=0.53, p=0.52, p=0.70, p=0.08, p=0.27). The mean TG levels in patients with longer attack durations was significantly higher than the group with shorter attack durations (p=0.02). There was no significant

**Table 3.** Relationship between Headache sub-groups, waist-circumference and BMI

	ETTH (n=50)	Episodic migraine (n=29)	ETTH and Episodic Migraine (n=17)	CTTH (n=23)	p<0.05
Waist Circumference (cm)	106.6±9.7	104.7±8.4	110.8± 18.6	124.9±30.6	p=0.49
BMI	34.9± 7.6	36.7±5.6	35.2± 7	35.4±7.1	p=0.60

**Table 4.** The relationship between Headache subgroups and parameters analyzed

	ETTH (n=50)	Episodic migraine (n=29)	ETTH and Episodic migraine (n=16)	CTTH (n=23)	p<0,05
Hb (g/dl)	12.3±1.85	12.7±1.28	13±1.4	12.2±1.5	p=0.48
FBG (mg/dl)	119.2±35.2	121±36	121±36	124.1±30.8	p=0.81
T. chol (mg/dl)	202.8±33.3	198.2±29.9	198.7±24	200.2±44.2	p=0.99
LDL (mg/dl)	129.7±27.2	130.4± 32.2	122.6±22.2	127±27.5	p=0.79
HDL (mg/dl)	44±10.6	41.8±9.4	42.6±4.2	42.4±7.8	p=0.70
TG (mg/dl)	181.2±23.4	183.2±27.4	166±36.2	189.3±86	p=0.75
TSH	1.59±0.8	1.45±0.9	1.2±0.86	1.61±0.5	p=0.38
sT3	3.2±0.67	2.86±0.67	2.86±0.83	2.85±0.7	p=0.06
sT4	1.09±0.16	1.12±0.21	0.99±0.1	1.11±0.25	p=0.18

relationship between the other parameters and attack duration (p=0.39, p=0.43, p=0.32, p=0.65, p=0.65, p=0.65). Also, there was no significant relationship between the mean VAS and the other parameters (p=0.39, p=0.42, p=0.47, p=0.24, p=0.28, p=0.34).

## Discussion

Several large population-based studies have shown that the 1-year prevalence of migraine is 5% to 5.7% in men and 12% to 17.7% in women in western countries<sup>9-11</sup>. An epidemiologic study of headache in Turkey revealed the lifetime migraine prevalence in men and women of in the general population as 7.9% and 17.1%<sup>12</sup>. Although there were studies investigating the relationship between headaches and obesity and increased BMI in recent years, there are limited number of studies investigating the headache types and characteristics in MetS<sup>14,15</sup>. In a study by *Güldiken* et al. conducted in Turkey, the migraine incidence was found as 19.5% in 210 patients with MetS, and the BMI values were found to be higher in the migraine group<sup>14</sup>. *Bigal* et al., however, stated that obesity might be a risk factor for chronic and transformed migraine<sup>4</sup>). Furthermore insulin resistance, which has a central role in the pathogenesis of metabolic syndrome, has recently been found to also involve in the migraine pathogenesis<sup>14</sup>. In our study, 61.4% of the patients

with MetS had headaches. Of these, 14.4% was episodic migraine, 24.8% was ETTH, 11.4% was CTTH, 7.9% was ETTH and episodic migraine, and 3% was other types of headaches. In accord with our expectations, migraine prevalence in the metabolic syndrome as estimated in our study was found to be higher than that in general population studies<sup>10-13</sup> and prevalence of migraine in female patients with MetS was found to be 23.3%. This ratio is close to the ratio of 21.8% found in a headache study in Turkey<sup>14</sup>.

It has been reported that MetS increases the frequency and severity of migraine attacks, in particular, as well as its relation with chronicity of pain<sup>11</sup>). In studies on migraine with obesity, it is emphasized that besides the proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL 6), CGRP is higher in obese female patients especially, playing an important role as a postsynaptic mediator in trigeminovascular inflammation in migraine<sup>9,10</sup>.

Although some studies report that headache frequency decreases with increasing age, there are other studies that report no significant relationship between headache types and mean age<sup>15-17</sup>. In our study, it was found that the headache frequency decreased as the age increased, and also there was no significant relationship between mean age and headache subtypes. This indicates that primary headaches in MetS cases are not different from the distribution in the general population.

In the literature, the rate of depression was found

to be higher in patients with chronic migraine compared to patients with chronic TTH<sup>18-21</sup>. The prevalence of psychiatric disorders in patients with MetS was reported to be higher. This may be related to many factors such as changes in eating habits due to underlying psychiatric illnesses, sedentary lifestyle, and drugs used. In our study, the mean scores in BAI and BDI were significantly higher in the MetS patients with headaches compared to the non-headache group. The relationship between psychiatric disorders, depression in particular, and the presence of MetS or headache may suggest the presence of similar factors that play a role in both cases. Interestingly, in our study no significant correlation was found between headache and BDI and BAI subtypes. Further studies that will perform psychiatric evaluations in this regard are needed.

Different results had been obtained in studies investigating the headache attack frequency and severity in MetS and related cases (obesity, increased BMI<sup>4, 22, 23</sup>. In a study, a decrease in migraine attack frequency and severity was found in relation with weight loss after bariatric surgery in patients with morbid obesity, whereas no difference was found in patients with chronic daily headache<sup>24</sup>. In another study, the frequency of migraine attacks was found to be 1.2 times higher in people suffering obesity, 2.5 times higher in the people with the morbid obesity<sup>25</sup>, whereas it was 0.9 times higher in people at normal weight. *Gilmore* et al. found no significant difference between BMI and subtypes of headache in patients with MetS in terms of incidence rate, attack frequency and severity<sup>26</sup>. Also in our study, no significant relationship was found between the headache subtypes and presence of headaches in terms of mean values of waist circumference and BMI. This suggests that there may be different factors that affect the headache presence and frequency and severity of attacks.

There is a limited number study investigating the relationship between headache and insulin resistance and FBG<sup>27, 28</sup>. In a study conducted by *Rainero*

et al., the rate/occurrence of migraine was found to be significantly higher in people with higher FBG, whereas in another study, no relationship was found between headache subtypes and FBG and HbA<sub>1c</sub><sup>27</sup>. Similarly, in our study there was no significant relationship between FBG and the frequency and subtypes of headache.

Migraine prevalence, severity and incidence of aura were found to be increased with increasing total cholesterol and TG rates, whereas no significant relationship was reported between the headache subtypes and other lipid levels<sup>29</sup>. In our study, although there was no significant relationship between mean serum lipids in the headache and non-headache groups, there was a significant relationship between headache duration, severity and serum TG levels. The TG levels were higher in patients with higher headache duration and severity. Hyperlipidemia was reported to induce platelet aggregation and neurological inflammation<sup>30</sup>. After platelet aggregation, changes in serum serotonin and platelet serotonin level occurred and after this events the cascades of prostaglandins (PG) and leukotrienes (LT) initiate and potent PG<sub>s</sub> (such as PGE<sub>2</sub>) and potent leukotrienes are produced. These changes lead to vasodilatation and migraine headache<sup>30</sup>. The relationship between higher level of TG and attack frequency and severity found in our study seems to support this theory.

It is important to keep in mind that the dietary habits should be taken into consideration in female patients with headache complaints, in particular in individuals who have MetS or predisposed to MetS. These patients should lose weight as part of the prophylaxis. Another aspect that would merit particular attention is the finding that patients with higher TG levels may have higher attack frequency and duration. Finally, it must be added that this was the first study to evaluate patients with MetS in terms of headaches in our region and therefore these findings may be relevant in treating MetS patients in this region.

## REFERENCES

1. *Grundy SM*. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81: 18-25.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00033-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00033-2)
2. *Ford ES, Giles WH, Dietz WH, et al*. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-9.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
3. *Onat A, Sansoy V*. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 2002;30:8-15.
4. *Bigal E, Liberman JN, Lipton RB*. Obesity and migraine: a

- population study. *Neurology* 2006;66:545-50.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000197218.05284.82>
5. *Peres MFP, Lerario DDG, Garrido BA, Zukerman E.* Primary Headaches in Obese Patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):931-3.
  6. *Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB; for the American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group.* Body mass index and episodic headaches. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1964-70.
  7. *Peterlin BL, Calhoun AH, Balzac F.* Men, women, and migraine: The role of sex, hormones, obesity, and PTSD. *The Journal of Family Practice* 2012;61:7-11.
  8. *Alberti P, Zimmet J.* Shaw. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Journal compilation 2006 Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2006;23:469-80.
  9. *Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al.* Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9.  
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21>
  10. *Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al.* Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2)
  11. *Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, et al.* Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03480010072027>
  12. *Macgregor EA, Brandes J, Eikermann A.* Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey. *Headache* 2003;43:19-6.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03004.x>
  13. *Kececi H, Dener S.* Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. *Headache* 2002;42:275-80.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02080.x>
  14. *Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, et al.* Migraine in metabolic syndrome. *The Neurologist* 2009;15:55-8.
  15. *Bigal ME, Tsang A, Loder E, Serrano D, Reed ML, Lipton RB.* Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:1964-70.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.18.1964>
  16. *Smith TR.* Epidemiology and impact of headache: an overview. *Prim Care* 2004;31:237-41.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2004.02.001>
  17. *Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH.* Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults Cephalalgia. 2008;28:1270-6.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01671.x>
  18. *Pompili M, Cosimo DD, Innamorati M, Lester D, Tatarelli R, Martelletti P.* Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. *J Headache Pain* 2009;10:283-90.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10194-009-0134-2>
  19. *Puca F.* The Italian Collaborative Group. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. *Cephalalgia* 1999;19:159-64.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019003159.x>
  20. *Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL et al.* Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000;40:3-16.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00001.x>
  21. *Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J.* Headache syndromes and psychiatric disorders: association and family transmission. *J Psychiatr Res* 1993;2:197-21.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90008-P](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(93)90008-P)
  22. *Mattsson P.* Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population based study. *Cephalalgia* 2007;27:877-80.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01360.x>
  23. *Alexandra J.* Sinclair and Manjit Matharu Migraine, cerebrovascular disease and the metabolic syndrome. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(Suppl 1):S72-S7.  
<http://dx.doi.org/10.4103/0972-2327.100015>
  24. *Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR.* Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology* 2011;76:1135-8.  
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212ab1e>
  25. *Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI.* Obesity and migraine: The effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache* 2010;50:52-62.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01459.x>
  26. *Gilmore J.* Body mass index and health. *Health Rep* 1999; 11:31-43.
  27. *Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfrè W, Pelissetto C, Rubino E, et al.* Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine Cephalalgia 2005;25:593-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00928.x>
  28. *Cavestro C, Rosatello A, Micca GM et al.* Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache* (2007);47:1436-12.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00719.x>
  29. *Pamela M, Tzourio C, Kurth T.* Associations between lipid levels and migraine: Cross sectional analysis in the EVA Study. *Cephalalgia* 2011;31(14):1459-65.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0333102411421682>
  30. *Saberi A, Hatamian HR, Kazemnejad E, Ghorbannejad N.* Hyperlipidemia in migraine: Is it more frequent in migraineurs? *Ir J Neurol* 2011;10(3-4):46-50.



# ADULT ATTACHMENT AND PARENTAL BONDING IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND IN PANIC DISORDER – IMPLICATIONS FOR PSYCHOTHERAPY

István PÉNZES<sup>1</sup>, Edit CZEGLÉDI<sup>1</sup>, Tamás Dömötör SZALAI<sup>1</sup>, Irén CSALA<sup>1,2</sup>, Ferenc TÚRY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis University, Department of Clinical and Theoretical Mental Health, Budapest



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0327> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A FELNŐTTKORI KÖTŐDÉSI ÉS A SZÜLŐI BÁNÁSMÓD AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMÁBAN ÉS PÁNIKZAVARBAN – PSZICHOTERÁPIÁS IMPLIKÁCIÓK

Pénzes I, MA, PhD; Edit Czeplédi E, MA, PhD; Szalai TD, MD; Csala I, MD; Túry F, MD, PhD; *Ideggyogy Sz 2016;69(9-10):327-334.*

**Background and purpose** – Attachment theory provides an integrative perspective about the interplay between cognitive, affective, behavioral and interpersonal processes and is relevant for understanding irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder (PD). The aim of the present study was to examine the adult attachment style and parental bonding of IBS and PD patients.

**Methods** – In a cross-sectional questionnaire-based study, 65 PD and 65 IBS patients with clinical diagnosis participated. Measures were Attachment Style Questionnaire, Experiences in Close Relationships Scale – Revised, and Parental Bonding Instrument.

**Results** – The frequencies of insecure attachment (80.0% vs. 63.1%) and paternal neglect (35.4% vs. 16.9%) were higher in IBS than in PD ( $\chi^2_{(1)}=4.571$ ,  $p=0.033$ , and  $\chi^2_{(3)}=7.831$ ,  $p=0.050$ , respectively). The frequency of secure attachment was significantly higher for optimal paternal bonding than with suboptimal paternal bonding (75.0% vs. 21.9%,  $\chi^2_{(1)}=19.408$ ,  $p<0.001$ ). According to the results of multiple binary logistic analysis, optimal paternal bonding predicted secure attachment after adjusting for the background variables (OR=9.26,  $p=0.001$ ).

**Conclusion** – A high frequency of insecure attachment was present in both groups, especially in IBS. With regard to maternal bonding, IBS and PD groups showed similar patterns, while an apparent difference was observed for paternal bonding. These highlighted the developmental similarities of these two, symptomatically different disorders. While optimal maternal bonding did not predict adult attachment security, paternal bonding did thus replete with therapeutic implications. Attachment functions, like responsiveness, attunement and affection modulation were apparent in the psychotherapist-patient relationship as well.

**Keywords:** attachment, irritable bowel syndrome, panic disorder, parental bonding

**Háttér, célkitűzés** – A kötődéelméletek kognitív, érzelmi, viselkedéses és társas szinten egyaránt perspektívát kínálnak az irritábilis bél szindróma (IBS) és a pánikzavar (PD) megértésében. Kutatásunk célja a felnőttkori kötődési stílus és a szülői bánásmód vizsgálata volt IBS-sel és pánikzavarral küzdő betegek körében.

**Módszerek** – A keresztmetszeti kérdőíves kutatásban 65 IBS- és 65 PD-beteg vett részt, mindannyian klinikai diagnózissal rendelkező betegek. Méréseszközök: Kötődési Stílus Kérdőív, Közeli Kapcsolati Tapasztalatok Skála és Szülői Bánásmód Kérdőív.

**Eredmények** – A bizonytalan kötődés (80,0 vs. 63,1%) és a szülői elhanyagolás (35,4 vs. 16,9%) gyakorisága egyaránt magasabb volt az IBS-csoportban, mint a pánikbetegeknél ( $\chi^2_{(1)}=4,571$ ,  $p=0,033$ ;  $\chi^2_{(3)}=7,831$ ,  $p=0,050$ ). A biztonságos kötődés szignifikánsan gyakrabban fordult elő optimális, mint szuboptimális apai bánásmód esetében (75,0% vs. 21,9%;  $\chi^2_{(1)}=19,408$ ,  $p<0,001$ ). A többváltozós bináris logisztikus regresszió elemzés eredményei szerint az optimális apai bánásmód a háttérváltozók kontrollja mellett is szignifikánsan előre jelzi a biztonságos kötődést (OR=9,26,  $p=0,001$ ).

**Megbeszélés** – Mindkét csoportban nagy gyakoriságú volt a bizonytalan kötődés, különösen IBS-ben. Az anyai bánásmód tekintetében hasonló mintázat mutatkozott, míg az apai bánásmód esetében eltérő. Ez jelzi a fejlődépszichológiai hasonlóságokat a tünetek tekintetében különböző két kórképnél. Míg az anyai bánásmód nem jelezte előre a felnőtt kötődési biztonságot, az apai bánásmód kimutatható összefüggést mutatott azzal, pszichoterápiás implikációkat kínálva fel. Olyan kötődési funkciók, mint a válasz készség, az egymásra hangolódás és az érzelmszabályozás fontos szerepet játszanak a terapeuta-beteg kapcsolatban is.

**Kulcsszavak:** kötődés, irritábilis bél szindróma, pánikzavar, szülői bánásmód

Correspondent: István PÉNZES PhD, Semmelweis University, Institute of Behavioural Sciences; 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Phone: (06-20) 342-7018. E-mail: penzeslaszloistvan@gmail.com

Érkezett: 2016. április 23. Elfogadva: 2016. május 24.

Attachment theory and research originated with the works of *Bowlby*<sup>1</sup> and *Ainsworth*<sup>2</sup>, who described and analyzed events and experiences of the child-parent relationship. Later on, attachment proved to be applicable in research on adolescent and adult relationships, concerning psychosocial development, interpersonal patterns, affect regulation, coping with stress and quality of life as well. The attachment paradigm is widely used for understanding psychopathological conditions, as insecure attachment is a substantial early factor in the development of clinical disorders. Psychopathological disorders can develop through mediating factors based on disturbed attachment. A general aim of the current psychotherapeutic methods was to enhance the security of attachment<sup>3</sup>.

Secure early attachment experiences promote emotional development by providing a safe basis for the individual to explore the extrafamilial world. Securely attached children not only learn to trust the world and seek support in distress, they also develop higher competencies in affection regulation and problem solving<sup>4</sup>.

Based on recurrent early attachment experiences, children create cognitive-emotional representations and behavioral dispositions, called internal working models (IWM)<sup>1</sup>. These models represent how they and their caregivers are expected to behave. Working models of self and relevant others function as cognitive structures, according to which people select, organize and store attachment-related information during moments of distress<sup>5</sup>. Working models remain relatively stable through the life span. The attachment system can function similarly in adulthood as in infancy, thus extending the attachment theory to adult relationships<sup>4</sup>. With the mother-child disattunement in the background, insecure attachment leads to specific relationship behavior for patients with functional somatic complaints<sup>5</sup>. For irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder (PD) attachment theory can provide an integrative perspective about the interplay of cognitive, affective, behavioral and interpersonal processes, relevant for understanding these diseases<sup>6</sup>.

### Differences and similarities between IBS and PD

IBS is the most common functional gastrointestinal disorder seen in primary care (3%) and gastroenterology practice (40–50%) with a life-long prevalence of 10–25%. IBS is defined as lower abdominal pain, disturbed defecation and bloating in the absence of any structural or biochemical abnormal-

ities, which would underlie these symptoms. Symptoms are related to abnormalities in motility and visceral sensation, influenced by psychosocial factors via the brain-gut axis<sup>7</sup>. Dysfunctions of the gastrointestinal tract in IBS appear as altered bowel function, associated with pain or discomfort in the absence of any organic disease<sup>5</sup>. According to the biopsychosocial model, early life factors influence later psychosocial factors, physiological functioning and their interaction via the central and the enteric nervous system axis, including the susceptibility for developing IBS<sup>7</sup>.

Psychodynamic model of PD<sup>8</sup> hypothesized an attachment-based vulnerability for people with inborn neurophysiological sensitivity, where the loss of relationship security will lead to a panic attack. PD patients inherit a sensitive fear mechanism and intensive separation anxiety, which influences their adult attachment styles<sup>8</sup>. Similar subcortical process is present in the biological basis of adult attachment insecurity and PD suggesting a deep relationship between them<sup>5</sup>. Amygdala hyperactivity might be one of the underlying mechanisms of experiencing negative emotions and anxiety in insecurely attached individuals, which may also explain the transgenerational aspects of attachment: insecure parents respond inconsistently to infant signals or reject their infants' attachment behavior<sup>5</sup>.

The relationship of IBS, coping, attachment and quality of life was investigated in patients suffering from colitis ulcerosa. Secure attachment was significantly more frequent in the healthy control group, while insecure attachment primarily characterized the IBS patients<sup>7</sup>. *Maunder* and *Hunter*<sup>5</sup> reported the association between PD and functional gastrointestinal diseases. The comorbidity of IBS and PD was 40-50% from both perspectives<sup>8</sup>. Therefore, in present study the leading diagnosis of the patients was used.

The relationship between two anxiety disorders can be interpreted with attachment-based mentalization theories<sup>9</sup>. The intrapsychic tension cannot find symbolic or interpersonal processing facility on account of the symbolization and mentalization deficits<sup>10</sup>. Similar disturbances of attachment and parental bonding experiences can be hypothesized in the case of IBS and PD, as attachment theory describes life-long patterns of responses to threat, learned during the interaction between the infant and the primary caregiver. Additionally, attachment insecurity and affectionless or neglectful parenting can lead to psychosomatic risk through three mechanisms: increased susceptibility to stress, increased use of external affect-regulators and altered help-seeking behavior<sup>5</sup>.

Psychopathologies based on attachment disorders are interpreted as the inability to process emotional stress in a symbolic, mentalized way. This deficit originates in the primary caretaker's failure to supply his or her child with the necessary symbolic tools for emotion regulation<sup>10</sup>. In this respect, parental bonding style is essential during the early years, as the perceptions about the availability of attachment figures provide significant sources of variation in the subsequent emotional regulation tendencies.

*Liotti's* dissociation model<sup>6</sup> suggests that somatic reactions serve a protective role. When attachment is damaged, the body bypasses the use of language. This may result in psychosomatic dysfunctioning or in disturbances of normal physical functions. If so, the emotional processes cannot be recognized symbolically, but in a primitive, nonverbal way by producing physical dysfunctions. Concerning attachment, this can have a special relevance as communicating through organic illness provides access to caretakers, and in later life to the partner. Several psychodynamic models suggest that the anxiety is closer to the consciousness in case of anxiety symptoms than in case of bodily symptoms; while intrapsychic defenses work on a somatic level in psychosomatic illnesses. The functional syndromes are dissociated from the emotional and reflective process<sup>9</sup>.

The exploration of attachment patterns and their consequential vulnerability for certain psychopathological conditions can give reference points when selecting forms of treatment. Therefore, the aim of the present study was to examine the attachment style and the parental bonding style in patients suffering from IBS and PD. It was hypothesized that insecure attachment and suboptimal parental bonding will appear with a high frequency in both groups. Furthermore, the study aimed to investigate the relationship between perceived parental bonding memories and the adult attachment style in IBS and PD patients. On the basis of this clinical study, psychotherapeutic implications will be drawn.

## Methods

### PARTICIPANTS AND PROCEDURE

Convenience sampling was used in this cross-sectional, questionnaire-based study. Participants were selected from hospital patients in psychiatric departments and undergoing gastroenterological surgeries in Budapest. Informed consent was provided to all participants. They were not remunerated for

participation and taking part in the study was voluntary. Altogether, 141 subjects filled out the questionnaires, of which 11 were excluded owing to their difficulties of cooperation or comprehension.

The final sample consisted of 130 subjects; 65 had IBS, 65 had PD as a main diagnosis. With regard to comorbidity, according to the participants' own admission and ambulant sheets, 27.7% (N=18) of IBS patients have already experienced at least one panic attack, and 35.4% (N=23) of PD patients have already suffered from functional bowel symptoms. Altogether 65.4% (N=85) of the participants were female. The proportion of females was significantly higher in the sample ( $\chi^2_{(1)}=12.308$ ,  $p<0.001$ ), than the proportion of males. Mean age was 40.7 years (SD=12.79 years; range: 20–75 years). Most of them (96.2%, N=125) were inhabitants of Budapest. Education level was predominately intermediate at 61.5% (N=80) of the subjects and 38.5% (N=50) had higher education (college or university degree). Only 3.8% (N=5) of the participants were students, 67.7% (N=88) were employed, 20.0% (N=26) were retired and 8.5% (N=11) were unemployed. While 37.7% (N=49) of the participants were single, 62.3% (N=81) lived in a relationship (marriage or cohabitation). Only one of the demographic variables was significantly different between the two groups: higher education was significantly more frequent among IBS patients than in the PD group (47.7% vs. 29.2%, respectively,  $\chi^2_{(1)}=4.680$ ,  $p=0.031$ ).

### MEASURES

*Sociodemographic data:* Gender, age, marital status, residence, educational level and labor market status of the respondents were gathered.

*Attachment Style Questionnaire (ASQ)*<sup>11</sup> is a 40-item screening tool containing five scales. One of the scales (confidence in self and others) reflected secure attachment, while the four other scales (discomfort with closeness, relationships as secondary factor, need for approval and preoccupation with relationships) referred to insecure attachment. The items were rated on a 6-point Likert-type scale from "I do not agree at all" (1) to "I definitely agree" (6). Higher scores on the scales reflected increased intensity of the experienced emotions in all five attachment dimensions. The questionnaire possessed adequate psychometric properties.

*Experiences in Close Relationships Scale – Revised (ECR-R)*<sup>12</sup> is a 36-item questionnaire measuring adult attachment style with two independent scales. *Dismissing Attachment Scale* measured the

inclination to emotionally restrain from intimate relationships and experience fear in attachment, or avoid situations implicating self-disclosure. This dimension is reliable for the regulation of attachment behavior. The *Attachment Anxiety Scale* measured the person's disposition to experience fear from separation, as well as the claim to be accepted and the extent of distress when the significant other is not available. The items were rated on a 7-point Likert-type scale from "not at all typical for me" (1) to "completely typical for me" (7). Higher scores reflected a higher level of anxiety or dismissal. The psychometric properties of the questionnaire were satisfactory<sup>12</sup>. With this questionnaire, four types of adult attachment styles can be distinguished:

1. Secure attachment: low anxiety and low dismissal.
2. Preoccupied attachment: high anxiety and low dismissal.
3. Fearful attachment: high anxiety and high dismissal.
4. Dismissive attachment: low anxiety and high dismissal.

*Parental Bonding Instrument* (H-PBI)<sup>13</sup> is a 25-item questionnaire, measuring how respondents were raised by their parents during the first 16 years of their lives. The PBI contains two bipolar scales. The dimension of *care* spanned between care and indifference, while the dimension of *overprotection* spanned between overprotection and autonomy. The items were rated on a 4-point Likert-type scale from "very unlike me" (0) to "very like me" (3). Higher scores reflected higher intensity of parental bonding. Based on the two bipolar parenting dimensions, four parenting styles can be identified:

1. High care and low overprotection is conceptualized as "*optimal parenting*".

2. High care and high overprotection is conceptualized as "*affectionate constraint*".

3. Low care and high overprotection is conceptualized as "*affectionless control*".

4. Low care and low overprotection is conceptualized as "*neglectful parenting*".

Cut-off point of the care scale was 27 points for mothers and 24 points for fathers. Cut-off point of the protection scale was 13.5 points for mothers and 12.5 points for fathers.

Internal consistency of the scales was satisfactory in every case. Cronbach's alphas are provided in **Table 1**.

#### DATA ANALYSIS

To estimate the internal consistency of the questionnaires, Cronbach's alphas were calculated. To compare the groups, chi-squared test and independent samples t-tests were conducted. Cohen's *d* was estimated to measure the effect size of the difference. The predictors of secure adult attachment were tested with hierarchical multiple binary logistic regression analysis.

## Results

#### CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

Descriptive statistics, internal consistency of the questionnaires and comparison of the two patient groups are detailed in **Table 1**. Among the attachment-related variables, a significant difference was found only in one case: IBS group was characterized by significantly higher relationship anxiety ( $t_{(128)}=2.370$ ,  $p=0.019$ , Cohen's  $d=0.42$ ), than the PD group. With regard to parental bonding, pater-

**Table 1.** Comparison of the IBS and PD groups according to the psychological variables

Variables	Cronbach's $\alpha$ (item number)	IBS (N=65) Mean (SD)	Panic disorder (N=65) Mean (SD)	<i>t</i>	Cohen's <i>d</i>
Relationships as secondary (ASQ)	0.73 (7)	19.4 (5.98)	19.0 (5.83)	0.342	0.06
Need for approval (ASQ)	0.80 (7)	24.5 (7.32)	23.0 (6.52)	1.265	0.22
Discomfort with closeness (ASQ)	0.82 (10)	36.3 (8.71)	35.4 (8.65)	0.546	0.10
Preoccupation with relationships (ASQ)	0.78 (8)	30.3 (7.10)	28.7 (7.63)	1.214	0.21
Confidence in self and others (ASQ)	0.81 (8)	28.1 (7.42)	29.7 (7.63)	-1.235	0.22
Anxiety (ECR-R)	0.93 (18)	3.9 (1.25)	3.4 (1.23)	2.370*	0.42
Dismissal (ECR-R)	0.88 (18)	3.2 (0.88)	3.0 (0.96)	1.376	0.24
Maternal care (H-PBI)	0.90 (12)	21.9 (9.02)	22.7 (7.94)	-0.588	0.10
Paternal care (H-PBI)	0.89 (12)	15.8 (8.02)	19.4 (8.66)	-2.501*	0.44
Maternal protection (H-PBI)	0.88 (13)	16.4 (9.39)	16.7 (8.18)	-0.189	0.03
Paternal protection (H-PBI)	0.77 (13)	13.9 (8.02)	16.2 (7.66)	-1.678*	0.30

Notes. Interpretation of the effect sizes (Cohen's *d*): 0.20 means small effect, 0.50 moderate effect, 0.80 high effect). \*  $p<0.05$ .



nal care was significantly higher, and paternal overprotection tended to be higher in the PD group than in IBS group ( $t_{(128)}=-2.501$ ,  $p=0.014$ , Cohen's  $d=0.44$ , and  $t_{(128)}=-1.678$ ,  $p=0.096$ , Cohen's  $d=0.30$ , respectively).

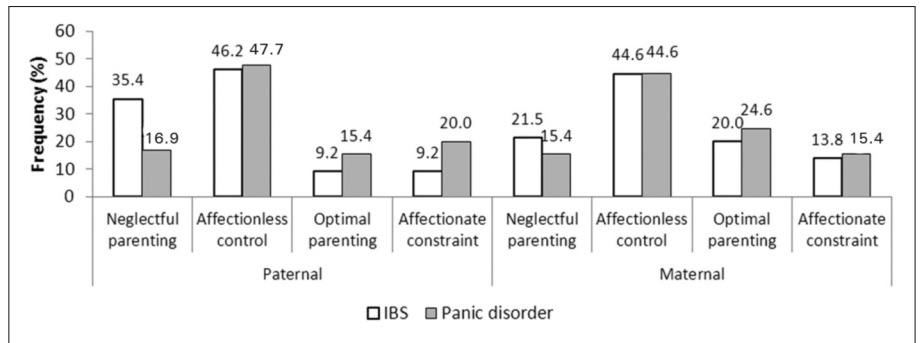
THE OCCURRENCE OF ATTACHMENT TYPES AND PARENTAL BONDING STYLES FOR THE SAMPLE

According to the results, 20.0% (N=13) of the IBS group had secure attachment, 46.2% (N=30) had fearful, 26.2% (N=17) had preoccupied and 7.7% (N=5) had dismissive attachment style. In the PD group, 36.9% (N=24) of the respondents were characterized with secure attachment. Fearful attachment was found in 26.2% (N=17) of the respondents, while both preoccupied and dismissive attachment styles appeared in 18.5% (N=12) of the respondents. A significant difference was found in the frequencies of certain attachment types between the IBS and the PD groups ( $\chi^2_{(3)}=10.610$ ,  $p=0.014$ ). Considering the relatively low number of subjects in each attachment category, attachment types were dichotomized by combining the insecure types. Insecure adult attachment was significantly more frequent among the IBS patients than in the PD group (80.0% vs. 63.1%;  $\chi^2_{(1)}=4.571$ ,  $p=0.033$ ).

With respect to paternal bonding, optimal parenting was present in 9.2% (N=6) of the IBS patients and in 15.4% (N=10) of the PD group ( $\chi^2_{(1)}=1.140$ ,  $p=0.286$ ). For maternal bonding, optimal parenting was found in 20% (N=13) of the IBS patients and in 24.6% (N=16) of the PD group ( $\chi^2_{(1)}=0.399$ ,  $p=0.527$ ). Significant differences were not found in the frequencies of maternal bonding types between the two patient groups ( $\chi^2_{(3)}=1.030$ ,  $p=0.794$ ). However concerning the paternal bonding types, a tendency-level difference was found ( $\chi^2_{(3)}=7.831$ ,  $p=0.050$ ): neglectful parenting occurred more frequently among IBS patients, while in the PD group affectionate constraint was present with a higher frequency. Frequencies of each parental bonding type are illustrated in **Figure 1**.

THE RELATIONSHIPS OF PARENTAL BONDING AND ADULT ATTACHMENT

In the case of suboptimal maternal bonding, secure attachment was present only in 24.8% of the respondents, while with optimal maternal bonding 41.4% of the respondents had secure attachment.



**Figure 1.** The frequency of parental bonding types for the sample

Maternal bonding showed a tendency-level relationship with adult attachment ( $\chi^2_{(1)}=3.059$ ,  $p=0.080$ ). The frequency of secure attachment was significantly higher for optimal paternal bonding than with suboptimal paternal bonding (75.0% vs. 21.9%,  $\chi^2_{(1)}=19.408$ ,  $p<0.001$ ).

The relationship of parental bonding and adult attachment was also tested with hierarchic multiple binary logistic regression analysis. In the first model, maternal and paternal bondings were included. The second model adjusted for the diagnosis. The third model controlled for gender, age and educational level as well. According to our results, paternal bonding had a significant relationship with attachment in all three models. PD group had tendency-level higher odds for being characterized by secure attachment, than the IBS group. The third model accounted for 25.2% of the variance. Results are detailed in **Table 2**.

**Discussion**

Perceived threat leads to attachment system activation in several psychopathological syndromes, attachment patterns and parental bonding experiences determine the selection of strategies when coping with distress<sup>6</sup>. Therefore, relationship experiences with their underlying attachment patterns and parental bonding representations were explored in patients suffering from the etiologically and psycho-dynamically neighboring IBS and PD in order to draw psychotherapeutic implications.

According to our results, IBS patients were characterized with a high frequency of insecure attachment (80%). Congruently, the integration of emotional experiences is more incoherent in IBS than in PD for their disturbances in the early mother-infant dyadic attachment patterns. The mentalization and the reflective functions in IBS are less effective than in PD. That leads to the verbal and narrative

**Table 2.** Predictors of secure adult attachment

Variables	Significance (p)	OR (95% CI)	Nagelkerke R <sup>2</sup>
Model 1			
Paternal bonding (Ref.: suboptimal)	<0.001	9.73 (2.85, 33.25)	18.8%
Maternal bonding (Ref.: suboptimal)	0.324	1.62 (0.62, 4.23)	
Model 2			
Paternal bonding (Ref.: suboptimal)	<0.001	9.42 (2.71, 32.80)	22.1%
Maternal bonding (Ref.: suboptimal)	0.355	1.58 (0.60, 4.17)	
	Diagnosis (Ref.: IBS)	0.068	2.22 (0.94, 5.21)
Model 3			
Paternal bonding (Ref.: suboptimal)	0.001	9.26 (2.61, 32.86)	25.2%
Maternal bonding (Ref.: suboptimal)	0.309	1.70 (0.61, 4.70)	
Diagnosis (Ref.: IBS)	0.092	2.15 (0.88, 5.22)	
Sex (Ref.: male)	0.095	0.47 (0.20, 1.14)	
Age	0.824	1.00 (0.96, 1.03)	
Education (Ref.: at most intermediate)	0.377	0.65 (0.25, 1.68)	

problems of these patients, this is the background of alexythymia concepts<sup>9, 10</sup>. This could be explained by the common interpersonal and communicational problems in functional syndromes<sup>10</sup>. Early childhood attachment experiences influence the development of interpersonal sensitivity imagination and other cognitive skills involved in affect regulation. Insecure adult attachment is associated with factors involved in the development of chronic pain, such as lower pain thresholds, less pain control, hypervigilance to pain, catastrophizing about pain<sup>4</sup>, explaining the interoceptive- and pain sensitivity of IBS patients. Insecure attachment was present in nearly two-thirds of the respondents. Both childhood and adult attachment disturbances were crucial factors in the pathogenesis of anxious attacks. The ability to cope and defeat separation anxiety is a result of an early learning process, based on attachment experiences. When the internal working model is based on insecure attachment, it is ineffective for coping with separation anxiety, which supports the findings of a high frequency of insecure attachment among those with PD<sup>8</sup>.

With regard to parental bonding, optimal parenting had a low frequency among the participants (maternal: 22.3%, paternal: 12.3%). With regard to maternal bonding, IBS and PD groups showed similar patterns, while in paternal bonding an apparent difference was observed. Paternal affectionate constraint showed a higher frequency in PD than IBS patients (20.0% vs. 9.2%, respectively). Affectionate constraint suggests the emotional presence of the father, even with possible forces or strong boundaries given by the father<sup>9</sup>. Paternal negligence was more frequent in IBS than in PD (35.4% vs. 16.9%, respectively). Drawing from *Mahler's* rapprochement stage, the father represents the way to the world, he protects the ego from the regressive relapse to the symbiosis with the mother during the

practicing sub-phase of the separation-individuation process<sup>9</sup> thus explaining the relationship of IBS and paternal negligence. Higher levels of rejection and hostility among fathers correlated with functional syndromes and somatization. Furthermore, paternal parenting behaviors showed higher predictive value for somatization, than abuse, age, and gender. This can be explained through the disruptions of parenting-quality, causing dramatic, long-term changes in stress reactivity for IBS patients<sup>5</sup>. In IBS, the level of symptoms may reflect the bodily experiences of the early mother-child relationship. Psychosomatic patients tend to express themselves and regulate their relationships through their physical complaints. *Fonagy* and colleagues<sup>9</sup> claimed that during the practicing sub-phase of the separation-individuation process from the mother, the father encourages the infant's autonomic, impulsive, aggressive attitudes. The lack of symbolization and the paternal bonding experiences increases the patients' vulnerability to physical syndromes<sup>10</sup>.

The father-child relationship can be described as a "sensitive play attachment"<sup>14</sup>: this relationship provides security through delicate and challenging support when the child's exploratory system is aroused. The mother's duty is to nurture and pay attention to the infant's needs, while the father's role is rather described by setting boundaries and testing reality. The father is positioned between the mother and the infant. Therefore, if the infant has intolerable attachment experiences with the mother, the father can serve as a container for the untreatable aspects of the experience<sup>15</sup>. Patients with anxiety symptoms are generally more effective in self-reflectivity and mentalization than individuals with functional bodily symptoms. In psychotherapy research and practice it was well established, that the psychic emergency gives better basis to work

with intrapsychic tension in case of anxiety disorders (i.e. in panic attacks) than in bodily symptoms<sup>3</sup>.

Our results showed that optimal paternal care was associated with higher frequency of security in adult attachment. The four important aspects of optimal paternal care are: play, attachment, closeness or involvement and the indirect role of father through influencing the mother<sup>14</sup>. The father–infant’s sensitive play in attachment was a better predictor of adolescents’ secure attachment to peers than the early mother–child attachment. Paternal play seems to promote an active, competitive, autonomous attitude in children with beneficial effects on sociocognitive development. It also serves as a buffer against early separation and anxiety from strangers or novelty. During physical play, fathers tease their children to destabilize and test them, emotionally and cognitively. Regularities and irregularities are equally important for cognitive development and to learn to deal with unexpected events<sup>15</sup>. Maternal “inputs” did not consistently correlate with indices of their children’s development in longitudinal studies, whereas paternal “inputs” did. Teenagers’ sense of self-worth was predicted by the quality of play with their fathers during their childhood<sup>14</sup>. Paternal play styles predicted later socio-emotional development. Moreover, paternal involvement predicted adult’s adjustment better than maternal involvement did<sup>15</sup>. According to our results, optimal paternal bonding significantly predicted secure attachment after controlling for potential background variables (such as sex, age, and education), maternal bonding and the diagnosis as well, while maternal bonding was not a significant predictor for attachment security. Our findings were congruent with the results of *Flouri and Buchanan’s* study<sup>15</sup> using a teenage sample, in which the father–infant’s sensitive play attachment was a better predictor of adolescents’ secure attachment to peers than the early mother–child attachment. Our results highlighted the developmental similarities of these two, symptomatically different disorders.

The present study has limitations that must be acknowledged. The cross-sectional research design did not enable making causal inferences. Future research should use longitudinal designs to examine the long-term effects of parental bonding and attachment on the development of IBS and PD. Owing to the convenience sampling method, the generalizability of the results is restricted. Due to the small sample size, the statistical power of some analyses could be weak, while the confidence intervals of the odds ratios were broad. The higher edu-

cational level among the IBS group could have contributed to the differences found between the two patient groups. As the role of paternal bonding proved to be influential, further studies should investigate the phenomenon in single-parent families or with mothers raising their child alone.

A merit of the present study was working with a well-defined clinical population, where each participant had a proper medical diagnosis. Compared to average clinical populations the sample size could be considered relatively high. Furthermore, this was the first Hungarian study ever implemented concerning the characteristics of adult attachment and parental bonding, in both IBS and PD.

### Implications for psychotherapy

The more advantageous therapeutic prognosis of PD compared to IBS can originate from its awareness-raising symptoms and the striking demand for help. Patients suffering from IBS more frequently tend to isolate themselves from the surrounding social and medical system owing to their interpersonal difficulties<sup>5,7</sup>. Adverse early experiences with primary caregivers are stored in dysfunctional IWM, explaining the pathogenic effect of attachment insecurity, which undermines proximity seeking to other persons. Therefore it hinders the important mechanism of regulating distressing emotions, and leads to anxiety in attachment as well as to a deficit of expressed emotions in functional syndromes like IBS<sup>3,10</sup>.

Emotional schemas begin to develop during infancy, first through subsymbolic, then symbolic-nonverbal, later on through symbolic-verbal processes. Intact, well-functioning linguistic representations and symbol formation may ensure protective functions when structuring various inputs from the body and the outside world<sup>9,10</sup>. These schemas and representations are disturbed in functional syndromes, causing bodily symptoms through dissociative processes<sup>6</sup>. Dissociation and non-reflective processes not only protect against anxiety, but also have elaborative functions. The mind tries to repair and reorganize emotional schemas through dissociation by using a part of the body to create symptoms with symbolic meanings<sup>6,10</sup>. In the early attachment periods, different components of an experience can be connected by a referential process within the course of mirroring and social biofeedback regulation of the mother–infant dyad, underlying the relationship of attachment and these symptoms through various ways<sup>9</sup>.

Our results revealed that optimal maternal

bonding does not predict adult attachment security, while paternal bonding does, emphasizing the therapeutic relevance of paternal bonding and attachment for IBS and PD. Responsiveness, attunement and affect-modulation can lead to either secure or insecure attachment in the course of the parent-infant interaction. Similar principles can be applied to the psychotherapist-patient relationship. Providing a secure basis, emergence of a shared narrative, processing of affections and coping with loss are elemental in effective psychotherapies. Attachment theory suggests these components as the ethological and biological foundation of psychotherapy<sup>3</sup>.

Identity is developed via the caretaker's mirroring with regard to the child's internal experiences with affection<sup>9</sup>. From the beginning, the somatic pressure acquires an intersubjective dimension, marking the point where the transition from the somatic to the psychological takes place. The perception of social support is determined by the attachment style and the experienced parental sensitivity. Psychotherapy takes the place of the original attachment relationship to reestablish it. The psychotherapist must take a supporting and mirroring position. The father's function is the regulating fac-

tor, responsible for the symbolic shaping of the symptom. Therefore, a psychotherapist should take up a position, which is similar to the father's<sup>3</sup>.

The primary task is to find a living language, which is able to open new interpersonal conversations instead of bodily symptoms, to give possibilities for symbolization<sup>10</sup>. Similar to attachment figures, psychotherapists help their patients to create patterns of affect regulations through relationship experiences. As the dyadic regulation of emotions, attachment helps the patients to become skilled in the exploration and awareness of their bodily experiences<sup>6</sup>. A patient, who cannot articulate his or her own dissociated or disavowed experience, will evoke it in others, enact it with others, or embody it. The psychotherapeutic relationship has the potential to generate fresh patterns of affect regulation, similarly to attachment<sup>3</sup>.

Considering the limitations as well, our study suggests that the ability for effective emotion regulation, evolved from secure attachment experiences, enables the patients to cope with distress. The unbearable emotions can be digested in the course of psychotherapy by refining the ability for symbolization and mentalization<sup>3, 10</sup>.

## REFERENCES

1. Bowlby J. A secure base. New York: Basic Books; 1988.
2. Ainsworth MS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1978.
3. Holmes J. The search for the secure base: Attachment theory and psychotherapy. East Sussex: Brunner-Routledge; 2001.
4. Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. In: Sperling MB, Berman WH (eds.): Attachment in adults: Clinical and developmental perspectives. New York: Guilford; 1994. p. 122-58.
5. Maunder RG, Hunter JJ. Attachment and psychosomatic medicine: developmental contributions to stress and disease. *Psychosom Med* 2001;63:556-67. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-200107000-00006>
6. Liotti G. Trauma, dissociation, and disorganized attachment. *Psychother* 2004;41:472-86. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-3204.41.4.472>
7. Túry F, Újszászy L. The role of psychotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome (A pszichoterápia szerepe az irritábilis bél szindróma kezelésében). *Mentálhig Pszichoszomat* 2000;2:57-66. (Hungarian)
8. Dattilio FM, Salas-Auvert JA. Panic disorder: Assessment and treatment. Austin: Tucker; 2002.
9. Fonagy P, Gergely G, Jurist E, Target M. Affect regulation, mentalization and the development of self. New York: Other Press; 2002.
10. Taylor GJ. Symbolism, symbolization, and trauma in psychosomatic theory. In: Aisenstein M, Rappoport de Aisemberg E (eds.). *Psychosomatics today: a psychoanalytic perspective*. 2010; London: Karnac Books. p. 181-99.
11. Hámori E, Dankháziné Hajtman E, Horváth Szabó K, Kézdy A, Martos T. Attachment patterns in adulthood – The Hungarian version of the Attachment Style Questionnaire (Kötődési minták felnőttkorban – A Kötődési Stílus Kérdőív (ASQ) magyar változata). Budapest: Károli Gáspár Egyetem; 2014. (Hungarian)
12. Nagy L. A new alternative to measure adult attachment: The Experiences in Close Relationships Scale (A felnőtt kötődés mérésének egy új lehetősége: a Közvetlen Kapcsolatok Élményei kérdőív). *Pszichológia* 2005;25:223-45. (Hungarian)
13. Gervai J. Parental Bonding Instrument (H-PBI): The Hungarian version of the Parental Bonding Instrument (PBI) (Szülői Bánásmód Kérdőív (H-PBI): A Parental Bonding Instrument (PBI) magyar változata). *Magy Psychol Sz* 1999;54:551-66. (Hungarian)
14. Grossmann K, Grossmann KE, Fremmer-Bombik E, Kindler H, Scheurer-Englisches H, and Zimmerman P. The uniqueness of the child-father attachment relationship. *Soc Dev* 2002;11:307-31. <http://dx.doi.org/10.1111/1467-9507.00202>
15. Bögels S, Phares V. Fathers' role in the etiology, prevention and treatment of child anxiety: A review and new model. *Clin Psychol Rev* 2008;28:539-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.011>



# AZ ACTIVE-C NYAKI PORCKORONG-PROTÉZIS HASZNÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

MISIK Ferenc<sup>1</sup>, BÖÖSI Martina<sup>2</sup>, PAPP Zoltán<sup>1</sup>, PADÁNYI Csaba<sup>1</sup>, BANCZEROWSKI Péter<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Schweizer Paraplegiker Zentrum, Nottwil, Switzerland

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0335>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## OUR EXPERIENCE WITH THE USE OF ACTIVE-C CERVICAL PROSTHESIS

Misik F, MD; Böösi M, MD; Papp Z, MD;  
Csaba Padányi MD; Banczerowski P, MD, PhD  
*Ideggyogy Sz* 2016;69(9-10):335-340.

**Célkitűzés** – A nyaki porckorongsérvek kezelésében a legelterjedtebb műtéti eljárás évtizedekig az előlő feltárásból végzett dekompreszió és a szomszédos csigolyák fúziójával járó rögzítés volt. A nyaki porckorong-protézisek alkalmazásával lehetővé vált, hogy az érintett szegmentum mozgásai megmaradjanak, feltételezhetően csökkentve a szomszédos csigolyák és porckorongok túlterhelését. Célunk az intézetben 2010 óta használt Active-C porckorong-protézissel operált betegeink követése, panaszaik változásával és a porckorong-protézis működésével, esetleges nem kívánt következményeivel kapcsolatos információk gyűjtése.

**Kérdésselvetés** – Hatékony eljárásnak tekinthető-e az Active-C porckorong-protézis alkalmazása?

**Módszer** – Betegeinket (25 fő) legalább két éven át, 2010 és 2013 között követtük, mely során neurológiai állapotfelméréseket, illetve funkcionális nyaki röntgenvizsgálatokat végeztünk. A betegek panaszait a Visual Analogue Scale, Neck Disability Index és a Cervical Spine Outcomes Questionnaire kérdőívek segítségével mértük fel. Kontrollcsoportként egy szegmentumot érintő, fúziós nyaki műtéten átesett betegeket választottunk.

**Eredmények** – A vizsgálati csoportban a Neck Disability Index skála alapján 18 hónap elteltével hét fő volt panaszmentes, tizenkét fő enyhe, míg hat fő közepesen súlyos panaszokat jelzett. A kontrollcsoportban nyolc fő volt panaszmentes, tizenkét fő enyhe, négy fő kifejezettebb panaszokról számolt be. A porckorong-protézissel operált betegek esetén a Visual Analogue Scale alapján átlagosan a kisugárzó fájdalom 8,6-ről 1,84-re, az axiális fájdalom 6,6-ről 1,92-re csökkent másfél évvel a műtét után ( $p < 0,01$ ). Az operált huszonöt főből összesen három beteg esetében nem volt észlelhető érdemi mozgás a porckorong-protézis szintjében.

**Következtetés** – A nyaki porckorong-protézis alkalmazása az eddigi rövid, illetve középtávú vizsgálatok alapján hatékony eljárásnak tekinthető, ugyanakkor a porckorong-protézis alkalmazásának esetleges előnyei hosszú távon dönthetők el, ezért további vizsgálatok szükségesek.

**Kulcsszavak:** Active-C, protézis, nyaki porckorongsérvek

**Objective** – The most widely used surgical procedure in the treatment of cervical spine disc hernias have been the anterior cervical discectomy and fusion for decades. The usage of cervical disc prostheses enabled us to preserve the movements of the affected segments, hereby reducing the overexertion of the adjacent vertebrae and discs. Our goal is to follow our patients operated with Active-C prosthesis (which is used in the Institute since 2010) to gather information about the change of their complaints and about the functioning and unwanted negative effects of the prostheses.

**Question** – Is the usage of Active-C prosthesis an efficient procedure?

**Methods** – Between 2010 and 2013, performing the survey of neurological conditions and functional X-ray examinations. We measured the complaints of the patients using the Visual Analogue Scale, Neck Disability Index and Cervical Spine Outcomes Questionnaire. The control group consisted of patients who were operated in one segment using the fusion technique.

**Results** – In the study group according to the Neck Disability Index scale after 18 months, seven patients had no complaints, while twelve persons reported mild and the remaining six moderate complaints. In the control group, moderate complaints were present in four patients, while twelve patients reported mild complaints. The other eight persons showed no complaints. According to the results of the Visual Analogue Scale in the group of prosthesis, the degree of referred pain decreased from 8.6 to 1.84 one and a half years after the surgery. A decrease was observable in the case of axial pain too, from 6.6 down to 1.92 ( $p < 0.01$ ). In case of three from the twenty-five patients there was no sign of movement in the level of the prosthesis.

**Conclusions** – According to the present short- and medium-term studies, the usage of the cervical disc prosthesis can be considered as an efficient procedure, but at the same time the advantages can only be determined in the long run, therefore further following and studies are required.

**Keywords:** Active-C, prosthesis, cervical discus hernia

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. BANCZEROWSKI Péter, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, 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](mailto:banczerowski.peter@med.semmelweis-univ.hu), [bancpet@gmail.com](mailto:bancpet@gmail.com)

Érkezett: 2015. november 19. Elfogadva: 2016. január 25.

A nyaki gerinc degeneratív elváltozása népbetegségnek tekinthető a fejlett országokban. Az egyik leggyakoribb hospitalizációt igénylő nyaki degeneratív kórfolyamat a nyaki porckorongsér. A panaszok jellegét nagyban meghatározza a sérv mérete, elhelyezkedése, a térszűkület nagysága, a környező idegelemek, illetve erek kompressziója.

Először az 1950-es években *Cloward*, majd *Smith* és *Robinson* közölt elülső nyaki feltárásból végzett műtéti eljárást, amellyel megfelelő dekompresszió volt elérhető nyaki spondylosisban, illetve nyaki porckorongsérben szenvedő betegeknél<sup>1, 2</sup>. A hatvanas évektől kezdődően a legelterjedtebb műtéti eljárássá vált a nyaki porckorongsérvek gyógyításában az elülső feltárásból végzett dekompresszió és a szomszédos csigolyák fúziójával járó rögzítés, többnyire a beteg saját crista iliacájából vagy fibulájából vett csontgraft (autograft) segítségével. Ezzel a módszerrel 83–99% közötti fúziós eredményt sikerült elérni egy szegment érintettsége esetén. Több szegmentum műtéti érintettsége esetén a fúziós eredmény hosszú távú csökkenésével kellett számolni<sup>3, 4</sup>. Ezen fúziós technika alkalmazható volt nyaki spondylosis és fracturák kezelésére is. Az eljárás megfelelő dekompressziót eredményezett a nyaki gerincsatorna-szűkület tekintetében, ugyanakkor a rögzítéshez használt csontgraft helyén gyakran krónikus fájdalom szindróma alakult ki, továbbá leírtak haematomaképződést, a sacroiliacalis ízület instabilitását és gyakoribb sebfertőződést is<sup>5</sup>. Az 1980-as években kezdett egyre inkább teret hódítani az intervertebralis cagek használata. Ezek funkciója megegyezik a csontgraftokéval, hasonló eredményességgel használhatóak a dekompressziót követően. Használatukkal csökken a műtéti idő, kevesebb vérvesztéssel jár a szintézis létrehozása, nincs szükség másik feltárárra, amely fokozhatja a posztoperatív lokális fájdalmakat<sup>6, 7</sup>. Hasonlóan a csontgraft használatához, ezen eljárás során is a létrehozott blokkcsigolyával szomszédos, mozgó szegmentumokra nagyobb teher hárul, ami fokozhatja a degeneráció mértékét, nagyobb valószínűséggel alakulhat ki szomszédos szegment szindróma<sup>8</sup>. A *Bydon* és munkatársai által végzett átfogó vizsgálat során a 20 éven át követett 888 nyaki fúziós műtéten átesett beteg közül 108 esetben alakult ki műtétet is igénylő szomszédos szegment szindróma<sup>9</sup>.

Tekintettel az elülső feltárásból végzett nyaki fúziós műtétek kapcsán szerzett tapasztalatokra, a technika fejlődésével lehetővé vált olyan intervertebralis porckorong-protézisek klinikai alkalmazása, amelyek által az érintett szegment mozgásának megtartása megvalósíthatóvá vált. A porckorong-protézisek használatával a korábbi műtéti eljárások-

hoz hasonlóan megfelelő dekompressziót lehet elérni az adott szegmentben, a műtéti idő számottevő növekedése nélkül. A *Harrod* és munkatársai által készített összefoglaló közlemény szerint – mely 14 tanulmány elemzésén alapul – nincs szignifikáns különbség rövid, illetve középtávon a radiológiai kép (szomszédos szegmentumok degenerációja) és a panaszok tekintetében a fúziós és a mozgásmegtartó technikák között<sup>10</sup>. A mai napig nem állnak rendelkezésre hosszú távú vizsgálati eredmények a nyaki porckorong-protézisek alkalmazásával kapcsolatban felmerülő esetleges késői szövödmények kimutatására, szomszédos szegment szindróma kialakulásának valószínűségére<sup>11, 12</sup>.

Intézetünkben 2010 óta használunk Active-C (B. Braun Melsungen AG, D-34212 Melsungen, Germany) nyaki porckorong-protéziseket. Fontosnak tartjuk annak eldöntését, hogy ha a porckorong-protézis mozgása idővel tökéletlenné válik, kialakul-e blokkcsigolya és azzal együtt kell-e szomszédos szegment szindróma kialakulásával számolni, illetve képes-e a porckorong-protézis ugyanolyan tartószerepet betölteni közepes és hosszú távon, mint a szintézis létrehozása során beültetett cage. Eddigi vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a fúziós eljáráshoz képest rövid és középtávon a mozgásmegtartó technika alkalmazásával mutatkozik-e érdemi eltérés a betegek posztoperatív panaszaiiban, illetve a műtét típusától függően milyen panaszokat tartanak fontosnak. Az irodalomban eddig fellelhető vizsgálatok többségében középtávon adnak képet a porckorong-protézisek alkalmazásával kapcsolatban. A mozgásmegtartó eljárással operált betegeinket hosszú távon tervezzük követni, hogy adatot gyűjtsünk a protézisek élettartamával, és a betegek klinikai panaszaiival kapcsolatban.

## Anyag és módszer

A 25, Active-C porckorong-protézissel implantált nyaki porckorongsérves betegünket 2010 és 2013 között követtük, átlagosan 36 hónapon keresztül (24–54 hónap). A preoperatív nyakigerinc-MR-vizsgálatok alapján igazolt degeneratív elváltozások okozta radiculopathia miatt, és legfeljebb két szegmentum érintettsége esetén történt sebészi beavatkozás. Nyaki porckorong-protézis műtéti alkalmazása kontraindikált zajló malignus vagy gyulladásoz nyakigerinc-folyamat esetén, továbbá súlyos fokú degeneratív eltérések, trauma okozta cervicalis discus hernia, súlyos os-teoporosis, OPLL, rheumatoid arthritis, kifejezett kyphosis, extrém obesitas (BMI >40) esetén. Súlyos fokú, illetve kettőnél több magasságot érintő degeneratív folyamat esetén nem

alkalmazzuk ezt a típusú műtéti eljárást, ugyanis a mozgásmegtartás lehetősége kétséges lenne<sup>13</sup>. Az általunk operált 25 beteg esetében a korábban említett kontraindikáló tényezők közül egyik sem állt fenn. A műtétek elvégzésekor a betegek kora 28 és 55 év között változott, átlagéletkoruk 41 év volt. Nemi megoszlás szerint 16 nő- és kilenc férfi beteg kezeltünk. Huszonnégy beteg esetében egy, egy személy esetében pedig kettő intervertebralis részbe helyeztünk porckorong-protézist.

A posztoperatív időszakban a 3. napon, a 6. héten, a 3., a 12. hónapban, majd félévente funkcionális nyakigerinc-röntgenvizsgálatokat végeztünk a porckorong-protézis mozgásának megítélésére. A kontrollvizsgálatok során felmértük a neurológiai állapotot a posztoperatív 6. héten, 3., 6., 12., 18., illetve 24. hónapban. Esetleges új neurológiai tünet megjelenése mellett figyeltük a szomszédos résmagasságok esetleges változását, osteophytaképződést, protézis-elmozdulást. Vizsgálataink során felmértük a betegek műtét előtti, illetve a kontrollvizsgálatok (hat hét, hat és 18 hónap) alkalmával észlelhető panaszait. Ehhez a Visual Analogue Scale-t (VAS) használtuk, amellyel a betegek a megélt axiális és kisugárzó fájdalmaikat 0–10-ig terjedő skálán osztályozták, másrészt pedig a Neck Disability Index (NDI) kérdőív magyar nyelvű változatának segítségével követtük nyomon, hogy az élet mely területén milyen mértékben befolyásolja vizsgálati csoportunk életét a nyaki degeneratív betegségük<sup>14, 15</sup>.

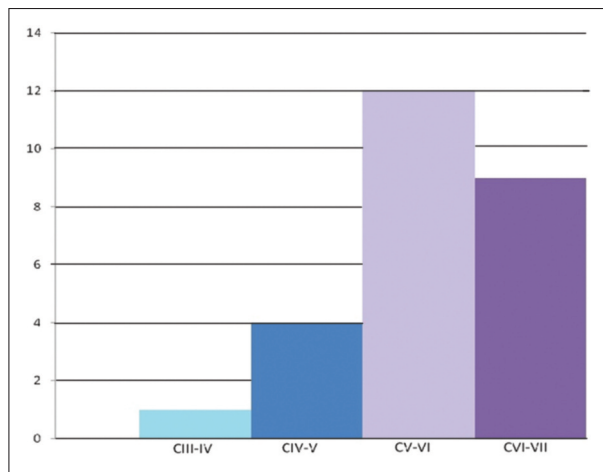
A vizsgálati csoportunk mellé 24 fúziós technikával (cage + lemez) operált beteget választottunk kontrollcsoportnak az alábbi szempontok szerint: egy szegment érintett, 65 évnél fiatalabb, 2010 és 2013 között történt műtét. A 24 beteg átlagéletkora 31 és 64 év között változott, átlagéletkoruk 45 év volt. Ebben a csoportban szintén a VAS- és NDI-teszteket használtuk állapotfelmérés céljából.

A műtéti kimenetel és egyes életmódbeli tényezők felmérése érdekében mind a két csoport esetében a Cervical Spine Outcomes Questionnaire (CSOQ) kérdőívet is használtuk 24 hónappal a műtétet követően.

A fúziós és mozgásmegtartó műtéteken átesett betegek általunk vizsgált csoportjánál a preoperatív időszakban meglévő, illetve posztoperatív időszakban jelentkező panaszok alapján összehasonlított végeztünk a műtétek sikerességével kapcsolatban, a VAS-, NDI- és CSOQ-teszteket használva.

## Eredmények

A kontrollvizsgálatok alkalmával személyesen, illetve telefonon keresztül történt betegeink követé-

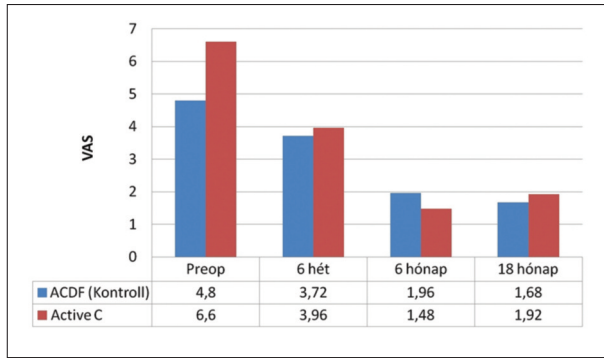


**1. ábra.** Beültetett porckorong-protézisek száma az adott résmagasságokban

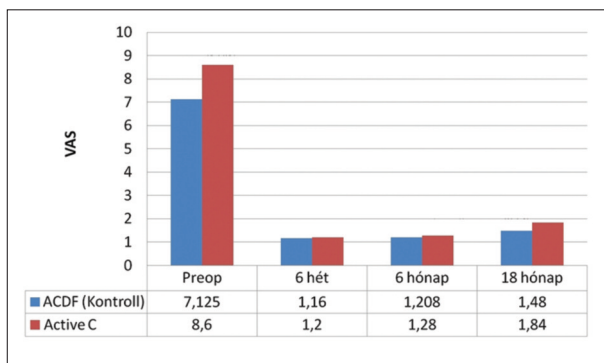
se. Oldalfunkcionális nyaki röntgenfelvételeken figyeltük az érintett vagy a szomszédos résmagasság esetleges változását, illetve a porckorong-protézis mozgását. A porckorong-protézissel operált betegek esetében a CV–VI. és a CVI–VII. rések voltak leggyakrabban érintettek (**1. ábra**). A kontrollcsoportban a CV–VI. rész volt a leggyakrabban érintett (n=12).

A fúziós műtéten átesett betegeinknél végzett nyakigerinc-röntgenfelvételeken egy beteg esetében volt látható szomszédos csigolya degenerációjára utaló eltérés 12 hónappal a műtétet követően, de a későbbiekben progresszió nem mutatkozott. Amennyiben a porckorong-protézissel operált szegmentumban osteophytaképződés vagy egyéb, a szegmentum mozgását akadályozó degeneráció lépett fel a műtét óta eltelt időszakban és emiatt nem történt effektív elmozdulás ante- és retroflexiókor, funkcionálisan blokkcsigolyához hasonló helyzet állt elő. A követés során végzett nyakigerinc-röntgenfelvételek alapján a porckorong-protézissel megoperált huszonöt beteg közül három beteg esetében volt látható blokkcsigolya-képződésre utaló jel. Egyiküknél az érintett szegmentumban csonthíd volt megfigyelhető a két csigolyatest között, ami már az egyéves felvételen látható volt. A másik két beteg esetében az érintett magasságon kívül a nyaki gerinc több szintjén is találtunk degenerációra utaló indirekt jeleket már a műtétet követő 12. hónapban. Az eddigi nyomon követés során nem igazolódott szomszédos szegmens szindrómára utaló eltérés a porckorong-protézissel operált betegeinknél, de az eddig eltelt rövid idő és a kis esetszám miatt még hosszú távú következtetést nem tudunk levonni az eredményeinkből.

A VAS-t felhasználva a klinikai tünetek értéke-



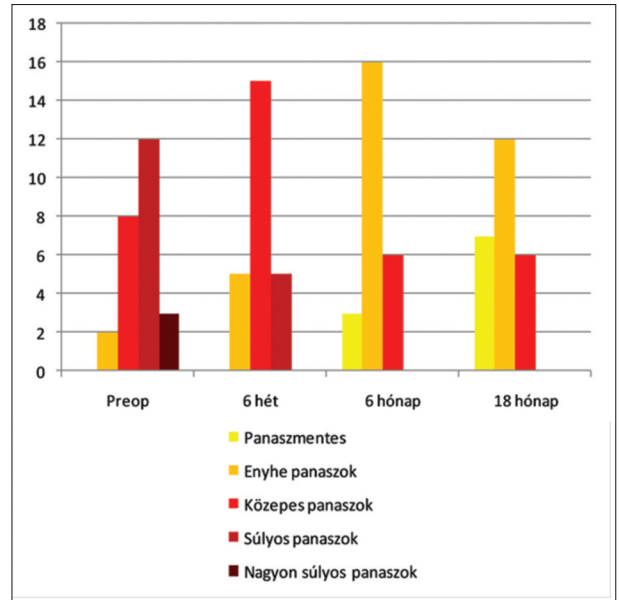
**2. ábra.** Az axiális fájdalom átlagértékei a műtét előtt és a műtétet követő időszakban



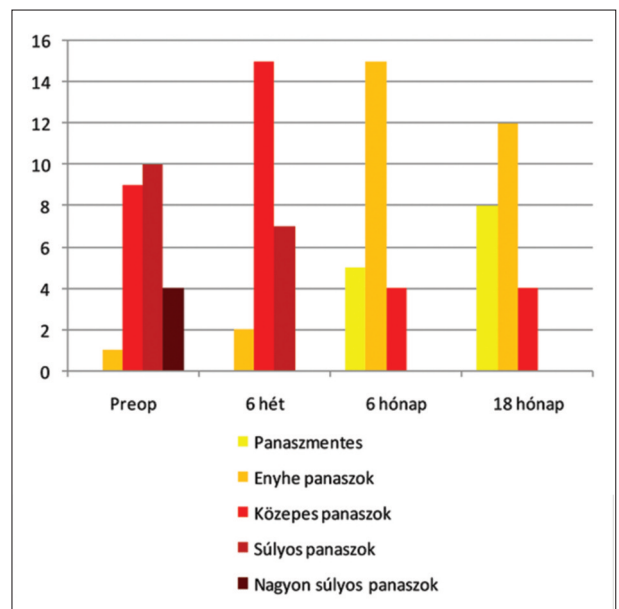
**3. ábra.** A kisugárzó fájdalom átlagértékei a műtét előtt és a műtétet követő időszakban

lésénél igazolható volt, hogy mind az axiális, mind a kisugárzó fájdalom jelentősen csökkent a preoperatív időszakhoz képest (**2., 3. ábra**). A VAS alapján a porckorong-protézissel operált betegeinknél a műtétet követő 18. hónapra átlagosan a kisugárzó fájdalom 8,6-ről 1,84-ra ( $p < 0,001$ ), az axiális fájdalom 6,6-ről 1,92-ra ( $p < 0,001$ ) csökkent. A kisugárzó fájdalom esetén 6,76, axiális fájdalom esetén 4,68 volt a csökkenés mértéke. A fúziós eljárással operált betegeinknél átlagosan a kisugárzó fájdalom 7,125-ről 1,48-ra ( $p < 0,001$ ), az axiális fájdalom 4,8-ről 1,68-ra ( $p < 0,001$ ) csökkent másfél év alatt. Itt a kisugárzó fájdalom esetén 5,64, axiális fájdalom esetén 3,12 volt a csökkenés. Mind a két vizsgált csoportban páros t-próba alkalmazásával – 1%-os szigni-fikanciaszint mellett, tekintettel a p-értékekre ( $p < 0,01$ ) – a fájdalom csökkenésének mértéke mind az axiális, mind a kisugárzó fájdalom esetén statisztikailag szignifikánsnak tekinthető.

Felmértük betegeink nyaki panaszait az NDI-skála segítségével közvetlenül a műtét előtt, továbbá hat héttel, hat és 18 hónappal a műtét után. Tizennyolc hónappal a műtét után a skálához tartozó öt súlyossági fokozat közül a porckorong-protézissel operált betegeink közül tizenketten az enyhe



**4. ábra.** Porckorong-protézissel operált betegeink nyaki panaszainak NDI általi besorolása



**5. ábra.** Fúziós műtéten átesett betegeink nyaki panaszainak NDI általi besorolása

korlátozottsággal élő kategóriába kerültek. Teljesen panaszmentesnek hét fő bizonyult, ugyanakkor a fennmaradó hat fő legfeljebb a közepes súlyosságú kategóriába tartozott (**4. ábra**). A kontrollesoport tagjainál is hasonlóan jártunk el a nyaki panaszok értékelésekor. Tizennyolc hónappal a műtét után legfeljebb közepes mértékű nyaki panaszokról négy fő számolt be, 12 fő csak enyhe korlátozottsággal élt együtt, míg nyolc fő teljesen panaszmentesnek



**1. táblázat.** Betegek által jelzett panaszok 24 hónappal az operációt követően

	ACDF (24 fő)	Active-C (25 fő)
Nyelészavar	16% (4 fő)	12% (3 fő)
Fejfájás	62,5% (15 fő)	52% (13 fő)
Éjszakai zsidbadás/fájdalom; alvászavar	41,6% (10 fő)	32% (8 fő)
Nyaki panasz emeléskor	62,5% (15 fő)	72% (18 fő)
Nyaki panasz autóvezetéskor	37,5% (9 fő)	36% (9 fő)
Nyaki panasz olvasáskor	50% (12 fő)	36% (9 fő)
Nyaki mozgásait időnként beszűkülnék érzi	54% (13 fő)	40 % (10 fő)
Nem tudja a műtét előtti munkáját végezni	29,2% (7 fő)	16% (4 fő)
Szabadidős tevékenységét zavarják panaszai	33,3% (8 fő)	16% (4 fő)
Stresszesnek érzi az életét	58,3% (14 fő)	68% (17 fő)
Lehangolt kedélyállapot	33,3% (8 fő)	44% (11 fő)
Szexuális életbeli zavar nyaki panaszok miatt	8% (2 fő)	0% (0 fő)

ACDF: elülső nyaki discectomia és fúzió

volt mondható (**5. ábra**). Az NDI- és a 24 hónappal a műtét után felvett CSOQ-kérdőív alapján a fúziós és a mozgásmegtartó műtéten átesett betegek leggyakrabban előforduló panaszait összesítettük (**1. táblázat**). Mind a két csoportban a leggyakrabban említett panaszok között szerepel a stressz, gyakoribb fejfájás, kisebb súlyok emelésekor is jelentkező nyaki fájdalom és a nyaki mozgások enyhe fokú beszűkülése. Statisztikai vizsgálaton alapuló következtetéseket a kis esetszám miatt nem lehetett még levonni.

Vizsgálatainkból látható, hogy mind az Active-C porckorong-protézissel operált betegeink, mind a kontrollcsoportba tartozó betegeink esetén a beavatkozás a nyaki és kisugárzó fájdalom jelentős csökkenését eredményezte. A követés során mind a két csoporthoz tartozó betegek jelentős állapotjavulásról számoltak be, sebgyógyulási zavar nem jelentkezett. Az eddigi vizsgálatok alapján elmondható, hogy az Active-C porckorong-protézis alkalmazása megfelel az elvárásoknak, rövid és középtávon hatékony eljárás, az említett három beteg kivételével az összes beteg esetében megfelelő mozgás volt igazolható az érintett szegmentumokban.

## Megbeszélés

A nyaki gerincszakason leggyakrabban műtéti ellátást igénylő kórfolyamat a nyaki porckorongsérv. Kezelésében elülső nyaki feltárásból csontgraft használatával hoztak létre szintézist, amely az esetek többségében megfelelő fúziót eredményezett, de nem kívánt mellékhatásként az irodalomban jelentős posztoperatív fájdalmakat és gyakori sebgyógyulási zavart írtak le. Az utóbbi évtizedekben „gold standardként” alkalmazott elülső nyaki feltárásból végzett intervertebrális cage beültetéssel és a

létrehozott szintézissel már nem volt szükség másik feltáráshoz<sup>5</sup>. Cage-ek használatával csökkent a műtéti idő, kevesebb posztoperatív szövődéssel lehetett számolni. Az eddigi hosszú távú vizsgálatok rávilágítottak, hogy az intervertebrális cage és fúzió általi blokkcsigolya létrehozásával szomszédos szegmens szindróma kialakulásával kell számolni<sup>8-10</sup>. Az utóbbi évek technikai fejlődése lehetővé tette a nyaki porckorongsérv műtéti ellátásában, hogy a sérv eltávolítását követően az anatómiai viszonyokhoz nagyobb mértékben egyező állapotot hozhasson létre a sebész a későbbiekben várt fúzió nélkül, a porckorong funkcióját helyettesítő porckorong-protézis használatával, elősegítve ezzel a beteg mihamarabbi felépülését, posztoperatív életminőségének javulását.

A porckorong-protézisek alkalmazásával az elsődleges cél az érintett szegmensben a mozgások megtartása volt. Blokkcsigolya kialakításának az elkerülésével kisebb teher hárul a szomszédos csigolyatestekre, porckorongokra, illetve kisizületekre, így kisebb lehet az esélye a szomszédos szegmens szindróma kialakulásának. Az irodalomban hosszú távú eredmények nyaki mozgásmegtartó porckorong-protézisek alkalmazásával még nem találhatók, tekintettel az eljárás relatív új voltára. Az eddigi eredmények rövid, illetve középtávon adnak képet a porckorong-protézis alkalmazásának előnyeivel és hátrányaival kapcsolatban.

Eddigi vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a korábban évtizedekig alkalmazott elülső nyaki fúziós eljáráshoz képest milyen életminőségbeli javulással, illetve milyen esetleges szövődéssel lehet számolni a porckorong-protézisek alkalmazásával.

Felhasználva VAS-, NDI- és CSOQ-teszteket, az eddigi vizsgálataink alapján a fúziós eljáráshoz hasonló eredményességgel alkalmazhatóak a porc-

korong-protézisek nyaki porckorongsérvek kezelésében.

Az Active-C porckorong-protézissel operált 25 betegünk közül három beteg esetében nem volt igazolható megfelelő protézismozgás az érintett szegmenben az eddigi nyomon követés során, így esetükben a fixációs műtétéhez hasonló eredménnyel kell számolnunk hosszú távon. A kontrollcsoporthoz hasonlóan a porckorong-protézissel ellátott beteg esetében is szignifikáns javulás volt tapasztalható a nyaki axiális és kisugárzó fájdalmak tekintetében a műtétet követően. Mivel vizsgálati csoportunkban a

műtét ideje óta nem telt el elég hosszú idő, egyelőre nem tudjuk, hogy az Active-C porckorong-protézissel élő betegek hány százalékában fog kialakulni a későbbiekben szomszédos szegmentumot érintő, a megváltozott biomechanikai tényezőkből adódó degeneratív elváltozás. A vizsgálat alapján látható, hogy betegek klinikai panaszai alapján hasonló életminőségben élnek, mint a hagyományos műtéten átesettek, ugyanakkor a porckorong-protézis alkalmazásának előnyei hosszú távon dönthetőek el. További vizsgálatok szükségesek az eljárás sikerességének hosszú távú alkalmazását illetően.

## IRODALOM

1. Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disks. *J Neurosurg* 1958;15:602-17. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1958.15.6.0602>
2. Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain cervical-spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1958;40(3):607-24.
3. Song K-J, Choi B-Y. Current concepts of anterior cervical discectomy and fusion: a review of literature. *Asian Spine J* 2014;8(4):531-9. Published online 2014 August 19. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.4.531>
4. Samartzis D, Shen FH, Goldberg EJ, An HS. Is autograft the gold standard in achieving radiographic fusion in one-level anterior cervical discectomy and fusion with rigid anterior plate fixation. *Spine* 2005;30:1756-61. <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000172148.86756.ce>
5. Pollock R, Alcelik I, Bhatia C, Chuter G, Lingutla K, Budithi C, et al. Donor site morbidity following iliac crest bone harvesting for cervical fusion: a comparison between minimally invasive and open techniques. *Eur Spine J* 2008;17(6):845-52. Published online 2008 April 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-008-0648-3>
6. Heneghan HM, McCabe JP. Use of autologous bone graft in anterior cervical decompression: morbidity & quality of life analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:158. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-10-158>
7. Song KJ, Choi BY. Current concepts of anterior cervical discectomy and fusion: a review of literature. *Asian Spine J* 2014;8(4):531-9. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.4.531>
8. van Eck CF, Regan C, Donaldson WF, Kang JD, Lee JY. The revision rate and occurrence of adjacent segment disease after anterior cervical discectomy and fusion: a study of 672 consecutive patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(26):2143-7. <http://dx.doi.org/10.1097/BRS.0000000000000636>
9. Bydon M, Xu R, Macki M, De la Garza-Ramos R, Sciubba DM, Wolinsky JP, et al. Adjacent segment disease after anterior cervical discectomy and fusion in a large series. *Neurosurgery* 2014;74(2):139-46 discussion 146. <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000000204>
10. Harrod CC, Hilibrand AS, Fischer DJ, Skelly AC. Adjacent segment pathology following cervical motion-sparing procedures or devices compared with fusionsurgery: a systematic review. *Spine* 2012;37(22 Suppl):S96-S112. <http://dx.doi.org/10.1097/BRS.0b013e31826cb2d6>
11. Yin S, Yu X, Zhou S, Yin Z, Qiu Y. Is cervical disc arthroplasty superior to fusion for treatment of symptomatic cervical disc disease? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(6):1904-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-013-2830-0>
12. Cincu R, Lorente Fde A, Gomez J, Eiras J, Agrawal A. Long term preservation of motion with artificial cervical disc implants: A comparison between cervical disc replacement and rigid fusion with cage. *Asian J Neurosurg* 2014;9(4):213-7.
13. Demetriades AK, Ringel F, Meyer B. Cervical disc arthroplasty: A critical review and appraisal of the latest available evidence. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2014;41:107-29. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-01830-0\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-01830-0_5)
14. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988;18(4):1007-19. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291700009934>
15. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther* 1991;7(7):409-15.

# CEREBRAL VASOMOTOR REACTIVITY IN FIBROMYALGIA PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP TO CENTRAL NEUROPATHIC PAIN

Sibel GULER<sup>1</sup>, Hakan S. KURTOĞLU<sup>2</sup>, Sezgin KEHAYA<sup>1</sup>, Nuri PAMUK<sup>3</sup>, Yahya ÇELİK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

<sup>2</sup>Department of, Physical Medicine and Rehabilitation, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

<sup>3</sup>Department of Rheumatology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey



English

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0341>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## CEREBRALIS VASOMOTOROS REAKCIÓKÉSZSÉG FIBROMYALGIÁBAN SZENVEDŐ BETEGEK ESETÉN ÉS ANNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A KÖZPONTI NEUROPATHIÁS FÁJDALOMMAL

Guler S, MD; Kurtoğlu HS, MD; Kehaya S, MD; Pamuk N, MD; Çelik Y, MD

*Ideggyogy Sz* 2016;69(9-10):341-348.

**Background** – Cerebral vasomotor reactivity, defined as the cerebral vasculature response to hypoxia, is not well-understood in fibromyalgia (FM) patients. This study investigated the difference in the cerebrovascular reactivity (i.e., responsiveness to hypercapnia) was evaluated by use of breath-holding index) to the breath-holding index (BHI) between patients with fibromyalgia and a group of normal controls.

**Methods** – The study included 40 FM patients and 40 healthy subjects. Cerebrovascular reactivity was evaluated using the BHI, which is a nonaggressive, well-tolerated, real-time, reproducible screening method to study cerebral haemodynamics. Insonation depth and basal velocity were symmetrical and not significantly different between the two groups ( $p > 0.05$ ). All patients completed the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), visual analogue scale (VAS), and the somatization subscale of the SCL-90-R symptom checklist.

**Results** – The BHI ranged from 0.30 to 2.20 (mean  $1.11 \pm 0.45$ ) in the FM patients and 1.10 to 2.80 (mean  $1.90 \pm 0.35$ ) in the control group ( $p < 0.001$ ). Disease duration and right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values exhibited a significant negative correlation ( $r = -0.877$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.842$ ;  $p < 0.001$ , respectively). As pain and fatigue scores increased, the right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values decreased ( $r = -0.431$ ;  $p = 0.005$ ,  $r = -0.544$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.341$ ;  $p = 0.031$ ,  $r = -0.644$ ;  $p < 0.001$ , respectively).

**Háttér** – Az agyi vasomotoros reakciókészség folyamatát, mely lényegében a cerebrális érrendszer oxigénhiányra adott válasza, nem pontosan értjük még fibromyalgiában (FM) szenvedő betegeknél. Ez a tanulmány a légzésvisszatartásos index (BHI) cerebrovasculáris reakciókészségre gyakorolt hatása közti különbséget vizsgálja fibromyalgiás és normálkontrollcsoport között.

**Módszer** – A vizsgálatba 40 FM-beteget és 40 egészséges alanyt vontak be. A cerebrovasculáris reakciókészséget a BHI segítségével értékelték, ami egy kíméletes, jól tolerált, valós idejű, megismételhető szűrési módszer az agyi hemodinamika tanulmányozására. Az ultrahang besugárzási mélysége és a bazális sebesség szimmetrikusnak bizonyultak és szignifikáns különbség nem volt közöttük a két csoportban ( $p > 0,05$ ). Minden beteg kitöltötte az Átfogó Fibromyalgia Értékelő Kérdőívet (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR), Kórházi Szorongás és Depresszió Skálát (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) és az SCL-90-R tüneti listájának szomatizációs alsó részét.

**Eredmények** – A BHI értéke FM-betegeknél  $0,30$  és  $2,20$  (középérték  $1,11 \pm 0,45$ ) között, és a kontrollcsoportban  $1,10$  és  $2,80$  (középérték  $1,90 \pm 0,35$ ) között volt ( $p < 0,001$ ). A betegség időtartama és a jobb BHI<sub>átlag</sub>, illetve bal BHI<sub>átlag</sub>-értékek fordított korrelációt mutattak ( $r = -0,877$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = -0,842$ ;  $p < 0,001$ , respektíve). Ahogyan a fájdalom- és fáradtságértékek emelkedtek, úgy csökkentek a jobb BHI<sub>átlag</sub>, illetve bal BHI<sub>átlag</sub>-értékek ( $r = -0,431$ ;  $p = 0,005$ ,  $r = -0,544$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = -0,341$ ;  $p = 0,031$ ,  $r = -0,644$ ;  $p < 0,001$ , respektíve).

Correspondent: Dr. Sibel GULER, Department of Neurology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey (TR22000). Phone: +90 284 236 4981, fax: +90 284 223 4203, e-mail: drsibelguler@yahoo.com

Érkezett: 2016. április 21. Elfogadva: 2016. május 19.

**Conclusions** – BHI values showed that cerebrovascular reactivity in FM patients decreased in comparison to healthy individuals. BHI decreased as disease duration and severity increased. Cerebrovascular reactivity decreased in FM patients, and this phenomenon should be accepted as an abnormality. Additionally, this outcome may have been the result of a mechanism responsible for central neuropathic pain.

**Keywords:** *fibromyalgia, vasomotor reactivity, breath hold index, central sensitization, neuropathic pain*

Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome characterized by widespread bodily pain and the existence of pain-sensitive points on various anatomical regions. The FM incidence rate is 2-4%, and it is observed ten times more frequently in women than in men. Some studies have noted the characteristics of FM, which are similar to a neuropathic pain syndrome, including hyperalgesia and the association of FM with ineffective responses to many analgesics<sup>1</sup>. The claim that FM involves neuropathic pain is supported by studies about abnormalities in the nociceptive system in the periphery. It is argued that the nociceptor systems in the skin and muscles lead to the development of FM symptoms and that they sensitize the important nociceptor systems, such as transient potential channels, vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), and the acid-sensing ion channel (ASIC) with excreted pain mediators<sup>2</sup>. While similar changes in nociceptive entries support the role of the peripheral neural system in FM, the sensitivity against pain has recently been associated with changes in the central neural system and central sensitization. Evidence suggests that peripheral sensitization, ‘wind-up’ central sensitization, a decrease in inhibitor controls, activation of the sympathetic system, and reorganization in the central neural system have been found in patients with FM. Stimulation of the nociceptive afferents causes the production of substance P and glutamate from the spinal cord rear horn. Moreover, as a result of central sensitization, less stimulation causes the continuity of chronic pain. Likewise, many FM patients have increased substance P, serum and high glutamate levels in their cerebrospinal fluid (CSF). Central sensitization may be relevant to FM pain because FM is frequently associated with common secondary hyperalgesia and allodynia. Psychophysiological studies show that input to central nociceptive pathways is abnormally

**Következtetések** – A BHI-értékek arra világítottak rá, hogy a cerebrovaszularis reakciókészség az FM-betegekben az egészségesekhez viszonyítva csökkenést mutat. Ahogyan a betegség időtartama és súlyossága nőtt, úgy csökkent a BHI értéke. A cerebrovaszularis reakciókészség FM-betegekben csökkent és ezt a jelenséget rendellenességként kell számon tartani. Ezenfelül, a központi neuropathiás fájdalomért felelős folyamatok eredményének is lehet ez a kimenetele.

**Kulcsszavak:** *fibromyalgia, vasomotoros reakciókészség, légzésvisszatartási vizsgálat, központi szenzitizáció, neuropathiás fájdalom*

processed in FM<sup>3</sup>. Therefore, the most common and accepted hypothesis is that central sensitization plays a role in the pathogenesis of FM. Additionally, the fact that FM, as is the case with classic neuropathic pain syndrome, responds to drugs that modulate the central pain pathways with different effect mechanisms supports the neuropathic pain concept of FM<sup>4</sup>.

Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) is a non-invasive technique used to assess sudden changes in cerebral blood flow velocity (CBFV) in the basal cerebral arteries. It is particularly useful for monitoring instant changes. Physiological changes of the systemic perfusion pressure are compensated by cerebrovascular autoregulation. Acetazolamide or hypercapnia causes vasodilatation in the cerebral vascular bed and induces changes in cerebral blood flow velocity. This situation displays cerebral autoregulation directly, which is called “vasomotor reactivity.” Vasomotor reactivity (VMR) is an important haemodynamic parameter that indicates the presence of adaptation in the cerebral circulation system (hemodynamic parameter effective in the autoregulation) and cerebral reserve capacity (or functional reserve, which refers to the brain’s ability to maintain function when confronted with degenerative processes). It is crucial to show the relationship of the haemodynamic response to clinical disease intensity and duration and to evaluate the cerebral vascular reserve and thus vasomotor reactivity in FM patients, in which central sensitization is most accepted as the pathogenesis of the disease<sup>3</sup>.

A common finding in these chronic pain syndromes is hyperalgesia and allodynia, which is an expression of disturbed pain processing in the central nervous system or central sensitization. Central sensitization is defined as an increased responsiveness of the central nervous system to a variety of

stimuli, e.g., pressure, temperature, light, and medication. Aberration in cerebral blood flow related to FM and its clinical characteristics becomes particularly apparent in the enhancement of the initial component of the haemodynamic response<sup>5</sup>. Alterations in intracranial cerebral blood flow have been implicated in the processing of acute pain since having been observed in fibromyalgia syndrome. In the present study, we aimed to evaluate the cerebral vasomotor reactivity and its contribution to central sensitization in FM patients in response to induced hypoxia with the BHI using TCD.

## Methods

### PARTICIPANTS

We selected only female FM patients for the present study because we did not have sufficient numbers of male FM patients for the study in our outpatient and inpatient university hospital records. For an error probability of 0.01 and 95% power and to find meaningful differences of 0.53 for BHI with the Medclac statistics program, 38 cases were calculated for each group. We decided to take 40 cases for each group who were then followed and treated in Trakya University Faculty of Medicine, Rheumatology clinic.

The participants were selected according to diagnostic criteria published by the American College of Rheumatology (ACR) in 2010. These patients were among those who attended the Rheumatology and Physiotherapy Rehabilitation polyclinic at the Trakya University Medical Faculty Research and Application clinic between April 2013 and September 2014, with approval number 2013/41, and on March 13, 2013 of the Trakya University Medical Faculty Ethics Committee. All subjects provided informed consent prior to examination. Rigid exclusion criteria were established to avoid any bias due to concomitant diseases or drug therapy that could affect TCD. Exclusion criteria included subjects who were below 18 years of age or above 65 years of age; were pregnant; had renal failure, chronic obstructive lung disease, haematological disease, diabetes mellitus, obesity, severe somatic (e.g., cancer) or psychiatric (e.g., psychosis) symptoms; or were using beta-blockers, calcium channel blockers, nitrates, vasodilators, or anticoagulants. In addition, other exclusion criteria included: were in the recovery period of an acute disease; a lack of patient cooperation, the record of a disease in their medical history that could affect cerebral auto-regulation (transient ischaemic attack, stroke, a 30%

above presence of carotid artery stenosis, TCD and the presence of cervical Doppler with intracranial stenosis); or a history of a head trauma. The control group was chosen from those who reported for a routine check-up and had no fibromyalgia or any other additional conditions that have a risk for developing fibromyalgia. The control group met the same exclusion criteria as the patients but was, moreover, required not to have any pain disorders. Neurological examinations were normal in all participants. All patients were women of approximately similar age because age and sex differences might influence the TCD results. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) (total score, function, overall, symptoms)<sup>6</sup>, which exhibits reliability and validity and was translated into Turkish, was used to evaluate the FM intensity of all the patients. Additionally, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), which again exhibits reliability and validity and was translated into Turkish, was used to evaluate depression and anxiety. The visual analogue scale (VAS) was used to measure the intensity of pain though this is the most frequent use of this scale, VAS can be applied to measure other features and was applied to the somatization subscale of the SCL-90-R symptom checklist.

### TRANSCRANIAL DOPPLER STUDY

All participants were examined using the transcranial Doppler (Sonora, Care Fusion, Los Angeles, USA) in the supine position at Trakya University Medical Faculty Department of Neurology, Neurosonology Laboratory. Participants were instructed not to take medications or smoke cigarettes for at least 12 hours before the TCD scan. TCD probes (2 MHz) were placed on either side of the temporal bone with an elastic headband. The optimal signal for the MCA was obtained at a depth of 45–55 mm on both sides and on the temporal bone (power = 100 sample, volume = 13, gain = 8). Cerebrovascular reactivity, which can be defined as the cerebral vasculature response to hypoxia was evaluated using the breath-holding index (BHI). This study was calculated by changes in the average blood flow velocity of MCA stimulated by breath hold and VMR. Breath-holding induces hypercapnia, which leads to the vasodilation of cerebral vessels and a consequent increase in MCAv. The breath-holding challenge was performed to activate vasomotor reactivity in the cerebral vasculature; three sets of breath-holding were performed. The subjects were instructed to breathe normally for 30 seconds and then hold their breath for 20 seconds (20 s was standardized in this study, with 5-min inter-

**Table 1.** Demographic findings and clinical data

Variables	Patients with FM (n=40)	Controls (n=40)	p
Age in years	43.97±8.04	42.87±8.10	0.767
Gender (female/male)	40/0	40/0	NS
Disease duration in years	11.2±8.02		
HADS (Depression, n%)	15 (37.5)		
HADS (Anxiety disorders, n%)	8 (20)		
<i>Education and business life</i>			
Primary school n (%)	17 (42.5)	13 (32.5)	0.613
High school, n (%)	16 (40)	20 (50)	
University, n (%)	7 (17.5)	7 (17.5)	
Housewife, n (%)	13 (32.5)	19 (47.5)	0.065
Official, n (%)	18 (45)	13 (32.5)	
Worker, n (%)	5 (12.5)	5 (12.5)	
Retired, n (%)	4 (10)	3 (7.5)	
<i>Medical treatment</i>			
Antidepressant, n (%)	8 (21)		
Analgesic, n (%)	7 (17.5)		
Alfa 2 delta ligands* n (%)	20 (50)		
Anxiolytics, n (%)	5 (12.5)		

NS: nostatisticswerecomputed, \*: pregabalin, n: 18, \*gabapentin, n: 2

vals of rest). The breath-holding challenge was applied to activate vasomotor reactivity in the cerebral vasculature three sets of breath-holding were performed. Velocity measurements were made offline. The breath-holding challenge was performed without any visible side effects, but the procedure had to be explained repeatedly to some patients for us to achieve the required level of cooperation. Additionally, from the given pulsatility index and resistivity index, MCA blood flow rates were determined by a device. BHI was calculated from MCA<sub>v</sub> as follows:

$$\text{BHI (\%)} = \frac{\text{MCA}_v(\text{End of breath hold}) - \text{MCA}_v(\text{resting})}{\text{MCA}_v(\text{resting})} \times 100$$

#### SAMPLE SIZE

Using data from previous studies, we estimated the mean BHI of a healthy population to be 1.5 (SD 0.4).

#### STATISTICAL ANALYSES

Statistical evaluation was performed using SPSS 20 statistics software. The Kolmogorov-Smirnov test was used on one sample to assess the eligibility for normal distribution of measured data. BHI values, MCA mean basal blood flow velocity, pulsatility index (PI), and resistivity index (RI) were all variables that were compared by Student's t test between the patient and control groups. BHI values,

disease duration, HADS, FIQR score, somatic symptoms, pain, and fatigue were analysed using Spearman correlation analyses. Categorical data were compared using the chi-square test. Median (minimum-maximum) values and mean value ± standard deviation were determined as descriptive statistics. The significance limit was set as p<0.05 for all statistics.

## Results

The mean age of the patients was 43.97±8.04 years, whereas the mean age of the control group was 42.87±8.10 years. Basal velocity obtained bilaterally from a depth of 50.44±4.15 mm (51.46±4.12 mm on the right side and 51.44±4.11 mm on the left side) in the patient group was 54.0±6.54 cm/s (54.2±6.63 cm/s on the right side and 53.9±6.43 cm/s on the left side) and from a depth of 50.54±4.16 mm (50.26±3.67 mm on the right side and 50.89±3.66 mm on the left side) in the control group was 59.7±7.48 cm/s (59.5±7.28 cm/s on the right side and 59.06±8.47 cm/s on the left side). The demographic findings and clinical data are summarised in **Table 1**. Insonation depth and basal velocity were symmetrical and did not significantly differ between the groups (p>0.05).

Although basal velocity did not differ between the groups, the BHI index ranged from 0.30 to 2.20 (mean 1.11±0.45) among the fibromyalgia patients and from 1.10 to 2.80 (mean 1.91±0.33) in the con-

**Table 2.** Blood flow velocities recorded from bilateral MCA, and BHI recorded from bilateral MCA, in the three challenges of the fibromyalgia patients compared to the control group

TSD parameters	Patients with FM (n=40)	Control groups (n=40)	p
Right MCA BHI 1	1.07±0.49	2.00±0.39	<0.001
Left MCA BHI 1	1.10±0.44	1.98±0.34	<0.001
Right MCA BHI 2	1.08±0.45	1.89±0.39	<0.001
Left MCA BHI 2	1.07±0.47	1.87±0.31	<0.001
Right MCA BHI 3	1.07±0.48	1.86±0.34	<0.001
Left MCA BHI 3	1.11±0.42	1.90±0.33	<0.001
Right MCA BHI <sub>(average)</sub>	1.09±0.46	1.92±0.35	<0.001
Left MCA BHI <sub>(average)</sub>	1.13±0.44	1.88±0.34	<0.001
Right MCA mean basal blood flow velocity (cm/s)	54.2±6.63	59.5±7.18	NS
Left MCA mean basal blood flow velocity (cm/s)	53.9±6.43	59.6±8.47	NS
PI	0.81±0.08	0.86±0.12	NS
RI	0.59±0.10	0.61±0.10	NS

BHI: Breath Hold Index, MCA: middle cerebral artery, PI: pulsatility index, RI: resistivity index, NS: no statistics were computed

control group ( $p < 0.001$ ). Detailed data are given in **Table 2**. The BHI values show that cerebrovascular reactivity in the fibromyalgia patients decreased more than in the controls. In the present study, basal CBF velocity did not differ between the groups, thereby indicating that NO metabolism in each group was similar and that NO was not responsible for the decreased or changed BHI observed in the fibromyalgia patients.

The patients' FIQR total, function, overall, and symptom values, which are represented as means (SD), were  $56.45 \pm 9.89$ ,  $15.50 \pm 3.06$ ,  $11.00 \pm 2.20$ , and  $31.1 \pm 5.49$ , respectively, for the assessments shown in **Table 3**. According to the somatization subscale of the SCL-90R symptom checklist, the average SCL-90R somatization point was  $0.97 \pm 0.73$ . There was no significant difference identified when comparing the effect of the four drugs (anti-depressant, analgesic, alfa 2 delta ligands, anxiolytics) that were used on right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values, FIQR<sub>totalscore</sub>, FIQR<sub>function</sub>, FIQR<sub>overall</sub>, FIQR<sub>symptoms</sub>, HADS<sub>A</sub> and HADS<sub>D</sub>, pain, fatigue, SCL-90R somatization subscale scores ( $p = 0.809$ ,  $p = 0.730$ ,  $p = 0.205$ ,  $p = 0.923$ ,  $p = 0.437$ ,  $p = 0.507$ ,  $p = 0.479$ ,  $p = 0.298$ ; respectively).

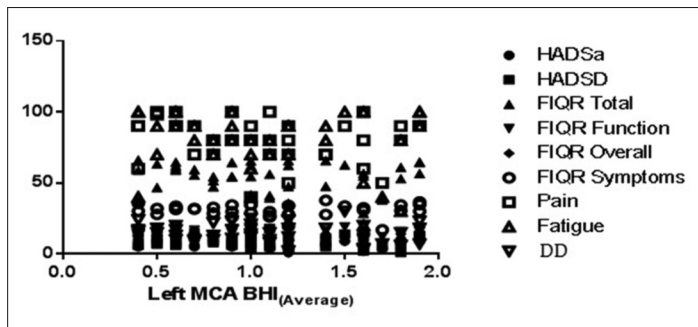
According to the correlation analysis, there was an inverse and significant correlation between the period of disease and BHI values that were detected. As the period of disease increased, the right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values decreased ( $r = -0.877$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.842$ ;  $p < 0.001$ , respectively). There was an inverse and significant correlation between right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values and FIQR<sub>totalscore</sub>, FIQR<sub>function</sub>, FIQR<sub>overall</sub>, FIQR<sub>symptoms</sub> scores detected. As the BHI values (right and left) decreased, the FIQR<sub>totalscore</sub>, FIQR<sub>function</sub>, FIQR<sub>overall</sub>, FIQR<sub>symptoms</sub> values increased ( $r = -0.631$ ;  $p < 0.001$ ,

**Table 3.** Mean FIQR scores of fibromyalgia patients

FIQR scores	Patients with FM
FIQR <sub>totalscore</sub>	$56.45 \pm 9.89$
FIQR <sub>function</sub>	$15.50 \pm 3.06$
FIQR <sub>overall</sub>	$11.00 \pm 2.20$
FIQR <sub>symptoms</sub>	$31.1 \pm 5.49$

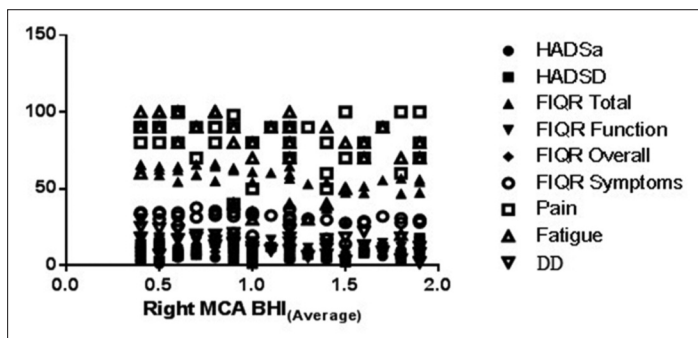
FIQR<sub>totalscore</sub>/FIQR<sub>function</sub>/FIQR<sub>overall</sub>/FIQR<sub>symptoms</sub>: Fibromyalgia Impact Questionnaire

$r = -0.680$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.499$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.567$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.704$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.729$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.575$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.636$ ;  $p < 0.001$ , respectively). According to the correlation analysis, a non-significant correlation was identified between the breath-holding index values (left and right) and HADS<sub>A</sub> and HADS<sub>D</sub> (Hospital Anxiety and Depression Scale) scores ( $r = -0.073$ ;  $p > 0.05$ ,  $r = -0.105$ ;  $p > 0.05$ ,  $r = -0.075$ ;  $p > 0.05$ ,  $r = -0.227$ ;  $p > 0.05$ , respectively). A significant correlation was identified between the HADS<sub>A</sub> score and FIQR<sub>totalscore</sub> and FIQR<sub>symptom</sub> scores ( $r = 0.281$ ;  $p = 0.079$ ,  $r = 0.271$ ;  $p = 0.091$ , respectively). A significant correlation was identified between the HADS<sub>D</sub> score and FIQR<sub>totalscore</sub>, FIQR<sub>function</sub>, FIQR<sub>overall</sub>, FIQR<sub>symptoms</sub> scores ( $r = 0.432$ ;  $p = 0.005$ ,  $r = 0.414$ ;  $p = 0.008$ ,  $r = 0.350$ ;  $p = 0.027$ ,  $r = 0.396$ ;  $p = 0.011$ , respectively). There was an inverse and significant correlation between pain and fatigue values and right BHI<sub>average</sub> and left BHI<sub>average</sub> values. As the pain and fatigue scores increased, BHI values decreased ( $r = -0.431$ ;  $p = 0.005$ ,  $r = -0.341$ ;  $p = 0.031$ ,  $r = -0.544$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = -0.644$ ;  $p < 0.001$ , respectively) (**Figure 1, 2**). There was no significant difference between the SCL-90R somatization subscale scores and right BHI average and left BHI average values ( $r = 0.033$ ;



**Figure 1.** Correlations between left MCA BHI and FM variables

DD: disease duration, BHI: Breath Hold Index, MCA: middle cerebral artery, FIQR total score/FIQR function/FIQR overall/FIQR symptoms: fibromyalgia Impact Questionnaire, HADS<sub>A</sub>/HADS<sub>D</sub>: Hospital Anxiety and Depression Scale



**Figure 2.** Correlations between right MCA BHI and FM variables

DD: disease duration, BHI: Breath Hold Index, MCA: middle cerebral artery, FIQR total score/FIQR function/FIQR overall/FIQR symptoms: Fibromyalgia Impact Questionnaire, HADS<sub>A</sub>/HADS<sub>D</sub>: Hospital Anxiety and Depression Scale

$p=0.718$ ,  $r=-0.003$ ;  $p=0.973$ , respectively), as shown in **Table 4**.

## Discussion

Fibromyalgia is a disease that develops in response to changes in the central pain process and the malfunction in the pain transmission and modulation area that causes central nervous system dysfunction and central sensitization. It has been observed that pain coincides with areas where there is an increased blood flow in the brain of FM patients, which indicates a central representation of pain. Evidence has shown the presence of an extended sense of pain after repeated thermal or mechanical stimulation and the existence of ‘wind-up’ with the temporal summation of pain in FM<sup>7</sup>. It has been shown that pain that would not normally cause any further pain does cause more pain in patients with FM. There was no response to pain in the normal

controls according to the Functional Magnetic Resonance Visualization (fMRI), the latter performed to search for proof of central sensitization in the pathogenesis of FM. Or, an increased response was found with peripheral stimulation of the brain regions in FM patients, such as the somatosensory primary and secondary cortex, insula, amygdala, hypothalamus, cingulate cortex, putamen and the cerebellum, which showed no change in fMRI<sup>8</sup>. There is a problem with the pathophysiology of central pain, especially in weakening the pain inhibitor systems. Likewise, catecholamines and the reduction of neurotransmitter levels can contribute to the lack of pain inhibitors in FM. Evidence of central pain processing abnormalities in FM patients is increasing, with studies having documented the following in these patients: hyperalgesia, allodynia, abnormal temporal summation of second pain, neuroendocrine abnormalities, autonomic nervous system abnormalities, and activation of pain-related cerebral regions. Some studies have established the characteristics of FM, which are similar to neuropathic pain syndrome, which contain hyperalgesia and the association of FM with ineffective responses to many analgesics<sup>2</sup>. Previous studies have determined that the BHI mean value of a healthy population was  $1.45 \pm 0.50$  in the middle cerebral artery<sup>9</sup>. Additionally, other previous study results that were obtained with healthy subjects defined normative ranges for BHI values and recorded cerebral haemodynamic parameters as either impaired (BHI  $<0.69$ ) or normal (BHI  $0.69$ )<sup>10</sup>. In our study, we investigated the relationship of cerebrovascular reactivity with the gradual increase of neuropathic pain in FM. An important result from our study showed that, as neuropathic pain scores increased (calculated with VAS), BHI values significantly decreased, which strengthens the idea that FM has central neuropathic pain features. Additionally, it is thought that the decrease in vasomotor reactivity with the increase in fatigue scores demonstrates the relationship between the FM and cerebral vasomotor reactivity.

Between the non-invasive and low-cost methods for assessing cerebral haemodynamics, TCD has a fundamental role. With TCD, it is possible to measure cerebral artery blood flow velocity (CBFV) and therefore analyse variations in CBF. The vasodilation capacity of the cerebral arterioles can be appraised indirectly from the blood flow velocity in the major cerebral arteries. In this study, we used a voluntary apnea period to investigate cerebrovascular reactivity. This method has the advantage of being faster and better tolerated than carbon dioxide inhalation, and the cerebrovascular and cardiovas-



cular side effects of acetazolamide injections were reported<sup>11</sup>.

This study aimed to investigate cerebrovascular reactivity in FM. We observed a significant difference in BHI values between patients and controls, thereby indicating that the fibromyalgia patients had a decrease in cerebrovascular reactivity in response to hypoxic challenges. Basal CBFV values were similar in both groups, which showed that, while at rest, cerebrovascular dynamics did not differ between the patients and the healthy controls. In a previously reported study, cognitive impairment in FM was associated with alterations in cerebral blood flow responses during cognitive processing<sup>12</sup>. The mechanisms that initiate and maintain these cognitive deficits, however, are still largely unknown. They may manifest from the FM symptom complex that includes fatigue, poor sleep, pain, medication side effects, or even personality characteristics or altered neural mechanisms that mediate fibromyalgia. Additionally the most widely accepted hypothesis now evokes central nervous system mechanisms, whose local functions could influence also peripheral microvascular activity at tender points. There are several findings that support the hypothesis of different endogenic and exogenic factors that lead to chronic local hypoxia in FM may be results cognitive decline<sup>13</sup>. These results suggest a potential physiological pathway through which psychosocial and clinical factors may affect cognition; however, the present study is the first to evaluate vasomotor reactivity in fibromyalgia patients.

In previous studies, it has been noted that in a 'voxel-based' morphometric analysis on magnetic resonance images of the brains of FM patients, there was a loss of grey matter on the insular and medial frontal cortex and 3.3 times more loss in the para-hippocampal cingulate in comparison to age-compatible controls. The sense of pain in the affected brain areas indicates that modulation is important. The study demonstrated that the regions that show objective changes may be functionally linked to affective disturbances and chronic widespread pain<sup>8</sup>. In our study, it was shown that the vasomotor reactivity, which keeps CBF in the optimal conditions and adapts to changing conditions, correlates to the disease period in FM. Additionally, according to our study findings, it was thought that the decrease in the adaptive capacity of cerebral circulation might be related to the FM disease period or its intensity.

According to the literature, approximately 32.3% of FM patients have an anxiety disorder and 34.8% have a mood disorder, especially of a depressive type<sup>14</sup>. These negative emotions can en-

**Table 4.** Correlations between the average right and left MCA BHI, with severity, duration and comorbidities of fibromyalgia

		Right MCA BHI <sub>(Average)</sub>	Left MCA BHI <sub>(Average)</sub>
FIQR			
Total	r	-0.631	-0.704
	p	0.001	0.001
Function	r	-0.680	-0.729
	p	0.001	0.001
Overall	r	-0.499	-0.575
	p	0.001	0.001
Symptoms	r	-0.567	-0.636
	p	0.001	0.001
HADS <sub>A</sub>	r	-0.073	-0.075
	p	0.653	0.644
HADS <sub>D</sub>	r	-0.105	-0.227
	p	0.521	0.159
DD	r	-0.877	-0.842
	p	0.001	0.001
Pain	r	-0.431	-0.341
	p	0.005	0.031
Fatigue	r	-0.544	-0.644
	p	0.001	0.001

DD: disease duration, BHI: Breath Hold Index, MCA: Middle cerebral artery, FIQR<sub>total score</sub>/FIQR<sub>function</sub>/FIQR<sub>overall</sub>/FIQR<sub>symptoms</sub>: Fibromyalgia Impact Questionnaire, HADS<sub>A</sub>/HADS<sub>D</sub>: Hospital Anxiety and Depression Scale

hance pain. In our study, 37.5% of our patients were noted as having depression and 20% had an anxiety disorder. While there was no significant correlation between the pain score and anxiety, a significant correlation was identified between pain score and depression. Previous studies have suggested that a decrease in cerebral vasomotor reactivity exists in numerous clinical conditions, including Alzheimer's disease, stroke, carotid artery disease and even in depression<sup>15</sup>. Yet, in our study, it was determined that the presence of accompanying anxiety and depression, in addition to the somatization scores, are not related to vasomotor reactivity. Depression caused an increase in FIQR scores, which means that a positive correlation far worsens the disease intensity.

In addition to glutamate and substance P, which are responsible for neuronal hyperactivity and pain modulation, it is thought that serotonin and norepinephrine also play important roles. A decrease was determined in the acetic acid levels of 5-hydroxy indole, which is the metabolite of serotonin, norepinephrine and serotonin in BOS, and serum in the controls when compared with FM patients. Serotonin and norepinephrine are the central transmitters of the inhibitor paths of the central neural system. Such decreases in the inhibitor system cause central sensitization in FM patients and, as a result,

pain and hyperalgesia. SSRI and SNRI are effective in FM, although the duration of their effect is limited to 12 months and the data on their long-term efficiency are lacking<sup>16</sup>. In our study, it was determined that alpha 2 delta ligands are the most used and effective agents.

Some limitations of the present study should be addressed. All participants were female. We limited the study groups to females for two reasons. First, women are almost ten times more likely to have FM in comparison to men, and, second, sex differences could influence TCD results. In our study, it was thought that patients who take a different group of

drugs might affect the results, but there was no significant effect of the medicines used on the clinical and laboratory parameters. It was thought that the TCD measurements of newly diagnosed FM patients who are not on any medication would be more homogeneous.

The results of the present study suggest that cerebrovascular reactivity decreases in fibromyalgia patients. This decrease displayed a correlation with the disease period and its intensity. Our data suggest that decreased cerebrovascular reactivity correlates morbidity, disease duration/severity and pain intensity in FM patients.

## REFERENCES

1. *Staud R*. Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006; 12(1):23-7.  
<http://dx.doi.org/10.2174/138161206775193235>
2. *Staud R, Domingo M*. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2001;2(3):208-15.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4637.2001.01030.x>
3. *Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK*. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain* 2001;17(4):316-22.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00002508-200112000-00005>
4. *Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al*. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12(1):13-21.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2007/730785>
5. *Duschek S, Mannhart T, Winkelmann A, et al*. Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosom Med* 2012;74(8): 802-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182676d08>
6. *Ediz L, Hiz O, Toprak M, et al*. The validity and reliability of the Turkish version of the revised fibromyalgia impact questionnaire. *Clin Rheumatol* 2011;30(3):339-46.
7. *Price D, Staud R*. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005;32(75):22-8.
8. *Gracely RH, Ambrose KR*. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2): 271-84.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.003>
9. *Jiménez-Caballero PE, Segura T*. Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the breath-holding test. *Rev Neurol* 2006;43(10):598-602.
10. *Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al*. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283(16):2122-7.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.16.2122>
11. *Gitelman DR, Prohovnik I, Tatemichi TK*. Safety of hypercapnic challenge: cardiovascular and neurologic considerations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11(6):1036-40.  
<http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.1991.172>
12. *Montoro CI, Duschek S, Mu-oz Ladrón de Guevara C, et al*. Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology* 2015;28(2):173-82.  
<http://dx.doi.org/10.1037/neu0000138>
13. *Ambrose KR, Gracely RH, Glass JM*. Fibromyalgia dysfunction: concepts and issues. *Reumatismo* 2012;64(4): 206-15.
14. *Comeche MI, Ortega J, Rodríguez MF, et al*. Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia. *Psicothema* 2012;24:668-73.
15. *Tiemeier H, Bakker SL, Hofman A, et al*. Cerebral haemodynamics and depression in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:4-9.  
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.1.34>
16. *Crofford LJ*. Determining long-term efficacy for treatment of chronic pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2008;138(2): 473-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.017>

# MŰTÉT – REHABILITÁCIÓ – MUNKAVÁLLALÁS

MÉSZÁROS Gabriella<sup>1</sup>, FEHÉR Miklós<sup>2</sup>, BORBÉLY Csaba<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Kézenfogva Alapítvány, Budapest

<sup>3</sup>Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0349>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## OPERATION – REHABILITATION – EMPLOYMENT

Mészáros G; Fehér M, MD; Borbély Cs, MD

**Ideggogy Sz 2016;69(9–10):349–354.**

Esetismertetésünkben a korai rehabilitáció és a különböző rehabilitációs részterületek összehangolt működésének fontosságára, valamint a medikai ellátást követő, egyre bővülő lehetőségekre kívánjuk felhívni a figyelmet anaplasticus oligodendroglioma miatt műtött 38 éves nőbeteg betegútjának hatéves utánkövetésén keresztül.

Szükségesnek tartjuk, hogy az egészségügy, a szociális szféra és a munkaügy területén dolgozó szakemberek tájékozottak legyenek betegük rehabilitációs lehetőségeiről a képességek felmérésétől kezdve, azok fejlesztésén keresztül az integrált munkaerőpiacon való elhelyezkedésig bezárólag és ezekre a lehetőségekre fel is hívják mind a kliens, mind a hozzátartozók figyelmét.

**Kulcsszavak:** oligodendroglioma, rehabilitáció, megváltozott munkaképesség

In this article we would like to bring the attention to the importance of early rehabilitation, coordinated operation of different subdivisions of rehabilitation and the expanding opportunities after medical care through following a 38-year-old female patient's case who was operated 6 years ago with anaplastic oligodendroglioma. We find it important that the experts working on the field of health care, social services or labour should be aware of the possibilities of rehabilitation of their patients from the capability assessment, through its development until their placement in integrated labour market. It is important, that even during the medical care both the client and their relatives receive proper information.

**Keywords:** oligodendroglioma, rehabilitation, changed work ability

Levelező szerző (correspondent): MÉSZÁROS Gabriella, Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet;  
1528 Budapest, Szanatórium u. 19. Telefon: (06-70) 577-32-71, fax: (06-1) 3911-963.  
E-mail: [g.meszaros@rehabint.hu](mailto:g.meszaros@rehabint.hu)  
<http://orcid.org/0000-0002-1641-3163>

Érkezett: 2015. január 22.

Elfogadva: 2015. november 23.

Bármilyen eseményt, betegséget követően, ha az ember fizikai vagy mentális állapotában negatív változás áll be, akkor csak a rehabilitáció megfelelő részterületétől várható javulás. Az 1997. évi CLIV. törvény szerint „A rehabilitáció olyan szervezett segítség, amit a társadalom nyújt az egészségében, testi vagy szellemi épségében ideiglenes vagy végleges károsodás miatt fogyatékos személynek, hogy helyreállított vagy megmaradt képességei felhasználásával ismét elfoglalhassa helyét a közösségben. A rehabilitáció egészségügyi, pszi-

chológiai, oktatási-nevelési, foglalkoztatási és szociális intézkedések tervszerű, együttes és összehangolt, egyénre szabott, az érintett személy tevékeny részvételével megvalósuló alkalmazása<sup>1</sup>.” Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Fizikális Medicina, Rehabilitációs és Gyógyászati Segédeszköz Tanácsa az orvosi rehabilitáció meghatározásában a társadalmi integráció, a munkavállalás fontosságát hangsúlyozza. „Orvosi rehabilitáción értjük azt a tevékenységet, amelyet az orvostudomány saját eszközeivel (diagnosztika, terápia, prevenció, gon-

dozás) nyújt a fogyatékos személyeknek, hogy meglévő képességeik kifejlesztésével önállóságukat részben vagy egészben visszanyerjék és képessé váljanak a családba, munkahelyre, társadalomba való beilleszkedésre. Lényege tehát a meglévő funkciók és a teljesítőképesség pontos megítélése (állapotfelmérés), kompenzatórikus fejlesztése és tréningje<sup>2</sup>.”

Ezen meghatározásokat alapul véve, esetismertetésünkkel a korai rehabilitáció és a különböző rehabilitációs részterületek összehangolt működésének fontosságára, valamint a medikai ellátást követő, egyre bővülő lehetőségekre kívánjuk felhívni a figyelmet.

Dolgozatunkban anaplasticus oligodendroglioma miatt műtött 38 éves nőbeteg betegútjának hat éves utánkövetését mutatjuk be.

## Esetismertetés

Az 1976-ban született nőbetegnek 2007-ban kezdődtek a panaszai. Több alkalommal voltak átmeneti, néhány percre tartó, hallás- és beszédzavarral járó rosszulletei, amelyek pszichés stressz hatására jelentkeztek. 2008-ban eszméletvesztéssel járó rosszullet miatt kezdték el kivizsgálni. Az eszméletvesztést követően a jobb felső végtagi latens paresisen kívül nem volt más neurológiai tünete. A koponya-MR-vizsgálat bal oldali parietalis térfoglaló folyamatot igazolt. 2008 szeptemberében a tumort idegsebészeti műtéttel távolították el. A szövettani vizsgálat anaplasticus oligodendrogliomát (Grade III) igazolt. A műtétet követően jelentkező afáziás és kognitív tünetek miatt 2008 októberében neuropszichológiai és logopédiai vizsgálatra került sor. A vizsgálatokkal párhuzamosan antiepileptikus terápia kezdődött és a beteg sugár- és kemoterápiás kezelésben részesült.

Neuropszichológiai vélemény: beszédzavar, nehézségek az írásban, olvasásban, számolásban. A nyelvi feldolgozás mellett érintett a szelektív figyelem és orientációs rendszer, az epizodikus tanulási és felidézési funkciók, valamint az elemi számolási képesség.

Logopédia vélemény: a nyelvi feldolgozó rendszerben diszlexiával és diszgráfiával társuló enyhébb mértékű dysphasia, mely elsősorban anomias, illetve a transcorticalis szenzoros afázia kategória 2. típusára jellemző tüneteket mutat, enyhe megértési zavarral (főleg az összetettebb mondatstruktúráknál), enyhén csökkent fonemikus és szemantikus alapú fluenciával, a fonológiai rendszer érintettségével, dysarthriás és dyspraxiás jelenségekkel.

Ezt követően szervezett intézményi rehabilitá-

cióban nem részesült, másfél évig pedagógus édesanyja segítségével tanulta az írás-olvasást, matematikai alapküveteket. Ambulánsan logopédiai fejlesztésre járt egy éven át, heti egy órában. Korábban önállóan élt saját lakásában, de a műtét után hazaköltözött nyugdíjas szüleihez.

A műtétet követően idegsebészeti, onkológiai kontrollon, MR-vizsgálaton rendszeresen részt vett. A legutóbbi, 2014. augusztusi vizsgálat klinikailag mindent rendben talált, neuroonkológiailag remisziót jelzett.

Neuropszichológiai és logopédiai kontrollvizsgálat egyetlen alkalommal, 2010 októberében történt.

Neuropszichológiai vélemény: a számolási képesség változatlanul nagymértékű érintettséget mutat, akárcsak a figyelem és végrehajtó folyamatok, mint például a figyelem váltás és a munkamemória-kapacitás. Az általános intelligenciaszint átlagos tartományban maradt, átlag fölötti verbális és átlag alatti intervallumba eső végrehajtó összetevőkkel.

Logopédiai vélemény: nyelvi megértés és fluenciaképességben, valamint az olvasási gyorsaságban egyértelmű javulás tapasztalható. Mindezek ellenére, az elvont jelentéstartalmak és összetettebb nyelvi struktúrák megértése továbbra is megnehezült, a szóelőhívási képesség, valamint az olvasási tempó átlag alatti tartományban maradt.

A beteg alapvégzettsége okleveles közgazdász. Diplomája megszerzését követően folyamatos munkaviszonnyal rendelkezett, nagyvállalatoknál a humán erőforrás területén dolgozott. Mivel a műtét előtti munkakörét nem tudta ellátni, több alkalommal járt szakértői bizottságnál az egészségkárosodás mértékének megállapítása miatt. Részletezve:

- 2009. 03. 02. – 2011. 02. II. csop. ÖEK (összegészség-károsodás) 80%. Diagnózis: mitochondrialis izombántalom, lokális függő tüneti epilepszia, bal oldali anaplasticus oligodendroglioma miatt végzett műtét utáni sugárkezelés és kemoterápia utáni állapot. Nem ismert, hogy az egészségi állapotot minősítő orvos szakértő milyen tünetre jelölte a mitochondrialis izombántalom diagnózist. A betegnek közvetlenül a műtétet követően és később sem volt erre utaló panasza. 2008. augusztusi epikrízisben van csak utalás rosszullét során jelentkező karzsibbadásra, amely 5-10 perc múlva megszűnt.
- 2011. 02. 04. – 2012. 03. ÖEK 80%.
- 2012. 04. 02. BNO: G4010 (Lokalizációfüggetlen tüneti epilepszia egyszerű parciális rohamokkal), Z8590 (Rosszindulatú daganat az egyéni kórelőzményben), R4780 (Egyéb és

A megváltozott munkaképességű személyek ellátását a 2011. évi CXCI. törvény szabályozza, melyben a rehabilitálhatóságot az alábbi kategóriákba sorolja be:

3. § (2) A rehabilitációs hatóság a komplex minősítés során megállapítja, hogy a megváltozott munkaképességű személy

- a) rehabilitálható, ezen belül
  - aa) foglalkoztathatósága rehabilitációval helyreállítható (B1 kategória), vagy
  - ab) tartós foglalkozási rehabilitációt igényel (B2 kategória);
- b) rehabilitációja nem javasolt, ezen belül
  - ba) egészségi állapota alapján foglalkoztathatósága rehabilitációval helyreállítható, azonban a komplex minősítés szakmai szabályairól szóló rendeletben meghatározott egyéb körülményei miatt foglalkozási rehabilitációja nem javasolt (C1 kategória),
  - bb) egészségi állapota alapján tartós foglalkozási rehabilitációt igényel, azonban a komplex minősítés szakmai szabályairól szóló rendeletben meghatározott egyéb körülményei miatt foglalkozási rehabilitációja nem javasolt (C2 kategória),
  - bc) kizárólag folyamatos támogatással foglalkoztatható (D kategória), vagy
  - bd) egészségkárosodása jelentős és önellátásra nem vagy csak segítséggel képes (E kategória)<sup>3</sup>.

#### 1. ábra. 2011. évi CXCI. törvény 3. § részlet

nem meghatározott beszédzavar) diagnózisok alapján számított ÖEK-értéke 60%. A szakvéleményben C1 minősítési csoport (**1. ábra**) szerint besorolás szerepel. A szöveges vélemény alapján „tartós foglalkozási rehabilitáció” szükséges, melynek megjelölt rehabilitációs iránya az adminisztrációs munkaterület. Az idézett törvény értelmében a tartós foglalkozási rehabilitációhoz a B2 vagy a C2 minősítési csoport tartozik. Esetünkben erre az ellentmondásra nem tudunk magyarázatot adni, mivel a szakvéleményben meghatározásra került a foglalkozási rehabilitációhoz szükséges időtartam is (36 hónap), amit a B1 vagy a C1 csoportnál kell meghatározni.

Ez a szakértői vélemény már lehetővé tette a segítséggel történő munkavállalást, de mivel konkrét iránymutatásban a megvalósítási módokról nem részesült, másfél év otthonlét következett továbbra is a szülői házban.

Ismerős javaslatára, 2013 augusztusában került kapcsolatba a Kézenfogva Alapítvánnyal, ahol induló projektjükbe kapcsolták be. A program célja a megváltozott munkaképességű munkavállalók teljes körű felkészítése a nyílt munkaerőpiacon történő munkavállalásra<sup>4</sup>.

A felkészítő program részterületei:

- a kliens általános képességeinek felmérése,
- munkavállalásra felkészítő tréning,
- csoportfoglalkozás külön a kliensek és külön a hozzátartozók, szülők részére,
- munkába kihelyezés – munkapróba,

– végleges munkába kihelyezés.

Az alapítvány folyamatos mentori szolgáltatást nyújt a programban lévő munkavállalók számára és ezt a lehetőséget, a munkába kihelyezést követően, még fél évig igénybe veheti mind a kliens, mind a munkáltató.

Esetismertetésünk szereplője részt vett képességfelmérő vizsgálatban, munkavállalásra felkészítő tréningen, majd hathetes próbamunkára is volt lehetősége<sup>5</sup>.

A Lantegi<sup>®</sup> munkaképesség-mérés során az egyes részfeladatokban jól teljesített, kommunikációs készsége, stresszhelyzetben kívül, átlagon felüli volt, de az új feladatok elsajátításában gyenge eredményt ért el, a szükséges időkeretet nem tudta tartani. A felkészítő tréningen fokozott megterhelés esetén csökkent a teljesítménye.

A Lantegi<sup>®</sup> módszer lényege: a kliens képességeinek és az ellátandó munkakörben elvárt képességeknek adott szempontrendszer alapján történő felmérése majd összeillesztése. Amennyiben összeillik a két profil, feltételezhető, hogy a kliens el tudja látni az adott munkakört<sup>6</sup>.

2013. december 1-jétől hazai, országos hálózattal rendelkező bank Humán Erőforrás osztályára került, megváltozott munkaképességű munkavállalóként, napi négyórás, adminisztrációs munkakörbe. Az alapítványi mentorhoz folyamatosan érkeztek visszajelzések az alábbi, a munkaköri bevalást nehezítő problémákról: számítógép alapkezelési problémák, beszédértési gondok, munkaszervezési problémák, lassú munkatempó, gyors kifáradás. A heti rendszerességgel, a munkahelyen történő mentori látogatások során a kliens más problémákat jelzett: munkakörrel való elégedetlenség, saját hibák hárítása, átszínezése, képességdeficit-belátás hiánya, a betegsége előtti, kvalifikált munkakör feladatainak ellátási igénye.

A betegutat végigtekintve, a 2010-es neuropszichológiai vizsgálatban leírt deficitek (szelektív figyelem, figyelmi váltás, elvont mondanivaló megfogalmazása, szekvenciális utasítások végrehajtása) egy része megmaradt és akadályozta a munkakör ellátását. Ezekre a még 2012-ben is meglévő kognitív funkciózavarokra történt a 60%-os mértékű egészségkárosodás megállapítása. Nemcsak a megmaradt kognitív deficitek nehezítették a munkaköri bevalást, hanem a betegségbelátás hiánya is.

A munkáltató pozitív, a helyzetet kezelni és megoldani akaró hozzáállásával annyit tudott segíteni, hogy adaptálta a több elvárást követelő adminisztrációs munkaköri leírást a kliens gyengébb képességeihez. Munkatársai koordinálták a napi munkáját, részfeladatokkal bízták meg, egyszerre csak egyfajta tevékenységet kellett végeznie és

állandó segítségnyújtást biztosítottak a számára. Amit nem tudott kezelni sem a munkahelyi közönség, sem az alapítványi program, az a betegségbeletás hiánya volt. A 2014 júliusában történt utánkövetés idején a kliens ugyanannál a munkáltatónál dolgozott, de elégedetlen volt a rá bízott feladatokkal, szerinte rendelkezett azokkal a képességekkel, amelyek a betegsége előtt ellátott munkakör betöltéséhez szükségesek.

## Következtetések

Bemutatott esetünkben, a hat év során, foglalkozott a beteggel az egészségügy, a szociális szféra, a munkaügy, de mégsem egymásra épülve érkezett a célzott segítség.

- 2008-ban, a műtétet követően, korai, intenzív, intézményi rehabilitációban nem részesült. A kognitív képességek fejlődésével, további ambuláns neuropszichológiai fejlesztés és betegegyedukáció javíthatta volna a betegségbeletást.
- A rehabilitációs hatóság a komplex minősítés során nem kért szakvéleményt az aktuális kognitív képességekről és pszichés státuszról. Az idegrendszeri sérültek esetében ez feltétlenül szükséges lenne.
- 2012-ben, az orvosszakértői bizottság javasolta a foglalkozási rehabilitációt, de ehhez gyakorlati segítséget nem adott.
- 2013. augusztusától, az alapítványi programban, hasznosabb lett volna, ha személyre szabott készségfejlesztésben is részt vesz. Ugyancsak fontos lett volna a hathetes munkapróbán nyújtott teljesítmény gyengébb oldalainak folyamatos, részletes visszajelzése és a végleges munkahelyre való kihelyezés előtt ezen területek begyakorlása.
- Az alapítvány és a munkáltató közötti folyamatos kommunikáció tette lehetővé, hogy a kliens, a kedvezőtlen körülmények ellenére, 2014 júliusában, még a cég alkalmazásában állt.

## Összefoglalás

A gliális eredetű daganatok diagnosztikájáról, a betegek orvosi kezeléséről széles körű szakirodalom áll rendelkezésre<sup>6–10</sup>. Jóval kevesebb longitudinális tanulmány foglalkozik a traumás agysérülést szenvedett betegek fizikai és mentális egészségének, életminőségének a kérdésével<sup>11, 12</sup>. Kérdőíves, utánkövetéses vizsgálatoknál pedig csak egy-egy kérdés szint-

jén jelenik meg, hogy ha dolgozik a beteg, az milyen foglalkoztatási formában történik<sup>13, 14</sup>.

A nemzetközi orvosi szakirodalomban nem találtunk általánosan kidolgozott irányelvet vagy protokollt arra vonatkozóan, hogy az orvosi ellátást hogyan követi a foglalkozási rehabilitáció, a megváltozott munkaképességű személy képességeinek megfelelő munkahelyre való elhelyezése. A nemzetközi gyakorlatban a foglalkozási rehabilitáció önálló szakterületet képvisel. Országoként eltérő módon, országos vagy területi intézmények szakmai irányításával és a biztosító társaságok által finanszírozva zajlik a fogyatékkal élő személyek át/képzése és foglalkoztatása<sup>15</sup>. Az egyes országokban csak az alkalmazott módszerekben van eltérés, a foglalkozási rehabilitáció lépései hasonló módon épülnek egymásra.

Első lépésben a megmaradt képességek felmérése történik, ezt követi a képességek fejlesztése, majd a képzés vagy átképzés. A munkaerő-piaci kihelyezést megelőzheti a munkapróba vagy az átlagosnál hosszabb betanítás. A foglalkozási rehabilitáció utolsó fázisa az utánkövetés, melynek során a megváltozott képességű személy segítséget kap munkahelye megtartásához. Minden esetben mérlegelik a lehetőségeket, hol foglalkoztatható a rehabilitált személy: eredeti munkahelyen, eredeti munkakörben; más munkakörben, de eredeti munkahelyen; más munkahelyen, de eredeti munkakörben; más munkahelyen, más munkakörben<sup>16</sup>. A Nemzetközi Munkaügyi Szervezet (International Labour Organization) az egyes tagországok központi irányító és döntést hozó szervezeteinek a feladataként jegyzi a fogyatékos személyek foglalkoztatását<sup>17</sup>. Magyarországon ezt a hatáskört az Országgyűlés és az Emberi Erőforrások Minisztériuma gyakorolja. 2012. január 1. óta, a 2011. évi CXCI. törvény értelmében, a Nemzeti Rehabilitációs és Szociális Hivatal (NRSZH) látja el, többek között, a szakértői feladatokat a rehabilitációs foglalkoztatási alkalmassági vizsgálatokhoz.

Visszaulva a rehabilitáció és az orvosi rehabilitáció bevezetőben ismertetett meghatározására és az esetismertetés hat évére, megállapíthatjuk, hogy a rehabilitáció folyamata nem kínál azonnali megoldást. Különböző fázisai folyamatosan követik egymást, esetleg hosszabb időn keresztül egyszerre zajlik több folyamata. Eredményességéhez mindig hozzátartozik magának a sérült személynek a motiváltsága és saját aktivitása is<sup>18</sup>.

Visszont hiába motivált a megváltozott munkaképességű személy, ha hiányoznak a támogató vagy segítő programok, illetve nincs információja a lehetőségeiről.

**1. táblázat.** A komplex minősítés alapján I. fokon véleményezett esetek (Nemzeti Rehabilitációs és Szociális Hivatal, 2012,2013)

	2012-ben I. fokon véleményezett vizsgálat esetek		2013-ban I. fokon véleményezett vizsgálat esetek	
		rehabilitálhatónak minősítettek		rehabilitálhatónak minősítettek
Új igénylő	38 071	9 416	40 424	9 473
Felülvizsgálat	44 215	12 251	36 721	9 282
Összesen	82 286	21 667	77 145	18 755

**2. táblázat.** Az I. fokon véleményezett esetek BNO főcsoport szerint (Nemzeti Rehabilitációs és Szociális Hivatal 2012, 2013)

	2012-ben I. fokú eljárásban rehabilitálhatónak minősített esetek	2013-ban I. fokú eljárásban rehabilitálhatónak minősített esetek
BNO II. főcsoport (Daganatok)	991	995
BNO VI. főcsoport (Az idegrendszer betegségei)	1020	858

Bemutatott esetünkben az onkológiai betegek rehabilitációjában alkalmazott korai „verbális, pszichoszociális beavatkozás” lehetett volna a célravezető. Ez tartalmazza a beteg és hozzátartozója edukációját, az érzelmi támogató tanácsadást, az egyéni pszichoterápiát és a csoportterápiát<sup>19</sup>. A terápiás munkában a kliens segítséget kap, többek között, „rossz alkalmazkodása” átdolgozásához. A rossz alkalmazkodás a diagnózist követő nem megfelelő alkalmazkodást jelenti<sup>20</sup>. Esetünkben nincs pontos információnk kliensünk korai alkalmazkodási zavaráról, de a gyógyulást követően munkahelyi megnyilvánulásai nagyfokú alkalmazkodási képtelenséget mutattak.

Évente jelentős számú egészségcsökkentett beteg kerül az összegészség-károsodást megállapító szakértői bizottság elé. A szakértői bizottság nemcsak az egészségkárosodást állapítja meg, hanem javaslatot tesz a rehabilitálhatóságra és a foglalkozási rehabilitációra. 2012-ben 21 667 fő, 2013-ban 18 755 fő kapott rehabilitálható minősítést (**1. táblázat**). A rehabilitálhatónak minősített összes eset közül megközelítőleg 10% volt (2012-ben 9,28%, 2013-ban 9,88%) a daganatos és az idegrendszeri betegséggel élő személy (**2. táblázat**)<sup>21, 22</sup>.

Arról, hogy a jelzett két évben (és a korábbi években) rehabilitálhatónak minősített személyek

közül hányan tudtak munkát vállalni, tudomásunk szerint, nem készült átfogó felmérés.

Tapasztalataink szerint a hazai gyakorlatban a rehabilitáció egyes részterületei között, sok esetben, minimális a kapcsolat. Dolgozatunknak nem tárgya a magyarországi rendszer elemzése és minősítése, de megállapíthatjuk, hogy finanszírozási, szervezési és tájékoztatási hiányosságok egyaránt nehezítik az orvosi, a szociális és a foglalkoztatási rehabilitáció területét<sup>23</sup>.

Esetbemutatásunkkal a korai, komplex ellátás és a rehabilitáció fontosságára kívántuk felhívni a figyelmet. A rehabilitáció részterületei, ha váltakozó hangsúllyal is, akár egymással párhuzamosan, vagy külön-külön működnek, mindig egységes és átfogó, komplex rendszert alkotnak. Bemutatott esetünkben egymástól függetlenül és időben elhúzódva került kapcsolatba kliensünk az egyes rehabilitációs részterületekkel. Elkönnyvelhetjük sikernek, hogy hat évvel a tumorműtét után munkát vállalt és megtartotta az állását. Viszont, ha az utánkövetésnél tapasztaltakat értékeljük, nem egyértelmű ez a siker. A kliens elégedetlen a munkakörével, a munkáltató nehezen tudja kezelni a megváltozott munkaképességgel járó gondokat, az egészségügyi és rehabilitációs ellátórendszerből pedig már kikerült az eset a megoldatlan problémáival együtt.

## IRODALOM

1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről, IV. fejezet 100. § 1. és 2. bekezdés  
[http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=99700154.TV](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99700154.TV), letöltve 2014. dec. 10.
- Egészségügyi Szakmai Kollégium Fizikális Medicina, Rehabilitációs és Gyógyászati Segédeszköz Tagozat és Tanács meghatározásai  
<http://www.rehab-kollegium.com/Home/fogalmak3>, letöltve 2014. dec. 10.
2011. évi CXCI. törvény 3§  
[http://jogszabalykereso.mhk.hu/cgi\\_bin/njt\\_doc.cgi?docid=143417.580810](http://jogszabalykereso.mhk.hu/cgi_bin/njt_doc.cgi?docid=143417.580810) letöltve 2015. febr. 27.
- [www.kezenfogva.hu](http://www.kezenfogva.hu)
- Garai D. Profil. Munkaképesség-mérés. Budapest: Kézenfogva Alapítvány; 2008
- Batuak L. Kézenfogva Alapítvány: Lantegi módszertani útmutató. 1. kiadás. Budapest: Kézenfogva Alapítvány; 2008.
- Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2011;28(3):177-83.  
doi: 10.1007/s10014-011-0029-1
- Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Review: molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38(3):271-91.  
doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01238
- Turányi E, Hanzély Z, Bálint K, et al. The role of the pathologist in the diagnosis and therapy planning of central nervous system tumors. Prognostic and predictive markers. *Magy Onkol* 2013;57(4):215-21.  
doi: MagyOnkol.2013.57.4.215.
- Murnyák B, Csonka T, Hegyi K, et al. Magas grádusú gliómák előfordulása és molekuláris patológiája. *Ideggyogy Sz* 2013;66(9-10):312-21.
- Ponsford JL, Downing MG, Olver J, et al. Longitudinal follow-up of patients with traumatic brain injury: outcome at two, five, and ten years post-injury. *J Neurotrauma* 2014; 31(1):64-77.  
doi: 10.1089/neu.2013.2997.
- Soberg HL, Bautz-Holter E, Finset A. Physical and mental health 10 years after multiple trauma: A prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(3):628-33.  
doi: 10.1097/TA.0000000000000541.
- Saltychev M, Eskola M, Tenovuo O, et al. Return to work after traumatic brain injury: Systematic review. *Brain Inj* 2013;27(13-14):1516-27.  
doi: 10.3109/02699052.2013.831131
- Dahm J, Ponsford J. Long-term employment outcomes following traumatic brain injury and orthopaedic trauma: a ten-year prospective study. *J Rehabil Med* 2015;47:932-40.  
doi: 10.2340/16501977-2016
- Joel A, DeLisa (ed). Rehabilitation medicine. Principles and practice. Vocational rehabilitation. Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 1151-62.
- Accident Compensation Cooperation (ACC). Operational Guidelines Vocational Rehabilitation Services.  
[http://www.acc.co.nz/PRD\\_EXT\\_CSMP/groups/external\\_providers/documents/guide/wpc108003.pdf](http://www.acc.co.nz/PRD_EXT_CSMP/groups/external_providers/documents/guide/wpc108003.pdf) letöltve: 2014. dec. 10.
- International Labour Organization.  
<http://www.ilo.org/global/lang-en/index.htm> letöltve: 2015. febr. 26.
- Kullmann L. Az orvosi rehabilitáció sajátosságai. In: Huszár I, Kullmann L, Tringer L (eds). A rehabilitáció gyakorlata. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2000. p. 13-21.
- Kásler M, Köves I, Polgár Cs, et al. Onkológiai rehabilitáció. In: Katona F, Sieglér J (eds). A rehabilitáció gyakorlata. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2004. p. 425-53.
- Riskó Á. A daganatos betegek pszichoszociális rehabilitációja. In: Huszár I, Kullmann L, Tringer L (eds). A rehabilitáció gyakorlata. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2000. p. 237-57.
- NRSZH – Statisztikai évkönyv I. 2012. <http://nrszh.kormany.hu/statisztikai-jelentesek>, letöltve 2014. dec. 15.
- NRSZH – Statisztikai jelentés a Hivatal és a szakmai irányítása alá tartozó Rehabilitációs Szakigazgatási Szervek 2013-as évi szakértői munkájáról.  
<http://nrszh.kormany.hu/statisztikai-jelentesek>, letöltve 2014. dec. 15.
- Mészáros G. Új együttműködési lehetőségek – onkológiai betegek a mozgásszervi rehabilitációs osztályon. MOT XXX. Kongresszusa Pécs, 2013. nov. 14–16. *Magyar Onkológia* 2013;57(Suppl 1):62.



# RESTLESS LEG SYNDROME/WILLIS-EKBOM DISEASE IN WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Mehmet KOLUKISA<sup>1</sup>, Pınar SOYSAL<sup>2</sup>, Tuğçe Özdemir GÜLTEKİN<sup>1</sup>, Cumali KARATOPRAK<sup>3</sup>, Halide Rengin BİLGEN<sup>1</sup>, Azize Esra GÜRSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf University, Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Eylül University, Medical Faculty, Department of Geriatrics, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Bezmialem Vakıf University, Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0356> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Background and purpose** – Restless Leg Syndrome (RLS) also known as Willis-Ekbom Disease (WED) is a common condition associated with reduced quality of life and other medical conditions, particularly cardiovascular diseases. Despite its common occurrence, it is widely underdiagnosed and undertreated. Therefore, identification of high-risk individuals for RLS/WED bears diagnostic and therapeutic significance. Iron deficiency anemia has a role in the pathophysiology of RLS/WED and both conditions have been reported to occur higher in females. In this study, the frequency of RLS/WED among women diagnosed with iron deficiency anemia was examined as well as laboratory variables that could guide the clinician in the diagnosis of RLS/WED.

**Methods** – A total of 51 women attending to the department of internal medicine with complaints of fatigue and tiredness and diagnosed as having iron deficiency anemia were evaluated using the International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) diagnostic criteria for RLS. Laboratory variables were recorded. The severity of RLS/WED was assessed using the RLS rating scale in patients diagnosed with RLS/WED.

**Results** – RLS/WED was diagnosed in 41.1% of the women with iron deficiency anemia. There were no significant differences between women with or without RLS/WED in terms of laboratory variables. Also, no correlations were observed between disease severity and laboratory variables.

**Conclusion** – There is an 8 to 10-fold increase in the incidence of RLS/WED among women with iron deficiency anemia as compared to general population. Therefore, a possible diagnosis of RLS/WED should be kept in mind in all women with iron deficiency anemia.

**Keywords:** *Restless Leg Syndrome, female, iron deficiency anemia*

## A NYUGTALAN LÁB SZINDRÓMA / WILLIS-EKBOM-BETEGSÉG VASHIÁNYOS ANAEMIÁS NŐK KÖRÉBEN

Kolukisa M, MD; Soysal P, MD; Gültekin TÖ, MD; Karatoprak C, MD; Bilgen HR, MD; Gürsoy AE, MD  
*Idéggogy Sz 2016;69(9-10):356-360.*

**Bevezetés és célkitűzés** – A nyugtalan láb szindróma (RLS), más néven Willis-Ekbom-betegség (WED) csökkent életminőséggel és egészségügyi problémákkal (például cardiovascularis betegségek) járó állapot. Annak ellenére, hogy jellegzetes megjelenésű, gyakran mégis aluldiagnosztizált és alulkezelt. Éppen ezért a magas kockázatú RLS/WED egyének felismerése diagnosztikai és terápiás jelentőséggel bír. A vashiányos anaemiának patofiziológiás szerepe van az RLS/WED kialakulásában és mindkét állapotról azt állítják, hogy nőknél gyakoribb az előfordulásuk. A jelen tanulmányban az RLS/WED-nek a vashiányos anaemiás nők körében való előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk olyan laboratóriumi paraméterekkel együtt, melyek segíthetik a klinikust az RLS/WED diagnózisában.

**Módszerek** – Mind az 51 nőt, aki megjelent a belgyógyászati osztályon fáradtságra és kimerültségre panaszkodva és akiknél vashiányos anaemiát diagnosztizáltak, kivizsgálták az IRLSSG (International Restless Leg Syndrome Study Group – Nemzetközi Nyugtalan Láb Szindróma Tanulmányi Csoport) diagnosztikai kritériumai szerint RLS-re. A laboratóriumi paraméterek is feljegyzésre kerültek. Az RLS/WED súlyosságát az RLS osztályozóskála használatával becsülték meg ezen betegekben.

**Eredmények** – A vashiányos anaemiás nők 41,1%-a volt RLS/WED betegségre diagnosztizált. Nem volt szignifikáns különbség az RLS/WED beteg és a nem beteg nők között a laboratóriumi paramétereket illetően. Szintén nem volt korreláció megfigyelhető a betegség súlyossága és a laboratóriumi paraméterek között.

**Következtetés** – 8-10-szeres RLS/WED incidencianövekedés van a vashiányos anaemiás nők körében az átlagpopulációval összehasonlítva. Ezért nem szabad figyelmen kívül hagyni egy esetleges RLS/WED megjelenést minden vashiányos anaemiás nő esetén.

**Kulcsszavak:** *nyugtalan láb szindróma, nők, vashiányos anaemia*

Correspondent: Dr. Azize Esra GÜRSOY, Bezmialem Vakıf University, Medical Faculty, Department of Neurology, Adnan Menderes Street,

34093 Fatih / Istanbul, Turkey. Fax: +902126217580, phone: +905324679404, e-mail: [aesragursoy@gmail.com](mailto:aesragursoy@gmail.com)

Érkezett: 2015. január 28. Elfogadva: 2015. július 18.

**R**LS/WED is a common neurological condition with a prevalence rate between 5.0-14.3 % that is characterized by uncomfortable sensations such as burning, tingling, prickling, and pins and needles, which commonly occur in the legs and cause an irresistible urge to move the extremities<sup>1</sup>. Symptoms typically arise during rest or when the legs are not moving and generally are relieved temporarily when the patient moves his/her legs. The female to male ratio is 2 to 1 and the condition may be associated with depressive mood states, emotional instability, reduced sleep and life quality, cardiovascular diseases<sup>2, 3</sup>. Despite its high prevalence RLS/WED remains underdiagnosed and undertreated and only 6.2% to 20% of patients have been reported to be correctly diagnosed<sup>4, 5</sup>.

The pathophysiological processes responsible for the development of RLS/WED remain controversial. There is convincing evidence in the pathogenesis of the disease on the role of iron deficiency. A commonly accepted hypothesis is that the inadequate iron levels alter the activity of tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme in the synthesis of dopamine, leading to changes in dopaminergic neurotransmission<sup>6</sup>.

Despite a lot of studies examining the association between iron deficiency and RLS/WED, there is a relative lack of data on the prevalence of RLS in subjects with iron deficiency anemia. In a previous study, 31.5% of the patients with IDA were found to have RLS, corresponding to an incidence that is 4 to 5-fold higher than in normal population<sup>7</sup>. On the other hand, the data on the frequency of RLS/WED in female patients, who are more inclined to have this type of anemia, is even more limited.

Thus, the objectives of the present study was to determine the frequency of RLS/WED in female patients with iron deficiency anemia, to compare certain laboratory variables between patients groups with or without a diagnosis of RLS/WED, and to examine the relationship between laboratory variables and the severity of RLS/WED symptoms.

## Methods

*Patients:* Patients attending to the outpatient unit of the Internal Medicine Unit, Medical Faculty of Bezmialem Vakıf University with complaints of fatigue and tiredness and diagnosed as having iron deficiency anemia were included in this study if they met the inclusion and exclusion criteria. Pregnant or lactating women were not included. Patients with following conditions known to be

associated with RLS/WED were also excluded: diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, lumbosacral radiculopathy, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, Parkinsonism, peripheral arterial disease, chronic venous insufficiency, folic acid deficiency, and use of drugs such as neuroleptics, lithium, or calcium channel blockers. Also patients with active infections that may influence iron and vitamin B<sub>12</sub> assays, chronic renal or hepatic failure, untreated thyroid disease, hematological malignancy, collagen tissue disorders, inflammatory bowel disease, or gluten sensitive enteropathy were excluded. Finally, 51 female patients were included. Sociodemographic characteristics including age and gender were recorded.

The following laboratory variables were recorded in all patients: hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, coefficient of variation of red cell distribution width, standard deviation of red cell distribution width, vitamin B<sub>12</sub>, serum iron, total iron binding capacity, ferritin, transferrin and erythropoietin. Morning blood samples were collected after an overnight fasting in all patients. A hemoglobin level below 12 g/dl and serum ferritin level < 30 µg/l or a transferrin saturation <20% was considered diagnostic for iron deficiency anemia<sup>8</sup>.

All patients were assessed using the 2012 revised International Restless Leg Syndrome Study Group IRLSSG diagnostic criteria in the Neurology Unit of the healthcare facility<sup>9</sup>. These criteria include the following: 1) An urge to move the legs, usually accompanied or caused by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs. 2) An urge to move or unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity such as lying or sitting. 3) An urge to move or unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues. 4) An urge to move or unpleasant sensations are worse in the evening or night than during the day or only occur in the evening or night. 5) Symptoms are not solely accounted for by another medical or behavioral condition. Patients were categorized into two groups based on the presence or absence of RLS/WED. Also, the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (IRLSSG-RS) which includes a total of 10 questions employing a 0 to 4 point rating strategy for each question (0: no effect, 4: severe symptoms) was administered to patients diagnosed with RLS/WED.

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation. Continuous variables were eva-

**Table 1.** Comparison of laboratory variables in RLS/WED (+) and RLS/WED (-) groups

	RLS/WED (+) (n: 21)	RLS/WED (-) (n: 30)	p value
Age	38.3±11.8	38.8±10.6	0.87
<i>Laboratory variables</i>			
Hemoglobin	9.2±1.1	9.1±1.3	0.68
Hematocrit	32.0±2.8	31.1±3.3	0.38
MCV	68.2±6.7	71.8±7.6	0.09
MCH	20.1±2.7	21.0±3.0	0.19
MCHC	29.7±1.5	29.4±1.45	0.70
RDW-CV	17.9±2.0	18.2±3.3	0.74
RDW-SD*	43.0±4.1	45.7±6.1	0.39
Serum Iron*	29.0±13.6	37.2±48.5	0.77
Total Iron Binding Capacity	451.6±76.0	420.0±63.0	0.42
Ferritin*	6.4±7.9	11.8±13.6	0.17
Transferrin*	346.2±53.1	337.0±47.2	0.64
Erythropoietin	62.7±59.0	58.0±53.6	0.50
Vitamin B <sub>12</sub> *	298.0±84.4	331.1±143.7	0.67
Transferrin Saturation*	7.09±4.71	6.91±3.19	0.55

\*Mann-Whitney Test

MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW-CV: coefficient of variation of red cell distribution width, RDW-SD: standard deviation of red cell distribution width

**Table 2.** Association between IRLSSG-RS scores and laboratory variables

	IRLSSG – Rating Scale Score p (rho) values
Hemoglobin	0.55 (0.12)
Hematocrit	0.60 (0.11)
MCV	0.17 (0.29)
MCH	0.08 (0.36)
MCHC	0.18 (0.28)
RDW-CV	0.40 (0.18)
RDW-SD	0.15 (0.30)
Iron	0.67 (0.09)
Total iron binding capacity	0.74 (0.07)
Ferritin	0.37 (0.19)
Transferrin	0.71 (0.08)
Vitamin B <sub>12</sub>	0.68 (0.09)
Transferrin saturation	0.84 (0.08)

lated with Kolmogorov-Smirnov test for normal distribution. Continuous variables with normal distribution were evaluated with Independent Sample t-test and with abnormal distribution were evaluated with Mann-Whitney U test. The correlation between the severity of RLS and blood parameters was examined using Spearman's correlation coefficient. Probabilities <0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc.).

## Results

RLS/WED was present in 41.1% of the women patients with iron deficiency anemia. The mean age in RLS /WED patients was 38.3±11.8 years vs. 38.8±10.6 years in those without RLS/WED, the difference being insignificant.

Laboratory variables were not significantly different between RLS/WED (+) and RLS/WED (-) groups (**Table 1**).

No correlations between complete blood count, iron, ferritin, total iron binding capacity, transferrin saturation, erythropoietin and vitamin B<sub>12</sub> levels and the severity of RLS as assessed by IRLSSG-RS could be detected (**Table 2**).

## Discussion

RLS/WED is a chronic neurological disease associated with impairment of the quality of life and increased risk of anxiety, depression, and cardiovascular comorbidities<sup>10</sup>. Despite its high prevalence in different studies, RLS/WED largely remains undiagnosed and undertreated in daily clinical practice. Therefore, identification of the appropriate target populations may improve diagnostic yield.

Iron deficiency, renal failure and diabetes mellitus are major factors that are associated with or exaggerate RLS/WED symptoms. Also, pregnancy has been linked with the development of RLS/WED.

Iron is a co-factor for tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme in dopamine synthesis, and there is a general consensus that inadequate iron levels alter the activity of tyrosine hydroxylase involved in dopamine synthesis, with a subsequent effect on dopaminergic neurotransmission. Also, reduced ferritin and transferrin levels have been found in the cerebrospinal fluid samples from RLS patients as well as reduced iron in basal ganglion in autopsy and radiology studies<sup>11, 12</sup>.

Anemia is one of the most common conditions in women in the reproductive age group, with up to 60% of the pregnant women in developing countries suffering from iron deficiency anemia. According to World Health Organization (WHO) data, the global prevalence of anemia in non-pregnant women between 15 and 49 years of age is 30.2% and 50% of these cases are thought to have iron deficiency anemia<sup>13</sup>. Several studies examined the frequency of restless leg syndrome in patients with iron deficiency anemia. In the study by *Allen et al.* a 4 to 5-fold increased incidence of RLS was found among anemic individuals<sup>4</sup>. Similar to that study, *Rangarajan et al.* found significantly increased frequency of RLS symptoms in patients with iron deficiency anemia as compared to healthy controls<sup>14</sup>. In another study from our country, 41% of the patients with iron deficiency anemia were found to have RLS/WED<sup>15</sup>.

Although all these studies involved patients with iron deficiency anemia, majority of the study population consisted of female participants, in whom an increased frequency of RLS/WED was observed. On the other hand, our study involved only female subjects with iron deficiency anemia and the high incidence of RLS/WED in this population was supportive of previous findings.

In this study, our aim was to examine the frequency of RLS/WED in women with iron deficiency anemia, i.e. a potential target population, and to identify laboratory variables that may suggest the presence of RLS/WED in this patient group in an effort to provide diagnostic assistance, particularly for primary care physicians. Therefore, our study population did not include patients already diagnosed and followed-up at a hematology unit, but encompassed a group of women newly diagnosed with iron deficiency anemia after attending to an internal medicine outpatient unit with complaints of fatigue or tiredness. Instead of comprehensive work-up for RLS/WED, IRLSSG diagnostic criteria with proven validity have been preferred as a practical diagnostic modality in an outpatient unit.

A high incidence of RLS/WED, i.e. 41.1% was found among women with iron deficiency anemia

in our study. In a previous community-based study from our country the reported general prevalence of RLS/WED is 3.2%, with a prevalence of 3.9% specifically among women<sup>16</sup>. Another study from our country in different area reported a prevalence of 3.4% in the general population and a prevalence of 5.1% in women<sup>17</sup>. In our study, where the same diagnostic criteria were employed, an 8 to 10-fold increased incidence of RLS/WED was found among women with iron deficiency anemia.

In our study certain laboratory variables with a potential role in the physiopathology of RLS was explored, but no significant differences were found in subjects with or without RLS, consistent with previous similar studies<sup>7</sup>.

It may be assumed that risk assessment may be unnecessary in this patient group on the basis of the assumption that correction of iron deficiency may lead to improvement in RLS/WED. In a Cochrane review, it has been concluded that there is insufficient evidence to determine that treatment of iron deficiency results in beneficial effects in RLS/WED<sup>18</sup>. Although this review includes studies about the efficacy of IV iron therapy, a subsequent recent study reported a response rate of 76% for RLS/WED symptoms with IV iron replacement<sup>19</sup>. It should also be kept in mind that RLS/WED may exaggerate anemia-related complaints such as fatigue and tiredness, through reduced quality of sleep<sup>20</sup>. Thus, symptoms of RLS/WED should be checked in patients with anemia and additional treatment options such as dopamine agonists or anti-epileptics like pregabalin and gabapentine should be implemented in those whose RLS/WED symptoms do not improve by the treatment of anemia.

Despite the role of iron in the physiopathology of RLS/WED, not all patients with iron deficiency anemia have RLS/WED symptoms. Diurnal variation of the circulatory iron metabolism is one of the factors that has been used to explain this phenomenon. It has been shown that nocturnal iron levels may be 50 to 60% lower as compared to day-time iron concentrations and patients with RLS/WED symptoms may have alterations in terms of the ratio between night-time and day-time iron concentrations<sup>21</sup>. Therefore, it may be appropriate to compare the changes in the ratio of nocturnal and daytime iron levels in individuals with or without RLS/WED symptoms in further studies.

## Conclusion

In summary, an 8 to 10-fold increased incidence of RLS/WED as compared to general population was

found among women with iron deficiency anemia. A possibility of RLS/WED should always be kept in mind in all women with diagnosis of iron deficiency anemia.

## ACKNOWLEDGMENTS AND DISCLOSURE OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest in this work.

## REFERENCES

1. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2011.05.002>
2. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:101-5. <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.101>
3. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008;70:35-42. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000287072.93277.c9>
4. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286-92. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.11.1286>
5. Möller C, Wetter TC, Köster J, Stiasny-Kolster K. Differential diagnosis of unpleasant sensations in the legs: prevalence of restless legs syndrome in a primary care population. *Sleep Medicine* 2010;11(2):161-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.04.009>
6. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007;12:101-12.
7. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88:261-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23397>
8. Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638-43. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.4638>
9. International Restless Legs Study Group. IRLSSG diagnostic criteria for RLS (2012). Available at: [www.irlssg.org](http://www.irlssg.org).
10. Winter AC, Schurks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K. Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: prospective cohort study. *BMJ Open* doi:10.1136/bmjopen-2012-000866. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000866>
11. Earley CJ, Connor J, Garcia-Borreguero D, Jenner P, Winkelman J, Zee PC. Altered Brain iron homeostasis and dopaminergic function in Restless Legs Syndrome (Willis-Ekbom Disease) *Sleep Med* 2014;15(11):1288-301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.009>
12. Rizzo G, Manners D, Testa C, Tonon C, Vetrugno R, Marconi S. Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging. *Mov Disord* 2013;28:1886-90. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25576>
13. World Health Organization, iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control (accessed on 1 May 2013). Available at [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en).
14. Rangarajan S, D'Souza GA. Restless legs syndrome in Indian patients having iron deficiency anemia in a tertiary care hospital. *Sleep Med* 2007;8(3):247-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2006.10.004>
15. Akyol A, Kiylioglu N, Kadikoylu G, Bolaman AZ, Ozgel N. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg* 2003;106(1):23-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.07.004>
16. Sevim S, Dogu O, Kaleagasi H, Aral M, Metin O, Camdeviren H. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:226-30.
17. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü UT, Dilaver E, Kuma A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Seacoast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med* 2010;11:82-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.10.008>
18. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007834. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007834.pub2>
19. Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ, Allen RP. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2014;15(12):1473-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.08.012>
20. Cuellar NG, Strumpf NE, Ratcliffe SJ. Symptoms of restless legs syndrome in older adults: outcomes on sleep quality, sleepiness, fatigue, depression, and quality of life. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1387-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01294.x>
21. Scales WE, Vander AJ, Brown MB, Kluger MJ. Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables. *J Appl Physiol* 1988;65:1840-6.